

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO – UNISAGRADO

MARIANA JUSTULIN PULTRINI

AVALIAÇÃO DO PERFIL COMPARATIVO POR METODOLOGIA DE
DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS DE ESPIRONOLACTONA

BAURU

2022

MARIANA JUSTULIN PULTRINI

AVALIAÇÃO DO PERFIL COMPARATIVO POR METODOLOGIA DE
DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS DE ESPIRONOLACTONA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como parte dos requisitos para obtenção do
título de bacharel em Farmácia - Centro
Universitário Sagrado Coração.

Orientador: Prof. Me. Fernando Tozze Alves
Neves.

BAURU

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

P983a

Pultrini, Mariana Justulin

Avaliação do perfil comparativo por metodologia de dissolução de comprimidos de espironolactona / Mariana Justulin Pultrini. -- 2022.
31f. : il.

Orientador: Prof. Me Fernando Tozze Alves Neves.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Centro
Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP

1. Espironolactona. 2. Perfil de Dissolução. 3. Equivalência
Farmacêutica. I. Neves, Fernando Tozze Alves. II. Título.

MARIANA JUSTULIN PULTRINI

AVALIAÇÃO DO PERFIL COMPARATIVO POR METODOLOGIA DE
DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS DE ESPIRONOLACTONA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como parte dos requisitos para obtenção do
título de bacharel em Farmácia - Centro
Universitário Sagrado Coração.

Aprovado em: ___/___/___.

Banca examinadora:

Prof. Me. Fernando Tozze Alves Neves. (Orientador)

Centro Universitário Sagrado Coração

Prof. Dr. Danilo Antonini Alves

Centro Universitário Sagrado Coração

Dedico este trabalho aos meus pais, com todo o meu amor, carinho e principalmente agradecimento por serem a base para este sonho se concluir e o meu maior exemplo.

RESUMO

A espironolactona é um diurético antagonista de aldosterona amplamente utilizado na prática clínica do tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica. Comercialmente pode ser encontrado como medicamento referência, genérico e similar, na forma farmacêutica comprimido. Segundo a RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, para que este medicamento possa ser considerado intercambiável entre as formas comerciais disponíveis, inicialmente faz-se necessário a comprovação por meio do teste de equivalência farmacêutica. Neste sentido o presente trabalho teve como objetivo comparar os perfis de dissolução de comprimidos de espironolactona 50mg. Para tanto, previamente foi construída uma curva de calibração de espironolactona com cinco pontos, a qual permitiu a obtenção dos coeficientes linear, angular e de correlação. A partir disto, foram realizados os ensaios de perfil de dissolução em sextuplicata, segundo parâmetros farmacopéicos: 1000 mL de HCl 0,1M + Dodecil Sulfato de Sódio (2%), pá (aparato) e velocidade de rotação (75 rpm) e tempo de análise (60 minutos) com coleta de amostras em intervalos de 5, 10, 15, 30, 45 e 60 minutos. As alíquotas foram filtradas e diluídas para a concentração final de 10 ppm, para posterior leitura em espectrofotômetro à 242 nm, possibilitando assim a determinação da porcentagem de dissolução em cada um dos intervalos de tempo amostrados. Foi possível observar que todos os tipos comerciais avaliados apresentaram resultados acima do valor mínimo de 75% especificado pela Farmacopeia Europeia. Entretanto, houve diferença estatisticamente significativa entre as amostras avaliadas, representado assim uma baixa equivalência farmacêutica.

Palavras-chave: Espironolactona. Perfil de Dissolução. Equivalência Farmacêutica.

ABSTRACT

Spirolactone is an aldosterone antagonist diuretic widely used in clinical practice for treating Systemic Hypertension. Commercially, it can be found as reference medicine, generic and similar, in tablet form. According to the RDC No. 31 of August 11, 2010, from Brazil's National Health Surveillance Agency, for this drug to be considered interchangeable between the commercial forms available, it is initially necessary to prove pharmaceutical equivalence by means of the pharmaceutical equivalence test. In this sense, the present study aimed to compare the dissolution profiles of spironolactone 50mg tablets. For this, a five-point calibration curve of spironolactone was previously constructed, which allowed linear, angular and correlation coefficients to be obtained. From this, the dissolution profile test was performed in sextuplicate, according to the pharmacopoeia parameters: 1000 mL of 0.1M HCl+ Sodium Dodecyl Sulphate (2%), paddle (apparatus) and rotation speed (75 rpm) and analysis time (60 minutes) with sample collection at intervals of 5, 10, 15, 30, 45 and 60 minutes. The aliquots were filtered and diluted to a final concentration of 10 ppm, to be read later in a spectrophotometer at 242 nm, thus making it possible to determine the percentage of dissolution in each of the sampled time intervals. It was possible to observe that all the commercial types evaluated presented results above the minimum value of 75% specified by the European Pharmacopoeia. However, there was a statistically significant difference among the samples evaluated, thus representing a low pharmaceutical equivalence.

Keywords: Spirolactone. Dissolution Profile. Pharmaceutical Equivalence.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos reagentes utilizados no preparo do meio de dissolução.....	20
Tabela 2 – Características dos materiais utilizados no preparo do meio de dissolução	20
Tabela 3 – Porcentagem de dissolução das amostras em função do tempo	24
Tabela 4 – Representação dos valores de F2 na comparação entre as amostras	25
Tabela 5 – Resultados da comparação estatística de acordo com os valores de P.	26

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVOS	12
2.1	OBJETIVO GERAL.....	12
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3	DESENVOLVIMENTO	13
3.1	FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS.....	13
3.2	COMPRIMIDOS.....	14
3.3	ESPIRONOLACTONA	15
3.4	SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA.....	16
3.5	TESTES DE DISSOLUÇÃO	17
3.6	EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA	18
3.7	MATERIAL E MÉTODO.....	19
3.7.1	Material	20
3.7.1.1	<i>Excipientes e Reagentes</i>	<i>20</i>
3.7.1.2	<i>Equipamentos e materiais</i>	<i>20</i>
3.7.2	Método.....	20
3.7.2.1	<i>Preparo da curva de calibração</i>	<i>20</i>
3.7.2.2	<i>Teste de Dissolução Comparativo.....</i>	<i>21</i>
3.7.2.3	<i>Avaliação estatística.....</i>	<i>22</i>
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	24
5	CONCLUSÃO	28
	REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

As formas farmacêuticas se caracterizam como um compilado de apresentações que diferem em forma, administração, características físicas e químicas que contêm um ou mais princípios ativos e excipientes. Dentre elas, encontram-se as formas farmacêuticas sólidas orais (FFSO), sendo representadas principalmente pelos comprimidos, cápsulas, drágeas, granulados. As FFSO são de extensa utilização, devido as facilidades e vantagens da administração por via oral, que atinge eficientemente a circulação sistêmica (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2007).

