

Comparação da qualidade físico química de marcas de metformina disponíveis no mercado

Comparison of the physicochemical quality of metformin brands available on the market

Comparación de la calidad fisicoquímica de marcas de metformina disponibles en el mercado

Recebido: 22/09/2025 | Revisado: 01/10/2025 | Aceitado: 02/10/2025 | Publicado: 03/10/2025

Paulo Victor Ribeiro da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4738-1264>

Centro Universitário Unifunvic, Brasil

E-mail: paulo.01011383.pinda@unifunvic.edu.br

Jéssica Alvarenga de Paula

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8159-4887>

Centro Universitário Unifunvic, Brasil

E-mail: jessica.01011305.pinda@unifunvic.edu.br

Helineide Cristina Campos Brum

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6903-1679>

Centro Universitário Unifunvic, Brasil

E-mail: prof.helineidebrum.pinda@unifunvic.edu.br

Dailton de Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9738-9838>

Centro Universitário Unifunvic, Brasil

E-mail: prof.dailtonfreitas.pinda@unifunvic.edu.br

Marcos de Góes Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1623-0682>

Vetecia Laboratório de Produtos Veterinários LTDA, Brasil

E-mail: goesmarcos.vet@gmail.com

Resumo

A metformina é um medicamento amplamente utilizado no tratamento do diabetes tipo 2, uma condição crônica que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Reconhecida por sua eficácia na redução dos níveis de glicose no sangue e por seu perfil de segurança, a metformina é considerada terapia de primeira linha, sendo amplamente recomendada. Com o objetivo de verificar a qualidade e a equivalência de comprimidos de metformina, foi realizado o controle de qualidade físico-químico de comprimidos genéricos e referência. As amostras foram submetidas a ensaios de identificação e desintegração, além da determinação de teor por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) que oferece maior sensibilidade e precisão na detecção e quantificação do princípio ativo. Os testes demonstraram que as amostras analisadas estão de acordo com os parâmetros farmacopeicos estabelecidos. Portanto, a realização de testes que avaliem a qualidade físico-química das formulações farmacêuticas é imprescindível e deve ser acompanhada de perto, a fim de garantir a qualidade dos produtos fabricados e minimizar danos à sociedade que necessita de segurança e eficácia em seus tratamentos.

Palavras-chave: *Diabetes mellitus*; Metformina; Controle de qualidade; Biguanidas.

Abstract

Metformin is a widely used medication in the treatment of type 2 diabetes, a chronic condition that affects millions of people worldwide. Recognized for its effectiveness in reducing blood glucose levels and its safety profile, metformin is considered first-line therapy and is widely recommended. To verify the quality and equivalence of metformin tablets, physicochemical quality control was performed on generic and reference tablets. The samples were subjected to identification and disintegration tests, in addition to content determination using high-performance liquid chromatography (HPLC), which offers greater sensitivity and accuracy in the detection and quantification of the active ingredient. The tests demonstrated that the analyzed samples met the established pharmacopoeial parameters. Therefore, conducting tests to assess the physicochemical quality of pharmaceutical formulations is essential and must be closely monitored to ensure the quality of the manufactured products and minimize harm to the society that requires safe and effective treatments.

Keywords: *Diabetes mellitus*; Metformin; Quality control; Biguanides.

Resumen

La metformina es un medicamento ampliamente utilizado en el tratamiento de la diabetes tipo 2, una enfermedad crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo. Reconocida por su eficacia para reducir los niveles de glucosa en sangre y su perfil de seguridad, se considera un tratamiento de primera línea y se recomienda ampliamente. Para verificar la calidad y equivalencia de los comprimidos de metformina, se realizó un control de calidad fisicoquímico en comprimidos genéricos y de referencia. Las muestras se sometieron a pruebas de identificación y desintegración, además de la determinación de contenido mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), que ofrece mayor sensibilidad y precisión en la detección y cuantificación del principio activo. Las pruebas demostraron que las muestras analizadas cumplían con los parámetros farmacopeicos establecidos. Por lo tanto, realizar pruebas para evaluar la calidad fisicoquímica de las formulaciones farmacéuticas es esencial y debe supervisarse de cerca para garantizar la calidad de los productos fabricados y minimizar el impacto en la sociedad, que requiere tratamientos seguros y eficaces.

