

Controle de qualidade de comprimidos do Programa Farmácia Solidária de Maringá-PR

Quality control of tablets from Solidarity Pharmacy Program of Maringá-PR

Control de calidad de las pastillas del Programa Farmacia Solidario de Maringá-PR

Recebido: 19/10/2022 | Revisado: 29/10/2022 | Aceitado: 30/10/2022 | Publicado: 05/11/2022

Ana Carolina Sgarbi Freire

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6155-5785>
Centro Universitário Ingá, Brasil
E-mail: anafreire897@gmail.com

Vanusa Messiano Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0348-5889>
Centro Universitário Ingá, Brasil
E-mail: vanusaamessiano@gmail.com

Bárbara Longhini Gonzáles

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1521-0636>
Universidade Estadual de Maringá, Brasil
E-mail: longhini.barbara@gmail.com

Alessandra Barrochelli da Silva Ecker

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9290-0334>
Centro Universitário Ingá, Brasil
E-mail: alessandra.ecker@gmail.com

Daniela Cristina de Medeiros Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8602-035X>
Centro Universitário Ingá, Brasil
E-mail: prof.danielaaraujo@uninga.edu.br

Ana Carolina Guidi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4264-9599>
Centro Universitário Ingá, Brasil
E-mail: prof.anaguidi@uninga.edu.br

Resumo

O Programa Farmácia Solidária de Maringá-PR tem por objetivo aumentar o acesso de medicamentos à população, por meio da distribuição de medicamentos doados pelos usuários. A intercambialidade entre medicamentos genéricos e referência se torna possível, pois os genéricos apresentam as mesmas propriedades que sua referência. Para tal comprovação, são realizados testes de controle de qualidade que verificam a existência da equivalência farmacêutica. O objetivo deste estudo foi realizar testes de controle de qualidade em comprimidos doados ao Programa. Foram utilizados Lamotrigina, Atorvastatina e Cloridrato de Clomipramina e o similar Viverdal® para realização dos testes, além do medicamento de referência Citalor®, para avaliar sua equivalência farmacêutica com a Atorvastatina, seu genérico. Os comprimidos foram submetidos aos testes de determinação de peso, dureza, desintegração, dissolução e controle microbiológico que estão descritos na Farmacopeia Brasileira (VI edição, 2019) e ao teste de doseamento descrito na Farmacopeia dos Estados Unidos (2021e), com adaptações. Os resultados obtidos nos testes, para cada medicamento, estavam de acordo com as especificações de suas respectivas monografias. Além disso, foi comprovada a equivalência farmacêutica entre o medicamento genérico e sua referência da Atorvastatina. Assim, infere-se que os medicamentos analisados estão aptos para uso, garantindo uma qualidade, segurança e eficácia do tratamento, além de permitir a intercambialidade entre o genérico e referência Atorvastatina, visto que possuem equivalência farmacêutica. **Palavras-chave:** Farmacopeia; Controle de qualidade; Medicamentos; Medicamentos genéricos.

Abstract

The Solidarity Pharmacy Program de Maringá-PR aims to increase access to medicines for the population, through the distribution of medicines donated by users. Interchangeability between generic and reference drugs becomes possible, as generics have the same properties as their reference. For such proof, quality control tests are carried out to verify the existence of pharmaceutical equivalence. The objective of this study was to perform quality control tests on tablets donated to the Program. Lamotrigine, Atorvastatin and Clomipramine Hydrochloride and the similar Viverdal® were used to perform the tests, in addition to the reference drug Citalor®, to evaluate its pharmaceutical equivalence with Atorvastatin, its generic. The tablets were subjected to tests for weight determination, hardness, disintegration, dissolution and microbiological control that are described in the Brazilian Pharmacopoeia (VI edition, 2019) and to the dosage test described in the United States Pharmacopoeia (2021e), with adaptations. The results obtained in the

tests, for each drug, were in accordance with the specifications of their respective monographs. In addition, pharmaceutical equivalence between the generic drug and its reference Atorvastatin was proven. Thus, it is inferred that the analyzed drugs are suitable for use, ensuring quality, safety and efficacy of the treatment, in addition to allowing interchangeability between the generic and reference Atorvastatin, since they have pharmaceutical equivalence.

Keywords: Pharmacopoeia; Quality control; Medicines; Generic medicines.

Resumen

El Programa Farmacia Solidario de Maringá-PR tiene como objetivo aumentar el acceso a medicamentos para la población, a través de la distribución de medicamentos donados por los usuarios. La intercambiabilidad entre medicamentos genéricos y de referencia se vuelve posible, ya que los genéricos tienen las mismas propiedades que su referencia. Para tal prueba se realizan pruebas de control de calidad para verificar la existencia de equivalencia farmacéutica. El objetivo de este estudio fue realizar pruebas de control de calidad a las tabletas donadas al Programa. Para la realización de los ensayos se utilizaron Lamotrigina, Atorvastatina y Clomipramina Clorhidrato y el similar Viverdal®, además del fármaco de referencia Citalor®, para evaluar su equivalencia farmacéutica con Atorvastatina, su genérico. Las tabletas fueron sometidas a pruebas de determinación de peso, dureza, desintegración, disolución y control microbiológico que están descritas en la Farmacopea Brasileña (VI edición, 2019) y a la prueba de dosificación descrita en la Farmacopea de los Estados Unidos (2021e), con adaptaciones. Los resultados obtenidos en las pruebas, para cada fármaco, estuvieron de acuerdo con las especificaciones de sus respectivas monografías. Además, se comprobó la equivalencia farmacéutica entre el medicamento genérico y su referencia Atorvastatin. Así, se infiere que los fármacos analizados son aptos para su uso, garantizando calidad, seguridad y eficacia del tratamiento, además de permitir la intercambiabilidad entre el genérico y el de referencia Atorvastatina, ya que tienen equivalencia farmacéutica.

Palabras clave: Farmacopea; Control de calidad; Medicamentos; Medicamentos genéricos.

1. Introdução

Medicamento genérico é o produto que se caracteriza por possuir as mesmas propriedades de um medicamento de referência, incluindo o princípio ativo, efeitos, dosagens, formas farmacêuticas, indicações e contraindicações. A diferença entre eles pode estar nos excipientes e substâncias inertes agregadas à medicação. Por este motivo se torna possível a realização da intercambiabilidade, troca entre genéricos e referências, apenas permitida devido aos testes de controle de qualidade realizados e apresentados a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que asseguram o uso (Conselho Regional de Farmácia-Paraná, 2012). Os medicamentos genéricos possuem um custo mais acessível e são reconhecidos por apresentarem o nome do princípio ativo do medicamento na embalagem (Pfizer, s.d.).