Dentre as FFSO, os comprimidos representam uma das mais habituais e importantes formas de administração de medicamentos por via oral, abrangendo muitas variações que se adequam segundo a necessidade de uso terapêutico de cada paciente, como por exemplo os comprimidos mastigáveis, que possuem desintegração rápida, comprimidos efervescentes, que atuam aumentando a dissolução do princípio ativo, comprimidos de liberação prolongada, que visam a absorção mais lenta do fármaco pelo organismo de forma controlada, comprimidos sublinguais, que são rapidamente absorvidos pelo organismo e, conseqüentemente têm um início de resultado farmacológico mais rápido (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2007).

Diante de todas as vertentes que abrangem a variedade e especificidade de cada insumo farmacêutico ativo (IFA), em 1995, Amidon e colaboradores criaram o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), uma importante ferramenta utilizada no delineamento da pesquisa e desenvolvimento de formas farmacêuticas. O SCB consiste em quatro classes biofarmacêuticas, as quais avaliam e classificam os IFA dentro destas categorias, considerando os parâmetros de solubilidade e permeabilidade como suas principais propriedades relacionadas à absorção. É um importante ponto a ser analisado, já que a partir de sua metódica pode-se assegurar a bioequivalência entre produtos medicamentosos, ou seja, que ambos apresentam resultados de velocidade de absorção e biodisponibilidade compatíveis em condições pareáveis (ABDOU; HANNA; MUHAMMAD, 2004; BONAMICI, 2009).

Os IFA pertencentes as classes II e IV dos SCB merecem especial atenção, pois apresentam problemas importantes no momento da formulação farmacêutica no que diz respeito a dissolução e biodisponibilidade. Sob esse viés, tornou-se factível a análise de comprimidos de espirolactona, que são pertencentes a classe II da SCB, além de ser um IFA diurético largamente utilizado pela população, fazendo parte da Lista de Medicamentos Essenciais, a RENAME (BRASIL, 2022; VILLANOVA; SÁ, 2007).

Por conseguinte, para o estudo da espironolactona, procedeu-se em comparações com o medicamento referência, genérico e similar por meio de testes de dissolução, que representam uma das ferramentas mais consolidadas para resultados de equivalência farmacêutica, fazendo-se assim essencial para a avaliação da qualidade e eficácia medicamentosa entre os produtos farmacêuticos com esta substância ativa (BRASIL, 2010).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a equivalência farmacêutica em comprimidos de espironolactona.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar três diferentes marcas de comprimidos de espironolactona;
- Avaliar o perfil de dissolução das três diferentes marcas de comprimidos de espironolactona;
- Comparar os resultados obtidos com monografias farmacopéicas;
- Calcular a relação de equivalência farmacêutica entre as três diferentes marcas de comprimidos de espironolactona.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS

A via oral representa uma das formas de administração medicamentosa mais utilizadas e conhecidas popularmente, partindo do princípio no qual os seus componentes atingem efeitos sistêmicos e possuem sua absorção farmacológica ao chegar no sistema digestivo, intestinal e pelas mucosas presentes no organismo. Como importante representante da administração por via oral, tem-se as formas farmacêuticas sólidas (FFS), que compõem uma grande parcela do arsenal existente de fármacos produzidos e comercializados (AULTON; TAYLOR, 2016).

As formas farmacêuticas sólidas orais (FFSO) se destacam pela sua viabilidade nos quesitos de facilidade de uso, se tratando de uma forma de medicação simples e eficaz. Entre os principais representantes da classificação, cita-se os comprimidos, cápsulas, drágeas, pós e granulados. Cada uma dessas formas farmacêuticas se constitui de características próprias para sua estabilização e eficácia, dentro de suas conformações físicas e químicas (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2007).

Nessa perspectiva, existem diferentes testes de controle de qualidade que visam analisar a competência e viabilidade de todos os tipos de produtos farmacêuticos das FFSSO. É de suma necessidade que o produto farmacêutico tenha estabilidade tanto durante o processo como depois de finalizado, de forma a corresponder plenamente ao seu período pré-determinado de validade. Para tanto, todo o planejamento de formulação por meio da escolha dos excipientes é desenvolvido visando atingir este e outros parâmetros de qualidade e, de maneira geral, todas as FFS contemplam esse aspecto com grande vantagem, se mostrando bastante estáveis (GIL, 2007).

Com referência aos testes de qualidade, os mesmos podem ser divididos em testes na matéria prima, testes de produto em processo e os testes de produto acabado. Para as matérias-primas é muito comumente aplicado a testagem de granulometria, que compreende a uniformidade das partículas que representam impacto direto na compactação e posteriormente na dissolução e solubilidade da FFSSO. Os testes de produto acabado, como os de peso médio, desvio padrão, dureza, friabilidade, dissolução, desintegração e as normas para a preparação da amostragem são pontos imprescindíveis que são obrigatórios em toda linha de produção e os responsáveis pela garantia de confiabilidade (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

3.2 COMPRIMIDOS

Os comprimidos compreendem a FFSO de maior atribuição e aceitação pela população, consolidado pelas suas vantagens em segurança de administração, garantia de estabilidade física e química comparado a outras formas de farmacêuticas, além de possuírem aplicabilidade financeira pela condição de produção em larga escala industrial (AULTON; TAYLOR, 2016).

Os comprimidos podem ser obtidos por 3 principais técnicas, como a granulação por via úmida, granulação por via seca e compressão direta. Todas apresentam como etapa final a compressão, que é designada como um processo realizado por câmara com matriz de compressão, a qual exerce uma compenetrada pressão por meio de punções que se encontram, comprimindo os constituintes da formulação ali presentes. A matriz desempenha a função de molde e as punções de compressão atuam também na forma e diâmetro do produto farmacêutico (OLIVEIRA, 2012).