Palabras clave: *Diabetes mellitus*; Metformina; Control de calidad; Biguanidas.

1. Introdução

A Diabetes mellitus é de extrema importância no vigente perfil da saúde da população mundial, evidencia-se por ter uma origem indefinida e não infecciosa, múltiplas condições de risco, longos intervalos de latência, curso extenso, e por estar correlacionada a deficiências e inaptidões funcionais. Caracterizada pela redução ou ausência na formação de insulina pelas células Betas das ilhotas pancreáticas. A classificação estabelecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Associação Americana de Diabetes (ADA) abrange quatro categorias clínicas: *Diabetes mellitus* tipo 1, *Diabetes mellitus* tipo 2, *Diabetes mellitus* gestacional, e outras classes exclusivas de *Diabetes mellitus* (Melo et al., 2019).

A principal e primeira escolha para o tratamento da *Diabetes mellitus* tipo 2, é a metformina, provida da Guanidina, ativo da Galena officinalis, classe das Biguanidas, sua fórmula molecular é $C_4H_{11}N_5HCl$ (Neto et al., 2015). Sua baixa toxicidade, raros efeitos adversos, grande eficácia terapêutica, conduziram a ser reconhecido na relação nacional de medicamentos essenciais (RENAME), com uma redução dos níveis de glicose, redução nos níveis de insulina, e uma diminuição de ocorrências vasculares em pessoas obesas (Silva, 2021).

Tendo em vista a grande importância da metformina aos pacientes diabéticos, se faz necessário um controle de qualidade rigoroso. Com o propósito de assegurar e atender os padrões de qualidade estabelecidos, as indústrias farmacêuticas devem realizar o controle de qualidade de medicamentos, ou seja, satisfazer o conjunto de ações exigidos para garantir que a fabricação de lotes de medicamentos atenda às normas de identidade, pureza, teor, atividade, eficácia em qualquer fase da produção (Facci et al., 2020).

Os testes de controle de qualidade físico-químico têm como objetivo determinar a resistência, a uniformidade, o tempo que levam para se desintegrarem e dissolverem no organismo até sua absorção, a identificar e quantificar o teor de princípio ativo no comprimido (Rocha et al., 2015).

Considerando a grande relevância da metformina que é usufruída e de fácil acesso para a população brasileira, é importante que as propriedades físico-químicas entre o medicamento referência e genérico sejam confrontadas pelo meio de estudos que comprovem se há conformidade entre eles, visto que é um medicamento distribuído na rede pública do Brasil (Tiggemann et al., 2024).

O objetivo desse trabalho foi verificar a qualidade e a equivalência de comprimidos de metformina através do controle de qualidade físico-químico de comprimidos genéricos e referência (Trindade et al., 2021).

2. Metodologia

Foi realizada uma pesquisa experimental com o objetivo de avaliar a qualidade de diferentes marcas de metformina disponíveis no mercado. Neste estudo, foram empregadas amostras de medicamentos genéricos e referência que estão disponíveis pelo Programa Farmácia Popular do Brasil (PFPPB).

A presente investigação laboratorial trabalhou num estudo de natureza quantitativa (Pereira et al., 2018) e, com uso de estatística descritiva simples com uso de gráficos, classes de dados e valores de média, desvio padrão e frequência absoluta e relativa porcentual (Shitsuka et al., 2014).

Os testes de identificação e desintegração foram realizados conforme descrito na Farmacopeia Brasileira 6ª edição. O doseamento seguiu as diretrizes da Farmacopeia Europeia 9ª edição.

2.1 Teste de Identificação

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão quantidade do pó equivalente a 20 mg de cloridrato de metformina, solubilizar em 20 mL de álcool etílico e agitar. Filtrar, evaporar o filtrado até secar em banho-maria e dessecar o resíduo a 105 °C por uma hora. O resíduo satisfaz ao teste A. de Identificação da monografia de Cloridrato de metformina.

B. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 50 mg de cloridrato de metformina, transferir para tubo de ensaio e adicionar 10 mL de água, homogeneizar e filtrar. O filtrado satisfaz às reações do íon cloreto.