Para serem registrados, os medicamentos genéricos necessitam da comprovação da equivalência farmacéutica com o medicamento de referência instituído pela ANVISA (Brasil, 2003). A partir da introdução dos medicamentos genéricos no mercado, a preocupação da população em relação à garantia de intercambiabilidade para com os medicamentos de referência esteve presente. Por consequência, questionamentos foram levantados, fazendo-se então necessária a comprovação dos parâmetros que fundamentam o uso de medicamentos genéricos (Storpiritis & Marcolongo & Gasparotto & Vilanova, 2013).

Pesquisas mostram que a confiança e aceitação de genéricos pela população é satisfatória, contudo, essas pesquisas abrangem um seleto grupo de pessoas de uma determinada cidade, portanto, não representam o todo (Blatt & Trauthman & Schmidt & Marchesan & Silva & Martins, 2012). Dados apontam que a faixa etária com mais descrença é representada pelos adultos de 45 a 59 anos. Idosos estão entre a faixa etária que mais confiam em genéricos e em seu efeito, porém deve ser levado em consideração o fato de que ao realizar a troca de um medicamento de referência para um genérico, há certa estranheza e relutância por conta da mudança de embalagem e/ou coloração e formato do medicamento. Em suma, as pesquisas realizadas não podem ser dadas como padrões, por mais que a confiabilidade e a aceitação são altas, em torno de 65-70%, por não representarem o todo, segue sendo este o grande objetivo (Bretas, 2017).

Um dos maiores problemas observado no uso de medicamentos genéricos atualmente está associado à sua baixa confiabilidade, em virtude de o baixo custo muitas vezes ser atrelado a uma baixa eficácia, redução da potência, uso de diferente princípio ativo na formulação e/ou alteração na dosagem, optando então pelo de referência para garantia do efeito.

Porém, o custo reduzido pode ser justificado por meio do menor investimento em marketing e desprovisionamento de gastos com pesquisa e desenvolvimento de princípio ativo e ensaios clínicos, ao contrário da elaboração do medicamento de referência (Blatt, et al., 2012). Um dos motivos para a descrença está relacionado com laboratórios menos conhecidos e por conta disso não transmite muita confiabilidade para os clientes. Além do fato de que, os medicamentos genéricos não apresentam nomes comerciais, somente o nome do princípio ativo, portanto, essa falta de identificação torna o medicamento desconhecido devido à falta de conhecimento da população acerca dos princípios ativos (Brandão, 2009).

Já os medicamentos de referência dispõem da Lei das Patentes nº 9.279 de 14 de maio de 1996, a qual compreende todos os produtos comercializados originais e estabelece o prazo legal para liberação da licença do produto para que assim outros laboratórios possam realizar sua fabricação. São produtos inovadores comercializados no país que possuem eficácia, segurança e qualidade comprovado cientificamente pelo órgão federal responsável pela Vigilância Sanitária que também realiza o registro do produto. Os medicamentos de referência são os mais conhecidos e popularmente chamados como “de marca” (Conselho Regional de Farmácia-Paraná, 2015).

O comportamento do consumidor tem alta influência na confiabilidade para com os medicamentos genéricos e engloba um conjunto de referências que servem de base para o conhecimento das culturas, valores, crenças e desejos. Deste modo, para compreender o processo de compra é necessário a identificação dos influenciadores desse processo. O objetivo fundamental do marketing é atender e satisfazer as necessidades e desejos dos consumidores e, para que isso seja possível, é imprescindível entender e compreender o comportamento do consumidor. Em paralelo, os profissionais da saúde também são fortes influenciadores da atitude e da decisão de compra dos consumidores de medicamentos. São, portanto, o gatilho para o direcionamento da compra de genéricos e similares em substituição aos medicamentos referência. A mídia também tem influenciado diretamente a compra de medicamentos de referência pelos consumidores (Carneiro & Díaz, & Romeiro, 2019).

Entre os testes realizados a fim de garantir a qualidade de medicamentos estão os testes físicos como a determinação do peso, dureza e friabilidade, testes químicos como a dissolução, desintegração e doseamento e testes microbiológicos como o controle do número total de microrganismos mesofílicos e pesquisa de microrganismos patogênicos. Além de comprovação da qualidade dos medicamentos, esses testes podem ser realizados a fim de comprovar a equivalência farmacêutica entre dois medicamentos (Brasil, 2019). Os testes de equivalência farmacêutica têm por objetivo avaliar se dois medicamentos são equivalentes entre si através de uma análise comparativa, realizando, em ambos, todos os testes descritos acima, sendo que medicamentos equivalentes são aqueles que possuem uma mesma via de administração, forma farmacêutica e, principalmente, princípio ativo, podendo ou não apresentar os mesmos excipientes. Portanto, estes estudos visam a avaliação desses aspectos para comprovação de parâmetros como qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, assim como a possibilidade de intercambialidade entre eles (Brasil, 2010).

A equivalência farmacêutica está intimamente relacionada com a fundamentação do uso de medicamentos genéricos, uma vez que, com a realização de testes de controle de qualidade físico-químicos se torna possível expor à população dados que comprovam a sua efetividade. A partir disso, viabiliza assim uma melhor adesão ao tratamento, visto que muitos medicamentos de referência utilizados possuem um alto custo em relação aos medicamentos genéricos (Bretas, 2017).

Dentro desse contexto, a Secretaria Municipal de Saúde de Maringá (PR), por meio do decreto nº 644/2019, instituiu o “Programa Farmácia Solidária” que busca ampliação do acesso da população aos medicamentos, através de doações. Para realizar a doação, os medicamentos devem estar em boas condições de uso e dentro do prazo de validade estabelecido. No ato da doação deve ser preenchido um termo de doação e todo o processo deve seguir as normas do Procedimento Operacional Padrão (POP) – 030 instituído pela secretaria de saúde. A solicitação dos medicamentos da Farmácia Solidária pode ser feita por meio do Portal da Saúde, no site da prefeitura. Entre os medicamentos genéricos distribuídos pelo programa estão a

Lamotrigina, Atorvastatina, Cloridrato de Clomipramina e Risperidona. (Prefeitura de Maringá-PR Secretaria Municipal de Saúde, s.d.).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (VI edição, 2019), a Lamotrigina pertence à classe terapêutica de anticonvulsivantes, tem como característica ser um comprimido não revestido e sua recomendação compreende a maioria das variações de crises epiléticas, crises generalizadas (Cheniaux & Dias & Lessa & Versiani, 2005). A atorvastatina pertence à classe terapêutica de antilipêmicos, tem como característica ser um comprimido revestido e sua recomendação está relacionada com a redução do colesterol total, LDL (low density lipoprotein) e na síndrome coronariana aguda (Hospital Sírio-Libanês, 2016a). A clomipramina pertence à classe terapêutica de antidepressivos do tipo tricíclicos, tem como característica ser um comprimido revestido e é indicado para casos de depressão, transtorno obsessivo compulsivo, fobia, crises de pânico, dor crônica, ejaculação precoce, enurese noturna e cataplexia associada a narcolepsia (Hospital Sírio-Libanês, 2016b). A risperidona pertence à classe terapêutica de neurolépticos, tem como característica ser um comprimido revestido e sua utilização é para casos de esquizofrenia, transtornos de comportamentos em pacientes com demência e transtorno bipolar (Hospital Sírio-Libanês, 2016c).