A granulação por via úmida consiste na formação de uma massa úmida dos componentes do medicamento que irão se transformar em grânulos ou *pellets* e sofrerão por etapas de secagem, para a perda de umidade, e são finalizadas pela compressão em equipamento. Em contrapartida, a granulação por via seca confere uma mistura de pós que compõem a formulação e se compactarão por meio de uma pré-compressão, passando por processos de quebra e por fim a etapa de compressão. Por conseguinte, a compressão direta possui a diferença em não passar por processos de granulação, ao passo que, as etapas se dão somente pela tamisação, mistura e compressão, sendo plausível somente em condições específicas relacionadas a compressibilidade dos constituintes da fórmula e tipo de excipiente utilizado (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2007).

A definição da palavra comprimido se dá como uma forma farmacêutica passível de um ou mais ativos, necessitando ou não de excipientes, compreendendo uma variedade de tamanhos, formatos e finalidades. Todas estas particularidades supracitadas fazem parte das características da forma farmacêutica, que são ressaltadas em cada tipo de comprimido, sendo os principais representantes os de liberação modificada, liberação prolongada, efervescente, mastigável, orodispersível, revestido e revestido de liberação prolongada (PRISTA *et al.*, 2003).

Para todas as naturezas de comprimidos, os testes de qualidade são uma exigência que valida a condição e beneficência do intitulado, por meio de testes físico e químicos, que englobam as propriedades mecânicas e reológicas do medicamento. Dentre eles, a espessura do comprimido representa um importante teste de parâmetro de uniformidade de formulação,

testes como a dureza e friabilidade são representativamente significativos para referenciar o grau de resistência do comprimido com relação a impactos e forças, além de testes de desintegração e dissolução, que possuem valores de referência de acordo com a finalidade do comprimido, como por exemplo formas orodispersíveis devem implicar uma rapidez maior nestes testes do que as formas revestidas de liberação prolongada, por conseguinte os testes de determinação da compressibilidade e ângulo de repouso também são de suma importância neste aspecto (GIL, 2007).

3.3 ESPIRONOLACTONA

O fármaco espironolactona é classificado como um diurético da classe dos Antagonistas da Aldosterona, também chamado de Diuréticos Pouparadores de Potássio. Esta classe atua no túbulo coletor presente nos rins, e seu mecanismo de ação consiste principalmente em antagonizar o efeito do hormônio aldosterona, cuja função está interligada com a síntese de um transportador responsável pela absorção do sódio. Consequentemente o uso da espironolactona causa menor absorção sódica que se acumula na urina, aumentando a sua quantidade, e assim resultando no efeito diurético (GOLAN *et al.*, 2001).

O efeito diurético fornecido pelo uso da medicação é indicado principalmente para o controle da hipertensão, além de ser prescrito em casos de distúrbios edematosos, os quais apresentam correlação com inchaço no paciente como nos casos de edema e ascite, também em situações de insuficiência cardíaca e cirrose hepática. Suas apresentações são em forma de comprimidos, nas dosagens de 25, 50 e 100 mg (ALDACTONE, 2022).

Além disso, o uso da espironolactona apresenta eficácia comprovada em diversos distúrbios correlacionados com o sistema endócrino do organismo humano. Isso se torna passível pela capacidade deste princípio ativo em apresentar ação antagonista dos androgênios, que representam importantes hormônios presentes nos indivíduos do sexo masculino e em menor porcentagem nos indivíduos do sexo feminino, como por exemplo a testosterona. Em vista disto, algumas mulheres podem apresentar um excesso de hormônios androgênicos, o que resulta em uma sintomática caracterizada por hirsutismo, complicações com acnes pelo rosto e corpo, irregularidades de ciclo menstrual. Assim sendo, o medicamento apresenta viabilidade no controle dos sintomas supracitados, podendo ser administrado em diferentes dosagens de acordo com a patologia e surte melhora dentro de dois meses de uso (KATZUNG; TREVOR, 2017).

A espironolactona, faz parte da segunda classe perante o Sistema de Classificação Farmacêutica (SCB), ou seja, é caracterizada como um ativo de baixa solubilidade e alta permeabilidade, por apresentar tais características físico-químicas se mostra de alta relevância para estudos, sendo importante a avaliação de sua dissolução para melhor evidência de sua biodisponibilidade (ARRUNATÉGUI *et.al.*, 2015; BONAMICI, 2009).

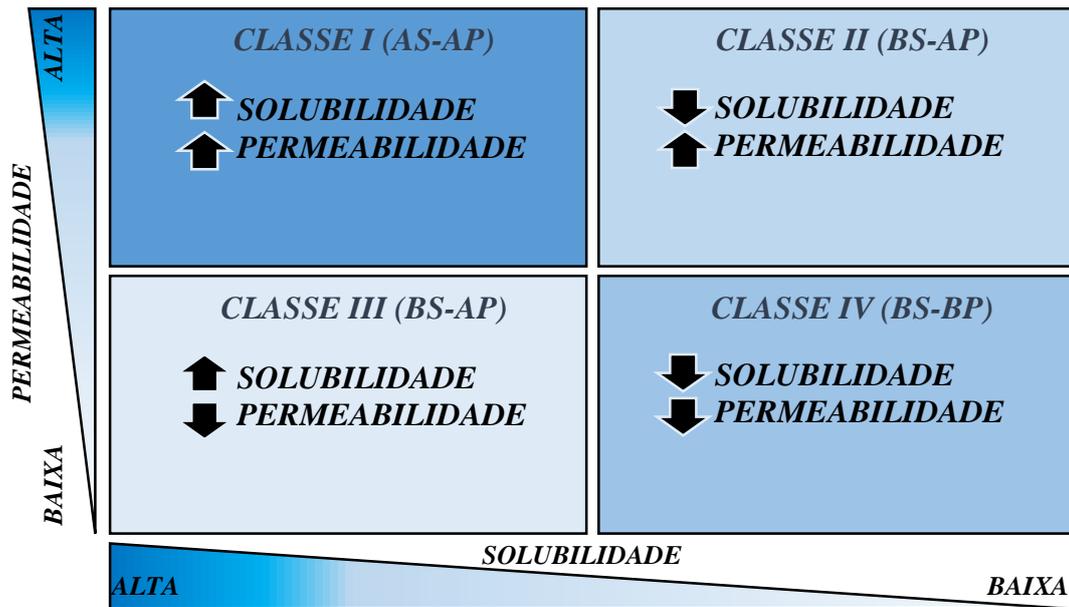
3.4 SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA

A absorção de um fármaco é uma das etapas farmacocinéticas mais importantes com relação a aptidão de resultados farmacológicos, sendo correspondida pela passagem do princípio ativo de seu local de administração para a corrente sanguínea e é diretamente influenciável pelas condições do Trato Gastro Intestinal (TGI) de cada indivíduo, além de fatores relevantes como pH, fluxo de sangue, área e tempo de superfície de contato. Nessa lógica, surge o SCB que consolida o apresentado que dispõe da correlação entre a dissolução de um medicamento com a biodisponibilidade resultante perante parâmetros de solubilidade e permeabilidade, sendo estes fundamentais para uma absorção farmacológica satisfatória (BONAMICI, 2009; CLARK *et al.*, 2013).

