

EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS DE CLORIDRATO DE PROPRANOLOL 40 MG: COMERCIALIZADOS NA CIDADE DE CASCAVEL-PR

FRANÇA, MARIA VITÓRIA ZAMBOTTO¹
ZANIN, GIOVANE DOUGLAS²

RESUMO

A pesquisa teve como objetivo verificar a Equivalência Farmacêutica de medicamentos, comprimidos de Propranolol 40mg. Foram adquiridas amostras de um medicamento de referência, uma genérica e um similar. As análises foram realizadas conforme a monografia de comprimidos de propranolol da Farmacopeia Brasileira VI edição, com a realização dos testes de peso médio, friabilidade, desintegração, dureza, perfil de dissolução, doseamento e uniformidade de conteúdo. As amostras foram aprovadas em todos os testes, obtendo resultado para peso médio de 194,65 mg, 126,5 mg e 169,8 mg. Friabilidade 0,2535%, 0,0408% e 0,1538%. Desintegração 3min4s, 5min27s e 4min11s. Dureza 12,2 Kgf, 6,07 Kgf e 5,63 Kgf. Doseamento 109,5%, 108,13% e 109,03%. Uniformidade de conteúdo 9,17, 3,57 e 4,85. Perfil de dissolução no tempo 5 minutos 103,81%, 54,52% e 71,83%, 10 minutos 100,66%, 89,40% e 92,49%, 15 minutos 100,97%, 100,92% e 98,03%, 20 minutos 99,09%, 99,76% e 103,50%, 25 minutos 98,23%, 101,50% e 102,51% e 30 minutos 97,06%, 102,40% e 102,18%. Conclui-se que as amostras do medicamento genérico e do similar são equivalentes farmacêuticos de seu medicamento de referência.

Palavras-chave: β -bloqueadores. Medicamento de Referência. Medicamento Genérico. Medicamento Similar.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial, é considerada uma doença crônica, que está entre os maiores riscos de complicações cardiovasculares, pois implica diretamente nas paredes das artérias causando lesão ou obstrução. Por isso, se dá a importância do anti-hipertensivo para a redução de morbidade e mortalidade por ocasiões cardiovasculares, principalmente para a prevenção da doença. No Brasil, atinge aproximadamente 32,5% de indivíduos adultos, sendo 60% destes idosos, contribuindo para mortes de doenças cardiovasculares (MAGALHÃES et al, 2018).

Há uma ampla gama de medicamentos disponíveis para reduzir a pressão arterial. Contudo, o tratamento farmacológico deve ser ajustado individualmente, uma vez que a hipertensão é uma condição crônica, exigindo tratamento prolongado, com adesão e continuidade para a eficácia. Os β -bloqueadores, como o cloridrato de propranolol, são frequentemente recomendados para pacientes hipertensos idosos que tenham histórico de infarto do miocárdio, pois demonstram eficácia na redução dos riscos de eventos recorrentes e morte súbita. O cloridrato de propranolol atua bloqueando os receptores β -adrenérgicos, sendo amplamente empregado no manejo da hipertensão arterial, com a vantagem de não provocar hipotensão postural marcante. Em casos de hipertensão grave, o propranolol é especialmente útil, pois

¹ Discente do Curso de Farmácia, do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz (FAG) – Campus de Cascavel. E-mail:

² Orientador, Docente do Colegiado do Curso de Farmácia, do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz (FAG) – Campus de Cascavel. E-mail:

evita a taquicardia reflexa, uma resposta frequente ao uso de vasodilatadores diretos (PONS JÚNIOR et al, 2016).

Muito se discute acerca da qualidade de medicamentos genéricos e similares, que no mercado farmacêutico são de menor custo, questionando a sua igualdade relacionada ao medicamento de referência, que por sua vez tem um valor mais agregado. Para que seja considerado seguro e eficaz na terapia farmacológica, qualquer fórmula medicamentosa deve atingir alguns critérios de qualidade, segurança e eficácia, passando por testes cabíveis para tal pesquisa. (SANTOS et al, 2020).