Assim, como base no que foi exposto, o objetivo deste trabalho foi avaliar, por meio de testes de controle de qualidade preconizados pela Farmacopeia Brasileira (VI edição, 2019) e Estados Unidos (2021e), tais medicamentos ofertados pelo Programa Farmácia Solidária, afim de se obter dados suficientes para comprovação da eficácia, segurança e qualidade dos medicamentos para uso da população local, além de avaliar a equivalência farmacêutica entre um dos medicamentos genéricos e sua referência a fim de confirmar sua intercambialidade.

2. Metodologia

2.1 Matéria Prima

Os medicamentos genéricos Lamotrigina (100 mg; Unichem), Atorvastatina (40 mg; Legrand) e Cloridrato de Clomipramina (25 mg; EMS) e o medicamento similar Viverdal[®] (Risperidona 2 mg; Genom), foram adquiridos através do Programa Farmácia Solidária de Maringá (PR) de novembro de 2021 a maio de 2022 para realização dos testes de controle de qualidade. O medicamento de referência Citalor[®] (Atorvastatina 40 mg; Pfizer), foi adquirido em farmácia comercial de Maringá (PR) em maio de 2022.

2.2 Determinação de Peso

A determinação de peso foi realizada seguindo os preceitos estabelecidos na Farmacopeia Brasileira (VI edição, 2019). Foram pesados, para cada medicamento, individualmente, 20 comprimidos em balança semi-analítica (Celtac, modelo FA2104N) e determinado, através de cálculos, o peso médio, assim como o desvio padrão e o coeficiente de variação (Brasil, 2019).

2.3 Dureza

A determinação de resistência mecânica foi realizada por meio do teste de dureza seguindo os preceitos estabelecidos na Farmacopeia Brasileira (VI edição, 2019). Foram utilizados, para cada medicamento, 10 comprimidos que foram submetidos, individualmente, a ação do aparelho manual durômetro (Nova Ética, modelo 298), a uma pressão até que fossem quebrados, sendo a força medida em quilograma-força (kgf) e convertida para Newton (N) e o resultado expresso como a média dos valores obtidos (Brasil, 2019).

2.4 Desintegração

O teste de desintegração foi realizado seguindo os preceitos estabelecidos na Farmacopeia Brasileira (VIª edição, 2019). Foram utilizados, para cada medicamento, 6 comprimidos que foram submetidos a ação do aparelho desintegrador (Nova Ética, modelo 301-AC) por no máximo 30 minutos utilizando como líquido de imersão a água purificada ($37 \pm 1^\circ\text{C}$). Foi observado o momento em que todos os comprimidos estavam completamente desintegrados e então registrado o tempo demandado. Este teste se aplica preferencialmente a comprimidos não revestidos (Brasil, 2019).

2.5 Dissolução

O teste de dissolução foi realizado com uma metodologia específica para cada medicamento.

2.5.1 Atorvastatina/Citalor[®]

Para os medicamentos Atorvastatina/Citalor[®], realizou-se o teste com 3 comprimidos de cada, que foram submetidos a ação do aparelho dissolutor (Nova Ética modelo 299), com método de pás durante 60 minutos utilizando como líquido de imersão 900 mL de tampão fosfato pH 6.8 ($37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$) a 100 rpm. Foram retiradas alíquotas de 10mL, quantidade suficiente para margem de erro das diluições, filtrado com papel filtro e passado 1 mL da amostra para um balão volumétrico de 10 mL. Foi completado o volume com meio de dissolução, colocado no ultrassom por 10 minutos e analisado no comprimento de onda 244 nm em espectrofotômetro UV, estando na concentração final de 0,0044 mg/mL (Shamsuddin & Fazil & Ansari & Ali, 2016). Foi preparado o padrão pesando 10 mg de Atorvastatina SQR (Substância Química de Referência), passado para balão volumétrico de 10 mL e completado o volume com uma solução de acetona: água purificada (50:50). Foi retirado 0,11 mL desta solução, passado para um balão volumétrico de 25 mL, completado o volume com meio de dissolução e analisado no mesmo comprimento de onda em espectrofotômetro UV, estando na mesma concentração final que as amostras analisadas (United States, 2021a).

2.5.2 Lamotrigina

Para o medicamento Lamotrigina, realizou-se o teste com 6 comprimidos que foram submetidos a ação do aparelho dissolutor com método de pás durante 30 minutos utilizando como líquido de imersão 900 mL de ácido clorídrico 0,01M ($37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$) a 50 rpm. Foram retiradas alíquotas de 20mL, quantidade suficiente para margem de erro das diluições, filtradas em papel filtro e transferidas 5 mL da amostra para um balão volumétrico de 25 mL. O volume foi completado com meio de dissolução, colocado no ultrassom por 10 minutos e então analisado no comprimento de onda 267 nm em espectrofotômetro UV, estando na concentração final de 0,022 mg/mL. Foi preparado o padrão pesando 13,8875 mg de Lamotrigina SQR, passado para balão volumétrico de 25 mL, completado o volume com o meio de dissolução e colocado no ultrassom por 10 minutos. Foi retirado 2 mL dessa solução, passado para um balão volumétrico de 50 mL, completado o volume com o meio de dissolução e analisado no mesmo comprimento de onda em espectrofotômetro UV, estando na mesma concentração final das amostras analisadas (Martins et al., 2010).