Criado por Amidon e colaboradores em 1995, o SCB, é dividido em quatro classes. A primeira classe ou classe I, representa os ativos que possuem alta solubilidade e alta permeabilidade, ou seja, são fármacos que são considerados como bem absorvidos pelo organismo, como exemplo cita-se as formas farmacêuticas de liberação imediata. A segunda classe ou classe II, corresponde aos medicamentos de baixa solubilidade e alta permeabilidade, correspondendo a uma divisão que confere atenção pela conformidade de alta absorção com baixa dissolução (AMIDON *et al.* 1995).

Já a terceira classe ou classe III, contempla os fármacos de alta solubilidade e baixa permeabilidade, na qual a permeabilidade norteia a taxa de absorção medicamentosa, que, de forma geral se dá em liberação rápida. Por fim, a quarta classe ou classe IV, é representada por baixa solubilidade e baixa permeabilidade, considerada assim, a divisão mais complexa compreendendo problemas de administração oral de eficiência, geralmente acoplado a grandes limitações na permeabilidade do princípio ativo, que passa a ter uma biodisponibilidade baixa (Figura 1) (AMIDON *et al.* 1995).

Figura 1 - Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB).



Fonte: Elaborada pela autora.

A classificação SCB é a principal condição que conduz os testes de dissolução, os quais avaliam a dissolução do fármaco relacionando o *in vitro-in vivo*. Para os casos I da segregação, a biodisponibilidade apresenta como fator limitante para a absorção as condições de esvaziamento gástrico do organismo. Já a classe III, contempla dificuldades de absorção correlacionadas com a permeabilidade do fármaco, ou seja, que o mesmo consiga atingir seu local de ação medicamentosa. Em contrapartida, os casos II e IV, são os mais condicionados a realização de testes de dissolução variados, pela necessidade de estudo e compreensão acerca de seus resultados de biodisponibilidade, que podem ser prejudicados pela conformação de sua classificação designada pela baixa solubilidade (BRASIL, 2002).

3.5 TESTES DE DISSOLUÇÃO

A dissolução é um teste físico químico que proporciona parâmetros acerca da absorção de um fármaco, isso se dá pela relação existente entre a velocidade de dissolução com a capacidade do fármaco ser liberado e absorvido pelo organismo, ou seja, o objetivo da testagem se aplica em obter resultados de equivalência entre fármacos e é um dos mais importantes testes de qualidade acerca das formas farmacêuticas sólidas, sendo utilizado para comprimidos, cápsulas e drágeas (GIL, 2007).

O teste é realizado por meio de um equipamento dissolutor, que irá avaliar a dissolução das amostras em função do tempo. O aparelho compõe-se pela apresentação de seis cubas transparentes e de material inerte, onde é inserido a FFSO de testagem e seu respectivo meio

de dissolução, que são submersos ao banho maria termostaticado com temperatura ideal em torno de 37°C, além disso, possui hastes em cada uma das cubas que são responsáveis pela agitação do meio, podendo ser do tipo pá ou cesto e o motor que possibilita ajustar a velocidade de rotação das hastes, isso ao fato de que cada princípio ativo possui um meio, aparato e velocidade próprios respectivamente (BRASIL, 2019).

Existem duas variações do procedimento, a primeira se trata do Teste Pontual, o qual é indicado para conclusões sobre produtos já finalizados, de forma que se realiza apenas uma ou seis coletas da amostra em um único tempo pré-determinado. A outra possibilidade, se trata do Teste de Perfil Comparativo, no qual existe uma condição de ter-se no mínimo cinco tempos de coleta da amostra, assim é indicado para avaliação da equivalência farmacêutica, ou seja, a compatibilidade de resultados entre produtos farmacêuticos de mesmo princípio ativo (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Para uma satisfatória metódica e interpretação do teste é importante considerar os fatores associados aos fármacos que impactam diretamente nos resultados, tais como a dureza, a qual quanto maior seu índice, menor será a velocidade de dissolução, o teor, quantidade e tipos de excipientes, os quais podem retardar o processo e devem ser compatíveis com a formulação, o revestimento de comprimidos, polimorfismo, que é a problemática da formação de cristais na composição física do medicamento, a solubilidade do fármaco, que é totalmente relativa a biodisponibilidade e classificação SCB, que apresentando considerações características para cada subdivisão (BERMAR, 2014).

3.6 EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

De acordo com os órgãos vigentes do Ministério da Saúde, estão disponíveis atualmente três conformações de um mesmo tipo de medicamento, que é correspondido pela classificação em medicamento referência, genérico e similar. O medicamento referência é denominado como o primeiro medicamento com determinado princípio ativo a ser comercializado, sendo considerado um medicamento inovador e que transpassou os custos de pesquisa, testes e eficácia e é registrado pelo Órgão Federal com essa catalogação (BRASIL, 2003).

O medicamento genérico corresponde ao medicamento que se faz compatível em princípio ativo, dose, via de administração e forma farmacêutica com o medicamento referência. Para tanto, passa por todos os testes de eficácia e segurança que viabilizam a mesma finalidade terapêutica e comprova a equivalência farmacêutica entre ambos (BRASIL, 2003).

Dentro do contexto histórico, a implementação da intitulação dos genéricos, impactou diretamente na economia do país brasileiro nos anos finais da década de 90, bem como uma maior possibilidade de compra de medicamento pela parcela da população de faixa econômica mais restritiva, já que se trata de um medicamento mais acessível. Esta grande inovação, foi estabelecida formalmente e regulada pela Resolução dos Genéricos de 1999, a qual determina todos os critérios que se fazem necessários para uma fabricação de genéricos competentes ao produto referência (ARAÚJO *et al.*, 2010; BRASIL, 1999).