2.2 Teste de Desintegração

O teste de desintegração foi realizado com 6 comprimidos de cada amostra, que foram submetidos à ação da aparelhagem desintegrador (Modelo ETHIK 301/AC). Foi colocado um comprimido em cada um dos seis tubos da cesta, utilizando água destilada a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ como líquido de imersão. Foi anotado o tempo necessário para completa desintegração dos comprimidos.

2.3 Doseamento

No doseamento dos comprimidos, foi preparada uma solução padrão pesando-se o equivalente a 100 mg de cloridrato de metformina SQR (Substância Química de Referência), em um balão volumétrico de 100 mL. Logo em seguida a solução foi levada ao ultrassom por 5 minutos, com 50 mL de água purificada, completando o volume do balão com o mesmo solvente, e após filtrou-se com papel filtro qualitativo. Transferiu-se 5 mL para um balão de 50 mL e diluiu-se com água purificada, obtendo-se uma concentração final de 100 µg/mL.

A solução amostra foi preparada pesando-se 20 comprimidos e depois triturando-os. Em um balão volumétrico de 100mL pesou-se o equivalente a 100 mg de cloridrato de metformina, adicionou-se 50 mL de água purificada e levou-se a solução ao ultrassom por 5 minutos, depois completou-se o balão com o mesmo solvente até o menisco. Logo em seguida filtrou-se a solução com papel filtro. Foram transferidos 5 mL e diluídos para balão de 50 mL com água purificada, obtendo concentração teórica final de 100 µg/mL. Foram um total de 6 análises, cada amostra foi preparada em triplicata e cada triplicata foi injetada duas vezes. Como solução de resolução foi empregado 1 mL da solução de melamina 100 µg/mL com 5 mL da solução padrão em balão de 50 mL, completando o volume do balão até o menisco com água purificada. Em seguida, filtrou-se em membrana de celulose regenerada com diâmetro de poro de 0,45 µm, 20 µL das soluções padrão (quintuplicado), amostra e solução de resolução foram levadas ao cromatógrafo (Farmacopeia Europeia 2017).

2.4 Comparação Dos Resultados

Os dados obtidos foram comparados entre as três marcas e entre os diferentes métodos analíticos empregados, com o objetivo de identificar possíveis diferenças significativas na qualidade farmacotécnica e na conformidade com os padrões estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (Lombardo et al., 2017).

2.5 Análise Estatística dos Dados

A análise dos resultados foi conduzida de forma descritiva, incluindo o cálculo do erro relativo (%) e do desvio padrão para as variáveis quantitativas. As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do software *Microsoft Office Excel®, possibilitando a avaliação da reprodutibilidade, precisão e sensibilidade dos métodos empregados.

Os resultados obtidos permitirão inferir quais técnicas analíticas demonstram maior confiabilidade na avaliação da qualidade da metformina, bem como quais marcas analisadas atendem plenamente aos critérios de qualidade exigidos pela legislação farmacêutica vigente (Coridiola et al., 2016).

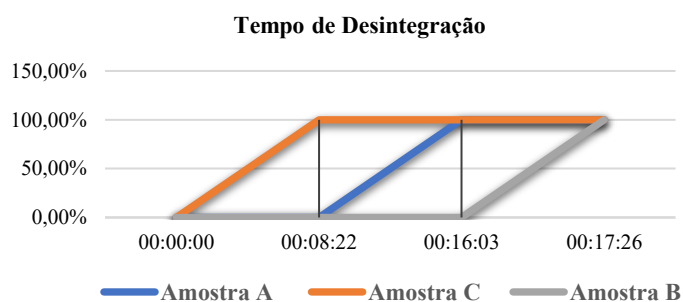
3. Resultados e Discussão

Afim de garantir a segurança, eficácia e qualidade dos comprimidos, os mesmos devem ser submetidos a um controle de qualidade físico-químicos rigorosos estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira, assim assegurando as quantidades ideais de matéria-prima adequada que foi utilizada, e que o produto foi produzido corretamente (Ribeiro et al., 2018). De acordo com o teste de identificação, verificou-se que todas as amostras analisadas apresentaram resultados satisfatórios, conforme os parâmetros farmacopeicos estabelecidos, atendendo aos critérios exigidos nos testes A e B obrigatórios para esse método.