2.5.3 Cloridrato de Clomipramina

Para o medicamento Cloridrato de Clomipramina, realizou-se o teste com 6 comprimidos que foram submetidos a ação do aparelho dissolutor com método de pás durante 30 minutos utilizando como líquido de imersão 900 mL de ácido clorídrico 0,1 N ($37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$) a 50 rpm. Foram retiradas alíquotas de 20mL, quantidade suficiente para margem de erro das diluições, filtrado com papel filtro e passado 5 mL da amostra para um balão volumétrico de 10 mL. Foi completado o volume com meio de dissolução, colocado no ultrassom por 10 minutos e analisado no comprimento de onda 252 nm em

espectrofotômetro UV, estando na concentração final de 0,025 mg/mL. Foi preparado o padrão pesando 25 mg de Cloridrato de Clomipramina SQR, passado para balão de 10 mL, completado o volume com o meio de dissolução e colocado no ultrassom por 10 minutos. Foi retirado 1 mL dessa solução, passado para balão de 10 mL, completado o volume com o meio de dissolução, e colocado no ultrassom por 10 minutos. Foi retirado 1 mL dessa nova solução, passado para um balão de 10 mL, completado o volume com o meio de dissolução, colocado no ultrassom por 10 minutos. Foi analisado no mesmo comprimento de onda em espectrofotômetro UV, estando na mesma concentração final das amostras analisadas (United States, 2021b).

2.5.4 Viverdal®

Para o medicamento Viverdal®, realizou-se o teste com 6 comprimidos que foram submetidos a ação do aparelho dissolutor com método de pás durante 90 minutos utilizando como líquido de imersão 900 mL de tampão fosfato pH 6.8 (37°C ± 0,5°C) a 100 rpm. Foram retiradas alíquotas de 10mL, filtrado com papel filtro, colocado no ultrassom por 10 minutos e analisado no comprimento de onda 235 nm em espectrofotômetro UV, estando na concentração final de 0,0022 mg/mL. Foi preparado o padrão pesando 2,2 mg de Risperidona SQR, passado para balão de 10 mL, completado o volume com o meio de dissolução e colocado no ultrassom por 10 minutos. Foi retirado 1 mL dessa solução, passado para um balão volumétrico de 10 mL e completado o volume com o meio de dissolução e colocado no ultrassom por 10 minutos. Foi retirado 1 mL dessa nova solução, passado para um balão volumétrico de 10 mL, completado o volume com o meio de dissolução e colocado no ultrassom por 10 minutos. Foi analisado no mesmo comprimento de onda em espectrofotômetro UV, estando na mesma concentração final das amostras analisadas (Khames, 2017).

2.6 Doseamento

O teste de doseamento também foi realizado com uma metodologia específica para cada medicamento.

2.6.1 Atorvastatina/Citalor®

Para os medicamentos Atorvastatina/Citalor®, preparou-se o meio de diluição com acetonitrila:água (50:50), utilizou-se os comprimidos do teste de determinação de peso que foram triturados formando um *pool* e foi pesado o equivalente a 40 mg de Atorvastatina/Citalor®. Foi passado para um balão de 100 mL, completado o volume com o meio de diluição, colocado no ultrassom por 10 minutos, retirando 0,1 mL desta solução e transferido para um balão de 10 mL. O volume foi completado com o meio de diluição e a leitura realizada em 244 nm no espectrofotômetro UV (OCEAN OPTICS, UBS2000+), numa concentração final de 0,0040 mg/mL. Foi preparado o padrão pesando 40 mg de Atorvastatina SQR, passado para um balão volumétrico de 100 mL e completado o volume com o meio de diluição. Foi retirado 0,1 mL desta solução, passado para um balão volumétrico de 10 mL, completado o volume com o meio de diluição e feito a leitura no mesmo comprimento de onda no espectrofotômetro UV, estando na mesma concentração final que as amostras analisadas (United States, 2021a).

2.6.2 Lamotrigina

Para o medicamento Lamotrigina, preparou-se o meio de diluição com ácido clorídrico 0,1 N, utilizou-se os comprimidos do teste de determinação de peso que foram triturados formando um *pool* e foi pesado o equivalente a 100 mg de Lamotrigina. Foi passado para um balão de 100 mL, completado o volume com o meio de diluição, colocado no ultrassom por 10 minutos, retirado 0,22 mL desta solução e passado para um balão de 10 mL. Foi completado o volume com o meio de diluição e feito a leitura em 210 nm no espectrofotômetro UV, estando na concentração final de 0,022 mg/mL. Foi preparado o padrão pesando 100 mg de Lamotrigina SQR, passado para um balão volumétrico de 100 mL e completado o volume com o meio de diluição. Foi retirado 0,22 mL desta solução, passado para um balão volumétrico de 10 mL, completado o volume com

meio de diluição e feito a leitura no mesmo comprimento de onda no espectrofotômetro UV, estando na mesma concentração final que as amostras analisadas (United States, 2021d).

2.6.3 Cloridrato de Clomipramina

Para o medicamento Cloridrato de Clomipramina, preparou-se o meio de diluição com ácido clorídrico 0,1 N, utilizou-se os comprimidos do teste de determinação de peso que foram triturados formando um *pool* e foi pesado o equivalente a 25 mg de Cloridrato de Clomipramina. Foi passado para um balão de 100 mL, completado o volume com o meio de diluição, colocado no ultrassom por 10 minutos, retirado 1 mL desta solução e passado para um balão de 10 mL. Foi completado o volume com o meio de diluição e feito a leitura em 252 nm no espectrofotômetro UV, estando na concentração final de 0,025 mg/mL. Foi utilizado os mesmos valores de absorbância do padrão obtido no teste de dissolução, uma vez que o meio e a quantidade de Cloridrato de Clomipramina SQR utilizada fora a mesma, se encontrando na mesma concentração final que as amostras analisadas (United States, 2021b).

2.6.4 Viverdal®

Para o medicamento Viverdal®, preparou-se o meio de diluição com ácido clorídrico 0,1 N, utilizou-se os comprimidos do teste de determinação de peso que foram triturados formando um *pool* e foi pesado o equivalente a 2 mg de Viverdal®. Foi passado para um balão de 100 mL, completado o volume com o meio de diluição, colocado no ultrassom por 10 minutos, retirado 1 mL desta solução, e passado para um balão de 10 mL. Foi completado o volume com o meio de diluição e feito a leitura em 237 nm no espectrofotômetro UV, estando na concentração final de 0,0020 mg/mL. Foi preparado o padrão pesando 2 mg de Risperidona SQR, passado para balão volumétrico de 100 mL e completado o volume com o meio de diluição. Foi retirado 1 mL desta solução, passado para um balão volumétrico de 10 mL, completado o volume com o meio de diluição e feito a leitura no mesmo comprimento de onda no espectrofotômetro UV, estando na mesma concentração final que as amostras analisadas (United States, 2021c).