O medicamento similar, tem sua estruturação com as mesmas características de princípio ativo, dose, via de administração e forma farmacêutica equiparado com o medicamento referência. Entretanto, somente em 2015 sancionou-se a obrigatoriedade de que todos os fármacos classificados como similares possuam a obrigatoriedade de serem aprovados em todos os mesmos testes de eficácia, segurança, equivalência do medicamento principal. Anteriormente a esta condição, muitos medicamentos similares não possuíam a mesma bioequivalência farmacêutica, o que hoje é garantido pela legislação como indispensável para qualquer comercialização de um medicamento em classificação similar (BRASIL, 2015).

Atrelando os três conceitos supracitados, forma-se a concepção de equivalência farmacêutica, o qual é determinada pelos testes de bioequivalência, segurança e eficácia que permitem a colocação de que estes diferentes tipos de medicamentos são equivalentes entre si. Fundamentalmente, os testes de equivalência farmacêutica visam analisar se as amostras competentes apresentam o mesmo princípio ativo, com concentração correspondente e que estas formas medicamentosas possuam equidade em suas características físico-químicas, resultando em maior similaridade bioequivalente. Para tal finalidade, um dos testes mais utilizados é o perfil de dissolução comparativo (STORPIRTIS *et al.*, 2004).

Outro quesito importante com relação aos fármacos equivalentes, é conotação da intercambialidade, que fundamenta regras para a venda destes medicamentos em caso de substituição. O medicamento referência é aceitável de troca pelo genérico e pelo similar. Já os medicamentos genéricos e similares só poderão ser efetuados trocas pelo fármaco referência, mas não entre si. Além disso, toda esta transação se limita a possibilidade de troca somente com o medicamento similar que foi analisado e aprovado pela ANVISA, o qual deve demonstrar em sua embalagem a constatação de medicamento similar equivalente ao medicamento referência (BRASIL, 2014).

3.7 MATERIAL E MÉTODO

3.7.1 Material

3.7.1.1 Excipientes e Reagentes

Para a preparação do meio de dissolução foram utilizados os reagentes descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Características dos reagentes utilizados no preparo do meio de dissolução.

Reagentes	Lote
Ácido Clorídrico P.A. – A.C.S.	222242
<i>Sodium Dodecyl Sulfate (SDS)</i>	0106007
Medicamento Referência	FE7877
Medicamento Genérico	767733
Medicamento Similar	783507

Fonte: Elaborada pela autora.

3.7.1.2 Equipamentos e materiais

Para a manipulação das formas farmacêuticas comprimidos e para a realização dos testes analíticos foram utilizados os seguintes equipamentos e materiais descritos na Tabela 2.

Tabela 2 - Características dos materiais utilizados no preparo do meio de dissolução.

Equipamentos	Marca	Modelo
Balança Analítica	<i>Sartorius</i>	BL2105
pHmetro	<i>Gehaka</i>	PG 1800
Banho de Ultrassom	<i>Unique</i>	<i>Ultracleaner</i>
Dissolutor	Nova Ética	299
Espectrofotômetro	<i>Femto</i>	800XI

Fonte: Elaborada pela autora.

3.7.2 Método

3.7.2.1 Preparo da curva de calibração

A curva de calibração é uma metodologia analítica que permite associar dois tipos de informações obtidas, que fornecem um resultado com correspondência a estes dados, como por exemplo uma curva de calibração que usa os dados de absorbância e concentração e possibilita analisar a linearidade desta proporção. Dentre uma rotina industrial ou laboratorial que visa o acompanhamento das amostras, a realização da curva de calibração é um dos procedimentos mais habituais, que estabelecem critérios de aceitabilidade para as alíquotas de acordo com o coeficiente de correlação de acordo com as referências adicionadas a curva analítica (BRASIL, 2011).

Os resultados da absorbância são um dos constituintes da curva de calibração, que possibilitam a formação da equação da reta, correspondente a $y = ax + b$, no qual o valor de “y” é resultante da absorbância lida em espectrofotômetro, o representante “a” tem significância no coeficiente angular, o “b” em coeficiente linear e o “x” correspondente a concentração dos analisados, no qual em conjunto possibilitam a fundamentação dos resultados do método (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2007).

Dando início ao procedimento, preparou-se a solução estoque para os testes, que é composta da junção de ácido clorídrico 0,1 M e Dodecil Sulfato de sódio a 2%, que corresponde ao meio de dissolução para testes analíticos do princípio ativo espirolactona. Posteriormente, pesou-se 20 mg do princípio puro em apresentação de pó e transferiu-se para um balão volumétrico de 200 ml, completado com o meio anteriormente realizado, assim obteve-se o chamado padrão (200 ppm), que é a cognição do valor de concentração para o uso na montagem da curva de calibração (FARMACOPÉIA EUROPEIA, 2021; BRASIL, 2011).

Por conseguinte, procedeu-se em diluições com o padrão, por meio de pipetagem em balões volumétricos com respectivo meio de dissolução, sempre em triplicata, obtendo as seguintes concentrações: 5, 10, 12,5, 15 e 20 ppm. Realizou-se a leitura da absorbância no comprimento de onda de 242 nm no equipamento de espectrofotômetro (FARMACOPÉIA EUROPEIA, 2021).

3.7.2.2 *Teste de Dissolução Comparativo*

O teste de Dissolução Comparativo foi aplicado pela sua viabilidade e aplicabilidade em analisar a paridade entre as velocidades de liberação das amostras escolhidas e comparando-as entre si, por se tratarem do mesmo princípio farmacológico, atuando como uma forma de representatividade de como estes fármacos atuam *in vivo* nos indivíduos, e assim

possibilitando comparar também a sua eficácia medicamentosa dentro dos padrões estabelecidos para o resultado de sua dissolução (BRASIL, 2010).

Realizou-se a dissolução seguindo o Teste de Perfil Comparativo, no qual 6 comprimidos de cada uma das amostras de fármaco referência, similar e genérico foram adicionados ao equipamento de dissolução e realizou-se a coleta das amostras nos tempos de 5, 10, 15, 30, 45 e 60 minutos, que são períodos próprios para o teste destes medicamentos (FARMACOPÉIA EUROPEIA, 2021).

Cada comprimido foi analisado individualmente, em sua respectiva cuba, em capacidade de 1000 ml preenchidos e na velocidade de 75 rpm em aparato de pá, segundo as orientações para o teste de dissolução do princípio ativo. Utilizou-se o meio referente a espirolactona e aguardou-se o início do procedimento ao atingir temperatura em torno de 37°C (FARMACOPÉIA EUROPEIA, 2021).