O teste de desintegração é uma fase essencial para eficácia e atividade terapêutica do fármaco, a desintegração promove a liberação do ativo, disponibilizando-o para ser absorvido pelo organismo, de acordo com a Farmacopeia o tempo ideal para desintegração é no máximo 30 minutos para comprimidos revestidos (Miranda et al., 2021). A amostra C apresentou tempo de desintegração inferior ao de referência, já o genérico se desintegrou com tempo superior ao de referência. As amostras analisadas se desintegraram em menos de 30 minutos, sendo assim consideradas aprovadas.

A Figura 1 mostra os resultados do teste de desintegração dos comprimidos de metformina 500 mg: Amostra A (Referência) Amostras B e C (Genéricos).

Figura 1 - Tempo de desintegração dos comprimidos não revestidos de cloridrato de metformina 500 mg.



Fonte: Autoria própria.

Na Figura 1, o ensaio de desintegração demonstrou que a amostra A apresentou tempo total de 16 minutos e 03 segundos, a amostra B de 17 minutos e 26 segundos, e a amostra C de 8 minutos e 22 segundos. Todos os valores encontram-se dentro do limite estabelecido pela Farmacopeia Brasileira - 30 minutos para comprimidos não revestidos (Sousa et al., 2020).

A diferença observada entre as amostras pode estar associada a fatores tecnológicos de fabricação, tais como variação na compressão, tipo e proporção de excipientes, bem como à uniformidade dos lotes (Pericole et al., 2025). Essas variações impactam diretamente o início do processo de dissolução, podendo influenciar o tempo necessário para que o fármaco inicie sua absorção e, consequentemente, a resposta terapêutica (Emanuelli 2021).

A Tabela 1 apresenta resultados do doseamento da Metformina realizados por cromatografia líquida de alta eficiência

(HPLC/CLAE).

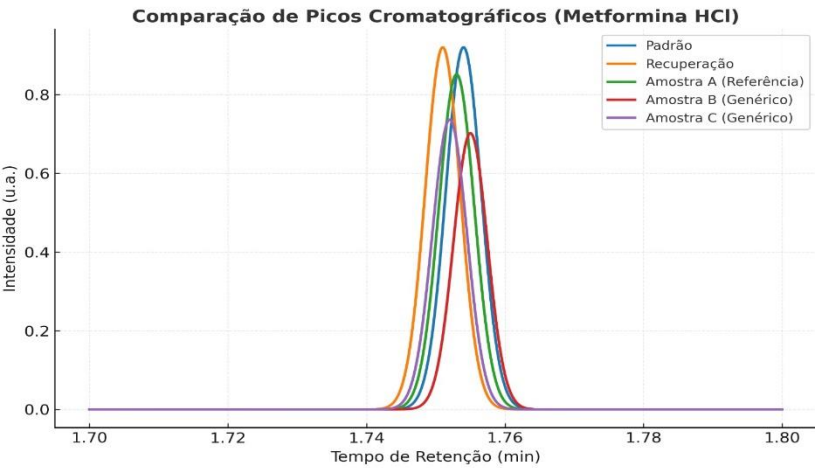
Tabela 1 - Resultados obtidos por HPLC/CLAE para comprimidos de cloridrato de metformina 500 mg.

Amostras	Tempo de Retenção (min)	Área do Pico (mAU·s)	Fator de Cauda (Tf)
Padrão	1,754	3683	1,22
Recuperação	1,751	3682	1,21
Amostra A (Referência)	1,753	3408	1,22
Amostra B (Genérico)	1,755	2809	1,18
Amostra C (Similar)	1,752	2948	1,20

Fonte: Autoria própria.

Os dados apresentados na Tabela 1 evidenciam os valores de tempo de retenção, área do pico e fator de cauda obtidos para o padrão, o ensaio de recuperação e as formulações de cloridrato de metformina 500 mg. Observa-se que os tempos de retenção entre as amostras se mantêm bastante próximos, variando de 1,751 a 1,755 minutos, indicando consistência no comportamento cromatográfico. As áreas de pico, entretanto, apresentam variações mais expressivas, com valores mais elevados para o padrão e a recuperação, enquanto as amostras B e C (genéricos) demonstram áreas menores. O fator de cauda manteve-se relativamente estável, situando-se entre 1,18 e 1,22, o que sugere adequada simetria dos picos (Gama et al., 2019). As diferenças observadas indicam variações quantitativas entre os produtos analisados, sem impactar de forma relevante a retenção ou a forma do pico, como demonstrado na Figura 2.