2.7 Controle Microbiológico

O teste de segurança biológica dos medicamentos foi realizado por meio da contagem do número total de microrganismos mesófilos seguindo os preceitos estabelecidos na Farmacopeia Brasileira (VI edição, 2019). O teste foi realizado em duplicata utilizando os meios de cultura Ágar Caseína Soja (TSA) para analisar o crescimento de microrganismo aeróbios totais e ágar Sabouraud dextrose para avaliar crescimento de fungos e leveduras. Para o preparo das amostras de cada medicamento foram utilizados tubos preenchidos com 9 mL de caldo caseína de soja e adicionado 1 comprimido de cada medicamento a um tubo diferente, homogeneizando por completo em vórtex até sua completa desintegração. Para o preparo das placas, de cada medicamento, foi pipetado 1 mL da amostra dissolvida no caldo em uma placa de Petri e em seguida, adicionado 15 mL do meio de cultura ágar Sabouraud dextrose e realizado o mesmo processo para o meio de cultura ágar TSA em outra placa, homogeneizando a amostra na placa. Após a solidificação do ágar, as placas foram mantidas em temperatura controlada de $32,5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 dias em meio TSA e $22,5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 7 dias em meio ágar Sabouraud Dextrose. Foi observado se houve crescimento de colônias de bactérias e fungos (Brasil, 2019), e os resultados expressos em Unidades Formadoras de Colônias por Mililitro (UFC/mL).

2.8 Equivalência Farmacêutica

A avaliação da existência de uma equivalência farmacêutica entre os comprimidos de Atorvastatina genérico e referência Citalor® foi realizada a partir da comparação dos resultados obtidos em todos testes aplicados aos medicamentos.

3. Resultados e Discussão

A determinação de peso tem por finalidade avaliar se há uniformidade de peso entre os comprimidos dos medicamentos, uma vez que variações de peso extremas podem interferir na eficácia dos medicamentos. Uma vez que altas ou baixas concentrações de fármaco podem induzir um quadro tóxico ou não alcançar o efeito terapêutico desejado, respectivamente. Comprimidos que apresentam valores de peso dentro do limite de variação permitido garantem a dose terapêutica eficaz do medicamento (Brasil, 2019). Os valores obtidos do peso médio dos comprimidos de Lamotrigina, Atorvastatina, Citalor[®], Cloridrato de Clomipramina e Viverdal[®] estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Valores da determinação do peso médio encontrados em amostras de medicamentos genéricos e similar dispensados pelo Programa Farmácia Solidária de Maringá e de referência de farmácia local de Maringá (PR). Legenda: DP: Desvio Padrão. CV: Coeficiente de Variação. -: Não se aplica.

	Lamotrigina	Atorvastatina	Citalor [®]	Cloridrato de Clomipramina	Viverdal [®]
Maior Peso (g)	0,331	0,624	0,629	0,0700	0,162
Menor Peso (g)	0,316	0,607	0,614	0,0840	0,150
Peso Médio (g)	0,327	0,617	0,621	0,0770	0,157
+ 5 %	0,343	0,647	0,652	-	-
- 5 %	0,310	0,586	0,589	-	-
+ 7,5 %	-	-	-	-	0,168
- 7,5 %	-	-	-	-	0,145
+ 10 %	-	-	-	0,084	-
- 10 %	-	-	-	0,069	-
DP	±0,004	±0,004	±0,003	±0,003	±0,002
CV	1,239	0,738	0,608	4,261	1,740
RESULTADO	APROVADO	APROVADO	APROVADO	APROVADO	APROVADO

Fonte: Ana Carolina Sgarbi Freire. (2022)

A fim de garantir a qualidade dos medicamentos, limites de variação de peso foram estabelecidos para determinar os pesos extremos permitidos a partir do valor de peso médio dos comprimidos. Para peso médio inferior a 80 mg corresponde a 10% de limite de variação, peso médio entre 80 mg e 250 mg corresponde a 7,5% de limite de variação e peso médio superior a 250 mg corresponde a 5% de limite de variação. Independentemente do caso, apenas 2 unidades são toleradas para além dos limites estipulados, porém nenhuma unidade pode ser superior ou inferior ao dobro do limite aplicado (Brasil, 2019). Seguindo esses preceitos, todos os medicamentos testados, neste parâmetro de qualidade, foram aprovados.

Em estudo semelhante, na análise do peso das amostras de comprimidos de paracetamol 750 mg similares e genéricos apresentou como valor de peso médio igual a 827,4 mg, tendo como menor peso 822 mg e maior peso 835 mg para similar e peso médio igual a 834,1 mg, tendo como menor peso 823 mg e maior peso 843 mg para genérico, estando também, estes resultados, dentro do limite de variação de 5% preconizado pela Farmacopeia Brasileira (VI edição, 2019) devido ao peso médio ser maior que 250 mg e por isso foram aprovados (Duarte, 2013).

A avaliação da resistência mecânica frente ao esmagamento ou à ruptura sob pressão se dá pelo teste de dureza que tem como objetivo avaliar a demanda de força necessária para a quebra do comprimido. Uma vez que forças extremas podem influenciar a desintegração do mesmo e assim contribuir para uma maior ou menor absorção, interferindo assim na biodisponibilidade do fármaco. Alguns fatores como método de obtenção, composição, tempo sob força de compressão e a

própria pressão exercida sobre os comprimidos determinam a dureza dos medicamentos (Brasil, 2019). Os valores obtidos da dureza dos comprimidos de Lamotrigina, Atorvastatina, Citalor[®], Cloridrato de Clomipramina e Viverdal[®] estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 - Valores da determinação de dureza encontrados em amostras de medicamentos genéricos e similar dispensados pelo Programa Farmácia Solidária de Maringá e de referência de farmácia local de Maringá (PR). Legenda: DP; Desvio Padrão. CV: Coeficiente de Variação.

	Lamotrigina	Atorvastatina	Citalor [®]	Cloridrato de Clomipramina	Viverdal [®]
Maior Dureza (N)	44,10	-	-	44,10	63,70
Menor Dureza (N)	49,00	-	-	63,70	53,90
Média Dureza (N)	47,04	-	-	52,43	59,78
DP	±2,530	-	-	±6,554	±4,503
CV	5,379	-	-	12,500	7,532

Fonte: Ana Carolina Sgarbi Freire, (2022).

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2019), o resultado do teste de dureza tem caráter apenas informativo. A ausência ou presença de porosidade pode influenciar no comprometimento do medicamento em relação aos choques mecânicos e ao manuseio do paciente, interferindo na eficácia terapêutica do medicamento em casos de ausência de porosidade, assim como acentuar efeitos colaterais em casos de presença de porosidade (Brasil, 2019). De todos os medicamentos analisados, somente os comprimidos da Atorvastatina e do Citalor[®] não foram capazes de quebrar quando submetidos a pressão devido ao revestimento presente em ambos.