Ao percorrer de cada tempo descrito anteriormente, retirou-se uma alíquota de 5 ml e realizou a sua filtração. Dando sequência, pipetou-se 2 ml do filtrado e completou-se com o meio de dissolução em balão volumétrico de 10 ml, isso sendo procedido para todas as amostras. Por fim, realizou-se as leituras de absorvância no espectrofotômetro em comprimento de onda de 242 nm (FARMACOPÉIA EUROPEIA, 2021).

3.7.2.3 Avaliação estatística

Para a avaliação e comparação dos resultados obtidos nos testes de dissolução, foram realizados os testes do método modelo independente simples, conforme sugere o guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução e o teste “*T-Student*” de forma complementar (BRASIL, 2010).

O Método Modelo Independente Simples emprega um fator de diferença (f1) e um fator de semelhança (f2). O fator f1 calcula a porcentagem de diferença entre os dois perfis avaliados a cada tempo de coleta e corresponde a uma medida do erro relativo entre os perfis, calculado conforme fórmula abaixo:

$$F1 = \left\{ \frac{|\sum_{t=1}^n |Rt - Tt|}{|\sum_{t=1}^n Rt|} \right\} \times 100 \quad (1)$$

Já o fator F2 corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis, calculado conforme fórmula abaixo:

$$F2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\} \quad (2)$$

onde: n = número de tempos de coleta considerados para fins de cálculo de f1 e f2; Rt = valor de porcentagem dissolvida no tempo t, obtido com o medicamento referência ou com a formulação original (antes da alteração); Tt = valor de porcentagem dissolvida do medicamento teste ou da formulação alterada, no tempo t.

Conforme a RDC 31/2010 somente o fator de semelhança F2 deve ser calculado, sendo considerado valores aceitáveis de equivalência farmacêutica na faixa entre 50 e 100.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

O perfil de dissolução faz uma relação entre a quantidade de fármaco dissolvido (em porcentagem) em função do tempo, permitindo assim estabelecer parâmetros cinéticos e intervalos de tempo necessários para que o fármaco dissolva no organismo mostrando-se muito importante para o desenvolvimento e adequação de formas farmacêuticas sólidas orais. (FERREIRA, 2008).

Na avaliação dos comprimidos de espirolactona, por metodologia do teste de dissolução comparativo foi possível verificar que todas as três marcas utilizadas no procedimento apresentaram valores de referência conforme o declarado na Farmacopeia Europeia (mínimo 75% de sua liberação após 60 minutos), sustentando assim, que os produtos farmacêuticos estão aprovados com relação a sua dissolução, mesmo apresentando diferenças nos tempos entre si (Tabela 3).

Tabela 3 - Porcentagem de dissolução das amostras em função do tempo.

Minutos	Marcas		
	Referência	Genérico	Similar
5	31,50%	44,20%	47,47%
10	43,17%	70,30%	80,02%
15	54,92%	85,14%	100,69%
30	68,89%	96,81%	104,95%
45	87,64%	100,62%	106,05%
60	105,12%	105,98%	106,67%

Fonte: Elaborada pela autora.

Embora o teste de dissolução não tenha a capacidade de constatar a eficiência terapêutica de um medicamento, ele é considerado uma importante ferramenta analítica amplamente utilizada para atestar a consistência lote a lote e oferecer informações preliminares de extrema importância acerca da biodisponibilidade biológica de um medicamento, o que faz com que ele seja considerado, na atualidade, o teste mais importante de controle da qualidade a ser realizado (ABDOU; HANNA; MUHAMMAD, 2004).

Segundo Abdou, Hanna e Muhammad (2004), entre os anos de 1960 e 1970, vários estudos demonstraram que formulações com delineamentos não adequados de comprimidos alteravam a resposta clínica e a biodisponibilidade dos fármacos. Foi demonstrado também que ocorreram diferenças significativas nas porcentagens de dissolução do princípio ativo de comprimidos considerados idênticos, porém, fabricados por diferentes indústrias farmacêuticas. Esses fatos foram importantes na decisão das agências reguladoras de medicamentos e

autoridades científicas em instituir a realização o teste de dissolução como exigência legal para a maior parte das formas farmacêuticas sólidas.

No Brasil, segundo a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 31, de 11 de Agosto de 2010, “o Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo pode ser realizado com medicamentos que se apresentem na forma de comprimido revestido/drágea, cujo Medicamento de Referência/Comparador seja comprimido simples ou vice-versa, desde que o revestimento não controle o mecanismo de liberação da substância ativa” (BRASIL, 2010).

Diferentes métodos estatísticos comparativos podem ser utilizados para se determinar se há ou não diferença estatística significativa entre as amostras testadas. Um exemplo é o Método Modelo Independente Simples, o qual emprega o cálculo de um fator de diferença (F1) e um fator de semelhança (F2). Nos termos desta Resolução, os perfis de dissolução comparativos são avaliados apenas utilizando-se o cálculo do fator de semelhança (F2) (BRASIL, 2010).

Sendo assim, por meio da aplicação do método Modelo Independente Simples e se calculando o fator de semelhança (F2) nas amostras testadas, foi possível verificar que, somente no tempo de 60 minutos houve uma maior semelhança entre as porcentagens de dissolução (Tabela 4).

Tabela 4 - Representação dos valores de F2 na comparação entre as amostras.

Fator de semelhança f2		
Tempo (minutos)	REF X GEN	REF X SIM
5	63,9	59,0
10	47,7	41,1
15	45,4	36,4
30	47,1	41,6
45	63,4	56,0
60	98,7	96,4

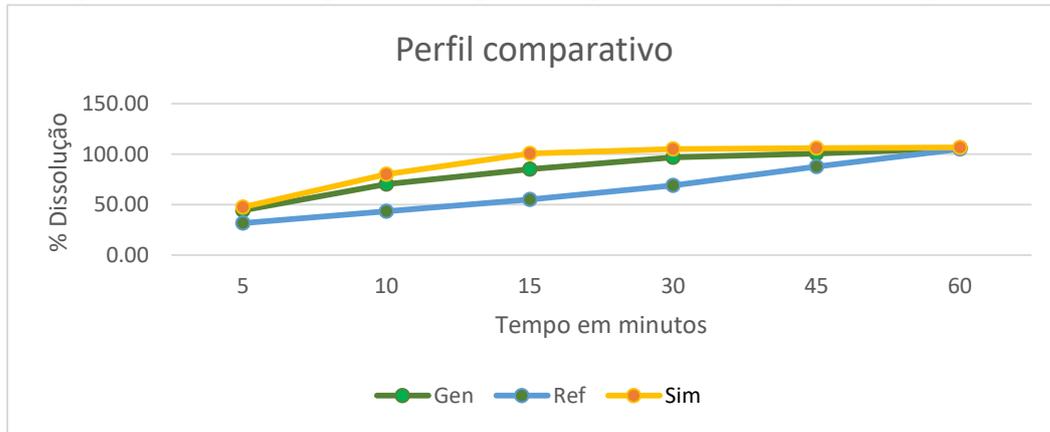
Fonte: Elaborada pela autora.