Figura 2 - Comparação de picos cromatográficos do cloridrato de metformina obtidos através do método HPLC.



Fonte: Autoria própria.

A avaliação dos picos cromatográficos obtidos para o cloridrato de metformina demonstrou elevada consistência entre as amostras analisadas. O parâmetro de simetria, expresso pelo fator de cauda (tailing factor), apresentou valores entre 1,18 e 1,22, intervalo considerado aceitável segundo a Farmacopeia Brasileira que admite valores até 2,0. Esses resultados indicam que os picos mantiveram boa simetria, minimizando interferências de adsorção na fase estacionária ou efeitos de sobrecarga de coluna, fatores frequentemente associados ao alargamento ou distorção do sinal cromatográfico (Simão, 2024).

No que se refere à área dos picos, observou-se que o padrão e a amostra de recuperação apresentaram valores praticamente idênticos, confirmando a reprodutibilidade do método e a estabilidade da resposta instrumental (Camargo 2019).

A amostra A (Referência) apresentou resposta cromatográfica semelhante ao padrão, sugerindo proximidade no teor do princípio ativo declarado. Por outro lado, as amostras B e C (Genéricos) exibiram áreas menores, indicando variações quantitativas na concentração detectada de metformina HCl em relação ao padrão como apresentado no Quadro 1 a seguir.

Quadro 1 - Parâmetros cromatográficos obtidos para as amostras A, B e C de comprimidos de cloridrato de metformina.

Amostra	Observações sobre Confiabilidade
Padrão	Pico simétrico, referência para quantificação.
Recuperação	Recuperação de ~100%, confirmando a exatidão do método.
Amostra A (Referência)	Perfil cromatográfico próximo ao padrão.
Amostra B (Genérico)	Menor área, mas com boa simetria do pico.
Amostra C (Genérico)	Área intermediária, dentro dos limites aceitáveis.

Fonte: Autoria própria.

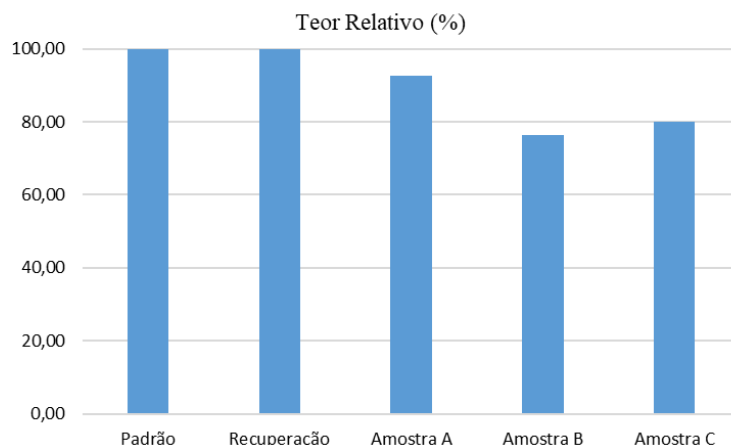
A Tabela 2, complementada pela representação gráfica apresentada na Figura 3, exibe os valores das áreas dos picos cromatográficos obtidos por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC/CLAE), juntamente com os respectivos teores relativos (%) de cloridrato de metformina calculados para cada amostra analisada. Foram avaliadas cinco amostras: o padrão, a amostra de recuperação e três formulações comerciais (Amostras A, B e C) contendo 500 mg do princípio ativo. A determinação dos teores foi realizada com base na comparação direta com a área do padrão, considerada como 100%, permitindo assim a quantificação relativa da substância ativa nas diferentes formulações e a verificação da conformidade com os parâmetros estabelecidos.

Tabela 2 - Áreas cromatográficas, teores relativos (%) e erros relativos (%) de cloridrato de metformina obtidos por HPLC

Amostra	Área do Pico (mAU.s)	Teor Relativo (%)	Erro Relativo (%)
Padrão	3683	100,00	0,00
Recuperação	3682	99,97	0,03
Amostra A	3408	92,56	7,44
Amostra B	2809	76,27	23,73
Amostra C	2948	80,04	19,96

Fonte: Autoria própria.