Em estudo semelhante, na análise da dureza, medida em Newtons, dos comprimidos de referência, genérico e similar de hidroclorotiazida apresentaram dureza média de 33,2 N, 25 N e 30,6 N, respectivamente, estando dentro do limite estabelecido pelo estudo de estar próximo a 30 N devido o equipamento utilizado, durômetro de mola espiral (Gomes et al., 2020).

O teste de desintegração tem por objetivo avaliar a demanda de tempo necessário para a desintegração total dos comprimidos, uma vez que a velocidade com que este processo ocorre impacta diretamente na velocidade com que se absorve o fármaco, influenciando assim a concentração plasmática do mesmo. Fatores como a dureza e o tipo de revestimento dos comprimidos influenciam na velocidade e no tempo necessário para a desintegração (Brasil, 2019). As durações de desintegração dos comprimidos de Lamotrigina, Atorvastatina, Citalor[®], Cloridrato de Clomipramina e Viverdal[®] estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3 - Valores da determinação de desintegração encontrados em amostras de medicamentos genéricos e similar dispensados pelo Programa Farmácia Solidária de Maringá e de referência de farmácia local de Maringá (PR).

	Lamotrigina	Atorvastatina	Citalor [®]	Cloridrato de Clomipramina	Viverdal [®]
Tempo	02'29''	03'30''	03'42''	22'25''	03'35''
RESULTADO	APROVADO	APROVADO	APROVADO	APROVADO	APROVADO

Fonte: Ana Carolina Sgarbi Freire (2022).

O tempo limite de desintegração para comprimidos revestidos com filme ou não revestidos corresponde a 30 minutos (Brasil, 2019). De acordo com os resultados apresentados todos os 6 comprimidos de cada medicamento se desintegraram em tempo inferior ao limite estabelecido, portanto, foram aprovados neste parâmetro de qualidade.

Em estudo semelhante, na análise do tempo necessário para a desintegração de comprimidos de dipirona similar e referência, obteve-se um tempo de 04 minutos e 22 segundos para os comprimidos de referência e 04 minutos e 04 segundos para os comprimidos similar, estando também aprovados uma vez que se desintegraram dentro do limite estabelecido pela Farmacopeia Brasileira (VI edição, 2019) de 30 minutos por se tratarem de comprimidos não revestidos (Coridiola & Pelegrini, 2016).

Com o teste de dissolução se torna possível determinar o teor da substância ativa do medicamento dissolvido em um determinado tempo e meio específico, uma vez que valores extremos de fármaco dissolvido podem comprometer a eficácia do medicamento por interferir na absorção do mesmo, o que pode acarretar em um fármaco que não atinja o nível da janela terapêutica, responsável pelo efeito farmacológico esperado ou ultrapassa-lo, ocasionando um quadro tóxico devido sua concentração plasmática baixa ou alta, respectivamente (Brasil, 2019). Os valores de teor dissolvido dos comprimidos de Lamotrigina, Atorvastatina, Citalor[®], Cloridrato de Clomipramina e Viverdal[®] estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4 - Valores da determinação de teor dissolvido encontrados em amostras de medicamentos genéricos e similar dispensados pelo Programa Farmácia Solidária de Maringá e de referência de farmácia local de Maringá (PR). Legenda: DP; Desvio Padrão. CV; Coeficiente de Variação.

	Lamotrigina	Atorvastatina	Citalor [®]	Cloridrato de Clomipramina	Viverdal [®]
Maior Teor (%)	105,26	115,70	113,04	99,40	211,32
Menor Teor (%)	95,93	107,44	104,97	85,23	90,57
Teor Médio (%)	99,94	111,57	108,90	90,15	123,27
Valor de Q (%)	80	80	80	80	75
DP	±3,76	±4,13	±4,04	±5,02	±44,28
CV	3,77	3,70	3,710	5,57	35,92
RESULTADO	APROVADO	APROVADO	APROVADO	APROVADO	APROVADO

Fonte: Ana Carolina Sgarbi Freire (2022).

Para cada medicamento tem-se um valor de tolerância (Valor de Q) que representa o valor mínimo de teor dissolvido permitido que garante a qualidade, segurança e eficácia do fármaco (Brasil, 2019). De acordo com a Farmacopeia dos Estados Unidos (2021e), para os medicamentos Lamotrigina, Atorvastatina, Citalor[®] e Cloridrato de Clomipramina a tolerância corresponde a 80% e para Viverdal[®] corresponde a 75%. Levando em consideração os resultados expostos, todos os medicamentos apresentaram valores de teor dissolvido superior à sua tolerância, logo foram aprovados neste parâmetro de qualidade.

Em estudo semelhante, na análise do teor de fármaco dissolvido de comprimidos de referência, genéricos e similar, obteve-se valores entre 76 e 85% em 30 minutos, estando dentro do limite estabelecido pela Farmacopeia Brasileira (VI edição, 2019) de no mínimo 60% em 30 minutos para os referidos comprimidos e por isso foram aprovados (Órfão, 2016).

O teste de doseamento permite determinar a quantidade de princípio ativo presente no medicamento e fazer uma comparação com a quantidade declarada de fármaco no rótulo do medicamento. Se correlaciona com o peso médio, pois as variações de peso percebidas no teste de determinação de peso são confirmadas com o teste de doseamento, logo um peso elevado ou reduzido corresponde a uma quantidade alta ou baixa de princípio ativo presente no medicamento, respectivamente.

Assim como no teste de determinação de peso, a eficácia dos medicamentos pode ser comprometida, uma vez que altas ou baixas concentrações de fármaco podem induzir um quadro tóxico ou não alcançar o efeito terapêutico desejado, respectivamente (Brasil, 2019). Os valores do doseamento dos comprimidos de Lamotrigina, Atorvastatina, Citalor[®], Cloridrato de Clomipramina e Viverdal[®] estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5 - Valores da determinação de doseamento encontrados em amostras de medicamentos genéricos e similar dispensados pelo Programa Farmácia Solidária de Maringá e de referência de farmácia local de Maringá (PR). Legenda: DP; Desvio Padrão. CV; Coeficiente de Variação.

	Lamotrigina	Atorvastatina	Citalor [®]	Cloridrato de Clomipramina	Viverdal [®]
Amostra 1 (%)	100,95	101,17	100,00	100,60	90,85
Amostra 2 (%)	103,10	99,42	98,83	98,48	109,09
Amostra 3 (%)	100,80	100,00	99,42	99,00	95,39
Teor Médio (%)	101,62	100,20	99,42	99,36	98,44
Limite (%)	90-110	94,5-105	94,5-105	90-110	90-110
DP	1,2868	0,8914	0,5850	1,1049	9,4956
CV	1,2663	0,8896	0,5884	1,1120	9,6461
RESULTADO	APROVADO	APROVADO	APROVADO	APROVADO	APROVADO

Fonte: Ana Carolina Sgarbi Freire (2022).