A RDC 31/2010, também considera que, quando a substância ativa apresentar alta solubilidade e a formulação for de liberação imediata, apresentando dissolução muito rápida para ambos os medicamentos, o fator F2 perde o seu poder discriminativo e nesses casos deve-se comprovar a dissolução por meio do gráfico da curva e por cálculos estatísticos complementares (BRASIL, 2010).

Sendo assim, conforme demonstrado na Figura 2, foi verificado uma variação da porcentagem de dissolução dos comprimidos de espironolactona em todos os tempos

analisados, sendo esta, em menor proporção no tempo de 60 minutos, nas comparações entre os medicamentos referência x genérico e medicamentos referência x similar.

Figura 2 - Perfil Comparativo da porcentagem de dissolução em função do tempo.



Fonte: Elaborada pela autora.

A significância estatística das diferenças supracitadas foi avaliada por meio da aplicação do teste *t-Student*, o qual possibilita determinar se há uma diferença significativa entre as médias de dois grupos em alguma determinada característica, e desta, como demonstrado na Tabela 5 abaixo.

Tabela 5 - Resultados da comparação estatística de acordo com os valores de P.

COMPARAÇÕES ESTATÍSTICAS						
AMOSTRAS	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min
Referência X genérico	p<0,05	p<0,01	p<0,01	p<0,001	p<0,01	p>0,05
Referência X Similar	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,01	p<0,05

Fonte: Elaborada pela autora.

A variável utilizada para mensurar a diferença estatística corresponde ao coeficiente *p*, no qual quando é maior que 0,05 significa que não existe diferença entre os dados comparados, quando o *p* é menor que 0,05 representa uma diferença presente entre os dados comparados, já quando *p* é menor que 0,01 ou 0,001 corresponde a uma diferença significativa para a análise das amostras, representando muita disparidade de um valor para o outro.

Sendo assim, a partir da avaliação dos dados descritos na tabela 5, foi possível verificar que houve diferença estatisticamente significativa entre as amostras testadas em todos os tempos, exceto no tempo de 60 minutos para a comparação dentre referência x genérico.

As diferenças significativas estatisticamente encontradas no processo podem ser causadas por diversos fatores. Sabe-se que durante a produção de um comprimido, tem-se a possibilidade de fenômenos de matéria-prima ou produção, tal qual como o processo de polimorfismo, por exemplo, que acaba por resultar em cristais perante a forma farmacêutica, o que posteriormente e dependendo da sua proporção pode vir a influenciar na qualidade medicamentosa. Comitente a isto, sabe-se que as formulações podem apresentar diferenças em excipientes, o que dentro de um teste específico de comparação, como o *T-student*, torna-se explicitamente notável (AULTON; TAYLOR, 2016).

Tais aspectos referentes a formulação ou mesmo ao processo produtivo de um comprimido apresentam maior grau de influência no perfil de dissolução em fármacos classificados como Classe II, nos quais a solubilidade é considerada o fator limitante para a etapa da dissolução e conseqüente correlação *in vitro/in vivo*. Neste sentido, diversos estudos de fármacos Classe II têm sido realizados para se determinar a equivalência farmacêutica e o grau de influência no perfil de dissolução (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2010).

Em um estudo de avaliação da influência de excipientes no perfil de dissolução de FFSO, Rett (2018) constatou a influência da quantidade e do tipo de excipiente na formulação de cápsulas de naproxeno, um fármaco classe II.

Segundo Caldas (2019), em estudo da avaliação da equivalência farmacêutica por meio do teste do perfil comparativo de dissolução de comprimidos genérico, similar e referência de ibuprofeno, um fármaco Classe II, diferenças estatísticas significativas foram demonstradas nos tempos de dissolução de 5 e 10 minutos, mesmo com as amostras apresentando valores de aprovação final conforme os padrões farmacopéicos.

Zepon *et al.* (2013), demonstra em estudos de equivalência farmacêutica para comprimidos de sinvastatina, fármaco Classe II, de amostras de medicamento referência, genérico e similar do princípio ativo o mesmo perfil de resultados. Embora a porcentagem de dissolução no tempo final estabelecido pelos padrões farmacopéicos tenha sido atingida por todas as amostras, houve diferenças estatísticas significativas nas comparações entre amostras, impactando assim na comparação do grau de equivalência farmacêutica.

Correia *et al.* (2015), na avaliação do teste de perfil comparativo de dissolução do diurético hidroclorotiazida, verificou-se diferenças estatisticamente significativas em relação as amostras comparadas de medicamento referência e genéricos.

5 CONCLUSÃO

A partir dos dados apresentados por meio do teste de perfil comparativo é possível verificar a porcentagem de dissolução de tempo a tempo, o que é utilizado para facilitar a compreensão de como o fármaco se comporta em quesito de liberação farmacológica. Sob esse viés, é possível constatar que a diferença estatística presente nos dados comparativos analisados da espirolactona evidencia que os medicamentos genéricos e similares estão diferenciados dos valores padrão do medicamento de referência, simbolizando dissemelhanças nas suas respectivas dissoluções, o que impacta nos parâmetros estatísticos de equivalência farmacêutica.

Não obstante, a informação discorrida não suscetibiliza diretamente ao resultado final da análise, sendo uma representação de menor grau de equivalência farmacêutica entre as amostras, todavia ao fato de que as três alíquotas atingiram o valor requisitado em porcentagem final de dissolução, representam assim, conformidade com a especificação da Farmacopeia, a qual determina um valor mínimo tolerável para que haja a aprovação dos testes, conseqüentemente designando a equivalência farmacêutica entre os comprimidos testados de espirolactona.