Figura 3 - Representação gráfica dos teores relativos (%) de cloridrato de metformina (500 mg) obtidos por HPLC/CLAE.



Fonte: Autoria própria.

Os teores relativos obtidos variaram entre 76,27% e 92,56%, com erro relativo máximo de 23,73% (Amostra B). O desvio padrão entre as amostras foi de aproximadamente 8,53%, indicando variação significativa na concentração do princípio ativo entre as marcas analisadas. Esses dados reforçam a importância de um controle de qualidade rigoroso para garantir uniformidade entre os medicamentos disponíveis no mercado.

A variação analítica encontrada neste trabalho pode estar associada a ausência de acesso ao placebo das formulações para garantir a robustez do método através da validação parcial. Essa diferença de resultados analíticos entre os produtos avaliados pode estar relacionada a ausência da validação analítica e não somente a diferença de qualidade entre o medicamento referência e o medicamento genérico.

O método apresentou alta confiabilidade e robustez, com tempos de retenção consistentes (variando entre 1,751 e 1,755 minutos) e fatores de cauda dentro dos limites especificados pela Farmacopeia Brasileira ($\leq 2,0$), assegurando picos simétricos e bem definidos, essenciais para a acurácia da quantificação (Silva, 2016).

Adicionalmente, a recuperação próxima a 100% evidencia a exatidão do método, reforçando sua adequação para análises quantitativas. As diferenças observadas nas áreas dos picos entre as amostras A, B e C refletem variações aceitáveis entre as formulações, e não comprometem a confiabilidade dos resultados (Albuquerque et al., 2020).

4. Conclusão e Considerações Finais

O controle de qualidade na indústria farmacêutica é um componente essencial para garantir que os medicamentos disponibilizados à população atendam aos critérios de segurança, eficácia e qualidade estabelecidos pelos órgãos reguladores. Nesse contexto, as análises físico-químicas e cromatográficas representam ferramentas fundamentais para a avaliação da conformidade de formulações farmacêuticas, assegurando a correta dosagem do princípio ativo, a uniformidade entre lotes e a confiabilidade do produto final.

Os resultados obtidos nos ensaios de desintegração demonstraram que todas as amostras analisadas cumpriram os requisitos da Farmacopeia Brasileira, desintegrando-se em tempo inferior ao limite máximo permitido (30 minutos), o que indica potencial para adequada liberação do fármaco. Adicionalmente, os dados cromatográficos obtidos por HPLC/CLAE evidenciaram boa reprodutibilidade, simetria dos picos (fator de cauda entre 1,18 e 1,22) e tempos de retenção consistentes entre as amostras (1,751 a 1,755 min).

A análise quantitativa da metformina, com base nas áreas dos picos cromatográficos, indicou os seguintes teores

relativos (%) em relação ao padrão: Amostra A (Referência) 92,56%, Amostra B (Genérico) 76,27% e Amostra C (Similar) 80,04%.

Esses resultados apresentaram um desvio padrão amostral de 8,34%, evidenciando variações quantitativas entre as formulações avaliadas, especialmente entre os medicamentos genéricos e similares. Embora tais variações estejam dentro de faixas aceitáveis para esse tipo de produto, elas destacam a importância do monitoramento contínuo da uniformidade de conteúdo e da concentração do princípio ativo.