Para cada medicamento tem-se um limite de variação que representa o intervalo máximo e mínimo permitido de teor de fármaco presente no medicamento que garante a qualidade, segurança e eficácia do fármaco (Brasil, 2019). De acordo com a Farmacopeia dos Estados Unidos (2021e), para os medicamentos Lamotrigina, Cloridrato de Clomipramina e Viverdal[®] o limite varia de 90 a 110% e para Atorvastatina e Citalor[®] varia de 94,5 a 105%. Levando em consideração os resultados expostos, todos os medicamentos apresentaram valores de teor de fármaco dentro do seu intervalo limite estabelecido, sendo então aprovados neste parâmetro de qualidade.

Em estudo semelhante, na análise do teor de princípio ativo de comprimidos de ibuprofeno 300mg, obteve-se um valor médio de 105,56%, 106,84% e 107,67% de três amostras do medicamento analisadas e sendo o limite de variação de 90 a 110% estabelecido pela Farmacopeia Brasileira (V edição, 2010) utilizada, os comprimidos foram aprovados (Silva & Rodrigues & Freitas & Pinto, 2014).

Com o controle microbiológico a partir da contagem do número total de microrganismos mesófilos se torna possível fazer determinar a quantia total de bactérias mesofílicas, assim como de fungos e leveduras a fim de avaliar se o produto analisado satisfaz os requisitos estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (VI edição, 2019), estando de acordo com os limites microbianos (Brasil, 2019).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2019), para comprimidos o limite permitido corresponde ao dobro do indicado, portanto para bactérias aeróbias que apresenta 10^3 UFC/mL o limite é de 2000UFC/mL e para fungos que apresenta 10^2 UFC/mL o limite é de 200UFC/mL. Durante a análise microbiológica, não foram observados crescimentos de bactérias ou fungos nas placas elaboradas.

Em estudo semelhante, na análise microbiológica de comprimidos de referência, genéricos e similar, o crescimento microbiano se apresentou abaixo de 10^2 UFC/g, limite permitido pela Farmacopeia Brasileira (VI edição, 2019), e ausência de patógenos, sendo também aprovado neste quesito (Órfão, 2016).

O conceito de equivalência farmacêutica abrange medicamentos que possuem o mesmo princípio ativo, substância responsável pelo efeito terapêutico, apresentando a mesma concentração e potência, assim como forma farmacêutica e via de administração. Se refere a comprovação, por meio da comparação, de que dois medicamentos, seja genérico e referência ou similar e referência, são iguais, ou muito próximo disso, entre si acerca dos resultados obtidos nos testes *in vitro* realizados. Ao estabelecer que dois medicamentos são equivalentes terapêuticamente, a intercambialidade no ato da dispensação do medicamento se torna possível, pois assume-se a garantia da qualidade, segurança e eficácia de ambos medicamentos (Brasil, 2019). Os valores obtidos de todos os testes nos comprimidos de Atorvastatina e Citalor[®] estão descritos na Tabela 6.

Tabela 6 - Equivalência farmacêutica entre amostras do medicamento genérico Atorvastatina e Citalor[®], sua referência. Legenda: DP; Desvio Padrão. CV; Coeficiente de Variação.

Testes	Atorvastatina	Citalor [®]	Diferença
Determinação de Peso	0,617mg	0,621mg	0,004mg
Dureza	-	-	-
Desintegração	03'30''	03'42''	00'12''
Dissolução	111,57%	108,90%	2,67%
Doseamento	100,20%	99,42%	0,78%
Controle Microbiológico	-	-	-
RESULTADO	APROVADO	APROVADO	

Fonte: Ana Carolina Sgarbi Freire.

Ambos os medicamentos foram aprovados em todos os testes realizados, por estarem em conformidade com os critérios farmacopeicos estabelecidos. De acordo com os resultados expostos, podemos observar que não houve grandes diferenças entre os medicamentos, apresentando valores muito próximos em todos os testes realizados, sugerindo que se tratam de medicamentos terapêuticamente equivalentes.

Em estudo semelhante, na análise da equivalência farmacêutica entre três apresentações de comprimidos de captopril, 12,5 mg, 25 mg e 50 mg, obteve-se como resultado que todas as apresentações foram aprovadas em todos aos quais foram submetidos e apresentados resultados muito semelhantes, indicando a possibilidade de intercambialidade entre eles (Pugens & Donaduzzi & Melo, 2008).

4. Conclusão

Em vista dos argumentos apresentados, conclui-se que os medicamentos provenientes do Programa Farmácia Solidária de Maringá-PR, estão qualificados e aptos para o uso da população em geral. Os comprimidos foram aprovados em todos testes aos quais foram submetidos, garantindo assim uma qualidade, segurança e eficácia do tratamento. Além disso, a intercambialidade entre o genérico Atorvastatina e o referência Citalor[®] se torna possível, uma vez que a equivalência farmacêutica foi comprovada.

Sugere-se a realização dos testes de controle de qualidade em outros dos medicamentos ofertados pelo Programa Farmácia Solidária de Maringá-PR, a fim de garantir, para a população, que os medicamentos estão aptos e em boas condições de uso, contribuindo assim para com a saúde dos mesmos.

Agradecimentos

Ao Programa Farmácia Solidária de Maringá-PR pelo fornecimento dos medicamentos utilizados para servir como objeto de estudo deste trabalho e ao Centro Universitário Ingá – UNINGÁ e Universidade Estadual de Maringá-PR (UEM) por conceder sua infraestrutura para realização dos experimentos.