Para a comprovação da equivalência farmacêutica, é utilizado de forma abrangente e eficaz a metódica do teste de dissolução por perfil comparativo, o qual demonstrou que os comprimidos de espirolactona de 50 mg nas três formas apresentadas de genérico, similar e referência são equivalentes farmacêuticos entre si, de forma a corresponder satisfatoriamente as implicações descritas na Farmacopeia Europeia para os testes de dissolução que foram desempenhados.

REFERÊNCIAS

ABDOU, H. M.; HANNA, S.; MUHAMMAD, N. Dissolução. In.: GENNARO, A. R. **A ciência e prática da Farmácia**. 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

ALDACTONE: comprimidos. Responsável Técnico Liliana R. S. Bersa. São Paulo: Pfizer S.R.L., 2022. 1 bula de remédio (15 p.).

ALLEN JR., L.V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

AMIDON, G. L. *et al.* **A theoretical basis for a bio-pharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability**. *Pharm. Res.*, v.12, n.3, p.413-420, 1995.

ARAÚJO, L. U. *et al.* Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. **Revista Panam Salud Public**, [S. l.], p. 480-492, jun. 2010. Disponível em: <https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2010.v28n6/480-492/pt>. Acesso em: 15 set. 2022.

ARRUNATÉGUI, L. B. *et al.* Biopharmaceutics classification system: importance and inclusion in biowaiver guidance. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. Ouro Preto, v. 51, n 1, p. 143-154, 2015.

AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

BERMAR, K. C. de O. **Farmacotécnica: Técnicas de Manipulação de Medicamentos**. 1. ed. São Paulo: Érica, 2014.

BONAMICI, D. **Sistema de Classificação Biofarmacêutica e Bioisenções**. Orientador: Cristina H. dos Reis Serra. 2009. 159 f. Dissertação (Mestrado em Fármacos e Medicamentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-29032010151226/publico/Dissertacao_DeniseBonamici.pdf. Acesso em: 27 jul. 2022.

BRASIL. **Farmacopeia brasileira**. 6. ed. Brasília: ANVISA, 2019. Volume 1.

BRASIL. Ministério da Agricultura. **Manual de Garantia da Qualidade Analítica: resíduos e contaminantes em alimentos**. Brasília, DF: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, 2011. 227 p. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/lfd/a/arquivos-publicacoes-laboratorio/manual-de-garantia-analitica-ilovepdf-compressed-ilovepdf-compressed.pdf>. Acesso em: 15 set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **LEI Nº 13.235, DE 29 DE DEZEMBRO DE 2015**. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/CCIVIL_03/_Ato2015-2018/2015/Lei/L13235.htm. Acesso em: 15 set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**. 2022. Disponível em: <https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>. Acesso em: 29 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **RESOLUÇÃO-RDC Nº 31, DE 11 DE AGOSTO DE 2010**. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0031_11_08_2010.html. Acesso em: 11 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **RESOLUÇÃO-RDC Nº 58, DE 10 DE OUTUBRO DE 2014**. Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referencia. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0058_10_10_2014.pdf. Acesso em: 17 set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **RESOLUÇÃO-RDC Nº 135, DE 29 DE MAIO DE 2003**. Disponível em: https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao_sanitaria/135.pdf. Acesso em: 15 set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **RESOLUÇÃO-RDC Nº 391, DE 9 DE AGOSTO DE 1999**. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/1999/res0391_09_08_1999.html. Acesso em: 10 de set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **RESOLUÇÃO-RDC Nº 483, DE 13 DE MARÇO DE 2002**. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/res0483_19_03_2002.html. Acesso em: 17 set. 2022.

CALDAS, C. **Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de ibuprofeno por meio do teste perfil de dissolução**. Orientador: Fernando Tozze Alves Neves. 2018. 33 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade do Sagrado Coração, Bauru, 2018. Disponível em: https://secure.unisagrado.edu.br/static/biblioteca/salusvita/salusvita_v38_n4_2019/salusvita_v38_n4_2019_art_08.pdf. Acesso em: 17 out. 2022.

CLARK, M. A. *et al.* **Farmacologia Ilustrada**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

CORREIA, L. F. *et al.* Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de hidroclorotiazida disponíveis no mercado do Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio De Janeiro, RJ, p. 1266-1284, 2015. Disponível em: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/EquivalnciadeHDZpublicado.pdf>. Acesso em: 17 out. 2022.

EUROPEAN PHARMACOPEIA 10 ed. Strasbourg: Council of Europe. 2021.

FERREIRA, A. de O. **Guia prático de farmácia magistral**. 3 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2008. v. 1.

GIL, E. S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007.

GOLAN, D. E. *et al.* **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

KATZUNG, B. G; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 13. ed. – Porto Alegre: AMGH, 2017.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. 2. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2014. v. 1.

OLIVEIRA, R. M. **Estudo da Racionalização da Produção de Formas Sólidas Orais na Sofarimex**. Orientador: João Fernando Pereira Gomes. 2012. 111 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química e Biológica) – Instituto Superior de Engenharia de Lisboa, Lisboa, 2012. Disponível em:
http://www.portaldoconhecimento.gov.cv/bitstream/10961/2553/1/TFM_definitivo_%20Rosaline.pdf. Acesso em: 29 ago. 2022.

PRISTA, L. N. *et al.* **Tecnologia Farmacêutica**. 6. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003. v. 1.

RETT, I. S. **Avaliação do efeito de tipos e quantidades de excipientes no perfil de dissolução de cápsulas magistrais de naproxeno**. Orientador: Fernando Tozze Alves Neves. 2018. 49f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade do Sagrado Coração, Bauru, 2018.

STORPIRTIS, S. *et al.* A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. **Revista Infarma Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, SP, v.16, p. 51-56, 2004. Disponível em:
https://www.intecq.com.br/files/artigos/aspectos_importantes_da_equivalencia_farmaceutica.pdf. Acesso em: 17 set. 2022.

VILLANOVA, J. C. O.; SÁ, V. R. **Excipientes: Guia Prático para Padronização**. 1. ed, São Paulo: Pharmabooks, 2007.

ZEPON, K. M. *et al.* Validação de metodologia analítica para doseamento e estudo da equivalência farmacêutica de comprimidos de sinvastatina 20 mg. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiânia, GO, v. 2, p. 42-57, 2013. Disponível em:
file:///C:/Users/Usuario/Downloads/admin,+_1232-Artigos.pdf. Acesso em: 17 out. 2022.