Referências

- Albuquerque, V. J. A., Reinaldo A. T. G., Silva, D. A., Silva, S. G. F., Filho, C. A. A., Lima, E. N. (2020). Desenvolvimento e validação de um método para quantificação de citrato de sildenafil em CLAE-UV. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(1), 286-299.
- Camargo, P. R. C. (2019). Desenvolvimento e validação de métodos analíticos empregando HPLC e UHPSFC para doseamento simultâneo dos fármacos cloridrato de adifenina, cloridrato de prometazina e dipirona em associações medicamentosas na forma de comprimido. *Repositório Unicamp*, 1-136.
- Coridiola, J. F. F., Pelegrini, D. D. (2016). Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona similar em relação ao de referência. *Rev. De Saúde e Biol*, 11(1), 48-57.
- Emanuelli, J. (2021). Desenvolvimento de metodologia de análise para quantificação, ensaio de dissolução e estudo de estabilidade de omarigliptina. *Repositório Digital Lume UFRGS*, 1-153.
- Faccia, J., Diniza, L. F., Reisa, N. F. A., Fernandes, C. (2020). Evolução da legislação e das técnicas analíticas aplicadas a estudos de estabilidade de insumos e produtos farmacêuticos. *Química Nova*, 43(7), 959-73.
- Farmacopeia brasileira. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, (6º ed.): 2019. 598 a 602.
- Farmacopeia Europeia. (2017). 3(9).
- Gama, R. G. M., Chaves, M. H. C. (2019). Boas práticas para cromatografia líquida de alta eficiência: uma abordagem para o controle de qualidade farmacêutico. *Scientia Chromatographica*, 11(3), 108-125.
- Lombardo, M., Eserian, J. K. (2017). A análise da qualidade de medicamentos e o papel do laboratório oficial no contexto da saúde pública. *Rev. Adm. Saúde*, 17(67), 1-14.
- Melo, C. C., Pereira, D. B. S., Andrade, V. F. (2019). Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos e cápsulas de cloridrato de metformina. *Br J Health Pharm*, 1(2), 33-9.
- Miranda, L. F. A., Rodrigues, K. C. M., Machado, J. C., Bastos, C. A. (2021). Testes de controle de qualidade em processo de dipirona comprimidos. *Rev. Científica do UBM*, 23(45), 111-127.
- Neto, E. M. R., Marques, L. A. R. V., Ferreira, M. A. D., Lobo, P. L. D., Junior, F. J. G., Camarão, G. C., Moraes, M. E. A. (2015). Metformina: Uma revisão de literatura. *Rev. Saúde e pesquisa*, 8(2), 355-362.
- Pereira, A. S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [free ebook]. Santa Maria. Editora da UFSM.
- Pericole, J. C., Bragança, L. R. S., Santos, M. F., Jesus, W. S. (2025). Desvios na etapa de compressão de comprimidos não revestidos: tipos de não conformidades e suas causas. *Brazilian Journal of Health Review*, 8(3), 1-9.
- Ribeiro, C. C., Andrade, G. M. M., Couto, R. O. (2018). Estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo de comprimidos contendo hidroclorotiazida. *Rev. Infarma Ciências Farmacêuticas*, 30(1), 1-13.
- Rocha, A. C. C., Silva, E. R., Braga, R. R. (2015). Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de cloridrato de propranolol dispensados pelo Programa Farmácia Popular do Brasil. *Rev. Perspectivas Ciência e Tecnol*, 7(1), 46-52.
- Shitsuka, R. et al. (2014). *Matemática fundamental para tecnologia*. (2ed). Editora Érica.
- Simão C. (2024). Desenvolvimento e validação de método analítico por cromatografia líquida para determinação do teor, impurezas orgânicas e produtos de degradação do insumo farmacêutico ativo Hemifumarato de Quetiapina. *Biblioteca Digital de Teses e Dissertações*, 1-65.
- Silva, A. F. A. (2016). Validação de Métodos Analíticos para controle de qualidade de um medicamento, por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), Universidade NOVA de Lisboa, 1-19.
- Silva, J. E. S. (2021). Medicamentos antidiabéticos orais inseridos na relação nacional de medicamentos essenciais (RENAME): Uma revisão de narrativa. *Rev. UFOP*, 1-76.
- Sousa, M. N., Silva, T. P., Teodoro, E. I. S., Ortiz, M. A. L., Mello, J. C. P., Araújo, D. C. M. (2020). Estudo de equivalência farmacêutica entre comprimidos de furosemida similares e genéricos. *Rev. Infarma Ciências Farmacêuticas*, 32(1), 77-85.

Tiggemann, H. M., Limp, D. R., Chaves, P. A. (2024). Impacto do armazenamento inadequado na estabilidade e qualidade do medicamento de cloridrato de metformina. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, 7(14), 1-12.

Trindade, J. A.S., Rodrigues, L. V. M., Oliveira, S. C. S., Valadares, Y. D., Júnior, W. V. O., Cortez, E. N., Mendonça, T. S. (2021). Parâmetros físico-químicos de qualidade do medicamento genérico hidroclorotiazida em relação ao medicamento de referência Clorana. *Rev. Research, Society and Development*, 10(8), 1-12.