Referências

- Blatt, C. R., Trauthman, S. C., Schmidt, E. H., Marchesan, S., Silva, L. M. & Martins, J. L. (2012). Conhecimento popular e utilização dos medicamentos genéricos na população do município de Tubarão, SC. *Ciência & Saúde Coletiva*, 17(1), 79-87. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232012000100011>.
- Brandão, A. (2009). Genéricos: das polêmicas à confiabilidade. *Pharmacia Brasileira*, 69, 79-85. <https://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/69/079a085.pdf>
- Brasil, (2003). RDC 135 de 29 de maio de 2003. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. Brasília: Diário Oficial da União. Agência Nacional De Vigilância Sanitária – ANVISA
- Brasil. (2010). RDC 31 de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo.
- Brasil. (2019). Farmacopeia Brasileira, volume I. 6ed. Brasília: Ministério da Saúde, Agência Nacional De Vigilância Sanitária – ANVISA.
- Brasília: Diário Oficial da União. Agência Nacional De Vigilância Sanitária – ANVISA
- Bretas, V. (2017). Genérico e "remédio de marca" inspiram mesma confiança no Brasil. Acesso 02 de maio de 2022, em <https://exame.com/brasil/pesquisa-mostra-indice-de-confianca-dos-brasileiros-nos-remedios/>.
- Carneiro, J. M. B., Díaz, E. M. P., & Romeiro, E. (2019). Consumer perception of generic drug packages and its influence on product choice: a study in Minas Gerais, Brazil. *Gestão & Produção*, 26(1), e2157. <https://doi.org/10.1590/0104-530X2157-19>.
- Conselho Regional de Farmácia-Paraná. (2012). Medicamentos de Referência, Genéricos e Similares: Você sabe a diferença? <https://www.crf-pr.org.br/site/noticia/visualizar/id/3316/Medicamentos--de-Referencia>.
- Conselho Regional de Farmácia-Paraná. (2015). Brasileiro tem alta confiança nos genéricos. <https://www.crfpr.org.br/noticia/visualizar/id/5590>.
- Cheniaux, E.; Dias, A.; Lessa, J. L. M., & Versiani, M. (2005). A lamotrigina pode induzir virada maníaca? *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, 27(2), 206-209. <https://doi.org/10.1590/S0101-81082005000200011>
- Coridiola, J. F. F., & Pelegrini, D. D. (2016). Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona similar em relação ao de referência. *Revista de Saúde e Biologia*. 11(1), 48-57. Recuperado em <https://revista2.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios/article/view/942>
- Duarte, D. F. (2013). *Testes físicos de controle de qualidade em comprimidos de paracetamol 750 mg similares e genéricos* (Monografia de Bacharelado em Farmácia Generalista). Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Ariquemes.
- Gomes, N. D. B., Costa, C. Q. L., Campelo, L. S. M. R., & Fernandes, F. P. (2020). Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos de hidroclorotiazida: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences*, (7), 172-182. https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/65208682/e6f2ee_9108b16d5847406b9200f01d338a8edb-with-cover-page-v2.pdf?Expires=1667075817&Signature=EGi1J8e4GYNrHw1gy-6amx0oDQnol0J1pODDgWN~X34sCLxC9qscb28aho1c2GKhOHLye7tuGPLpTvI-doFHm9DA2jvNOVJTfwMZQ3QVDSReKP1XRHle85BI26NGkcn5M~eIcCnECOHFbC3gDIgRGJ9I3C6I4YbRmJKSdJmi0H6GJLPpU2oFjpk2z5zxy9jebTUqVOIIBogN9BML-vesLCfEi1bcSFHHhFPByC2hhS8BJQNhbYzEwiNkGRm1OLKtqYgjM2rQLv4jnWg9eVnmMVA1PkI5ib7czMbPVFIbB7SDGu076M2aYF4Ln8gCuHOxpBWje0F1uSdT211zdQ__&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA
- Hospital Sírio-Libanês. (2016a). *Atorvastatina*. <https://guiafarmaceutico.hsl.org.br/atorvastatina>.
- Hospital Sírio-Libanês. (2016b). *Clomipramina*. <https://guiafarmaceutico.hsl.org.br/clomipramina>.
- Hospital Sírio-Libanês. (2016c). *Risperidona*. <https://guiafarmaceutico.hsl.org.br/risperidona>.
- Khames, A. (2017). Investigation of the effect of solubility increase at the main absorption site on bioavailability of BCS class II drug (risperidone) using liquisolid technique. *Drug Delivery*, 24(1), 328-338. <http://dx.doi.org/10.1080/10717544.2016.1250140>
- Laboratório Pfizer Ltda. (s.d.). Diferenças entre medicamentos de referência, similares e genéricos. <https://www.pfizer.com.br/noticias/ultimas-noticias/diferencas-entre-medicamentos-referencia-similares-genericos#:~:text=Os%20gen%C3%A9ricos%20s%C3%A3o%20medicamentos%20que,eles%20t%C3%AAm%20custo%20mais%20access%C3%ADvel>
- Martins, M. T., Paim, C.S., & Steppe, M. (2010). Development of a Dissolution test for lamotrigine in tablet form using an ultraviolet method. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 46(2), 181-186. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502010000200003>
- Órfão, M. K. (2016). *Controle de qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida comercializados no município de Sinop-MT*. (Monografia de Bacharelado em Farmácia). Universidade Federal de Mato Grosso, Sinop.
- Prefeitura de Maringá-PR Secretaria Municipal de Saúde. (s.d.). Assistência Farmacêutica. <http://www.maringa.pr.gov.br/saude/?cod=assistencia-farmaceutica-solidaria>.

Pugens, A. M., Donaduzzi, C. M., & Melo, E. B. (2008). Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 5(1), 32-45. <https://doi.org/10.5216/ref.v5i1.4612>

Shamsuddin., Fazil, M., Ansari, S. H., & Ali, J. (2016). Atorvastatin solid dispersion for bioavailability enhancement. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 7(1), 22–26. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.169873>

Silva, F. J., Rodrigues, M. H., Freitas, T. M., & Pinto, M. V. (2014). Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de ibuprofeno 300mg. *Revista Faculdade Montes Belos*, 7(1), 151-162. Recuperado em <https://docplayer.com.br/18417733-Controle-de-qualidade-fisico-quimico-de-comprimidos-de-ibuprofeno-300-mg-1.html>

Storpirtis, S., Marcolongo, R., Gasparotto, F., & Vilanova, C. (2013). A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. *Infarma - Ciências Farmacêuticas*, 16(9/10), 51-56. <https://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=303&path%5B%5D=292>

United States. (2021a). United States Pharmacopoeia-National Formulary (USP-NF). Atorvastatina. <https://online.uspnf.com/uspnf/document/>.

United States. (2021b). United States Pharmacopoeia-National Formulary (USP-NF). Cloridrato de Clomipramina. <https://online.uspnf.com/uspnf/document/>.

United States. (2021d). United States Pharmacopoeia-National Formulary (USP-NF). Lamotrigina. <https://online.uspnf.com/uspnf/document/>.

United States. (2021c). United States Pharmacopoeia-National Formulary (USP-NF). Risperidona. <https://online.uspnf.com/uspnf/document/>.

United States. (2021e). United States Pharmacopoeia-National Formulary (USP-NF). <https://online.uspnf.com/uspnf/document/>.