A Equivalência Farmacêutica caracteriza a equivalência com relação aos testes in vitro realizados entre os Medicamentos de Referência, genéricos e/ou Similares, sendo que estes devem apresentar o mesmo fármaco, ou seja, “[...] mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, mesma forma farmacêutica e via de administração e são idênticos em relação à potência ou concentração.” Os testes, para tal comprovação, devem ser realizados ao mesmo tempo, sendo que o medicamento testado não deve se apresentar de maneira superior ou inferior ao medicamento de referência, deve apresentar as mesmas características de liberação do fármaco, qualidade, eficácia e segurança. Sendo assim, a equivalência farmacêutica é fundamental para garantir a confiança dos profissionais de saúde e dos pacientes no uso de medicamentos genéricos e similares. Ela assegura que esses medicamentos atendam aos mesmos padrões de eficácia, segurança e qualidade do medicamento de referência, permitindo que o paciente tenha acesso a tratamentos mais acessíveis sem prejuízo à saúde (ANVISA, 2019, p. 813).

O objetivo deste trabalho é verificar a equivalência farmacêutica de comprimidos de cloridrato de propranolol 40 mg comercializados na cidade de Cascavel-PR.

METODOLOGIA

Foram adquiridas amostras de comprimidos de propranolol 40 mg em uma farmácia de dispensação localizada na cidade de Cascavel-Pr, as quais estavam dentro do prazo de validade e do mesmo lote, sendo uma apresentação de referência, uma genérica e outra similar. As metodologias das análises de equivalência farmacêutica foram realizadas conforme a monografia de comprimidos de propranolol da Farmacopeia brasileira VI edição, com a realização dos testes de peso médio, friabilidade, desintegração, dureza, perfil de dissolução, teor e uniformidade de conteúdo.

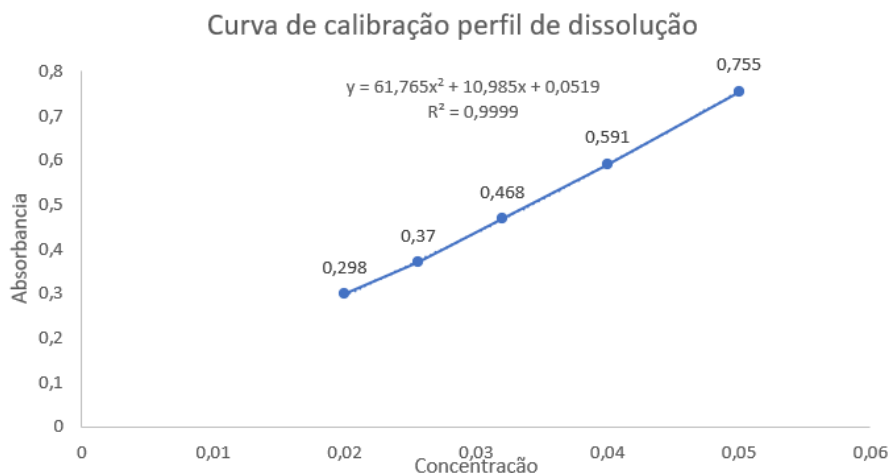
Perfil de Dissolução

Foram adicionados no dissolutor, nas 6 cubas 1000 ml do meio de dissolução ácido clorídrico 1% (v/v), adicionando um comprimido em cada cesta e acionando o aparelho a 100 RPM com um tempo de 30 minutos (realizado para cada amostra). Durante o teste, foi retirado uma alíquota no tempo de 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos, repondo o meio de dissolução a cada coleta. Logo, foram realizadas as leituras das absorbâncias em 289 nm num espectrofotômetro, utilizando o solvente ácido clorídrico 1% (v/v) para zerar o aparelho.

A curva de calibração do perfil de dissolução foi construída a partir de diluições, com as seguintes concentrações 0,05%, 0,04%, 0,032%, 0,0256% e 0,02%. Um dos

critérios para avaliar o ajuste adequado dos pontos experimentais é o coeficiente de determinação R^2 , sendo assim quanto mais próximo de 1 esse valor estiver, maior é a indicação de que a técnica possui boa reprodutibilidade, logo, o gráfico 1 indica o valor de $R^2=0,9999$, o que indica boa replicabilidade.

Gráfico 01 – Curva de Calibração Absorbância Versos Concentração (%)



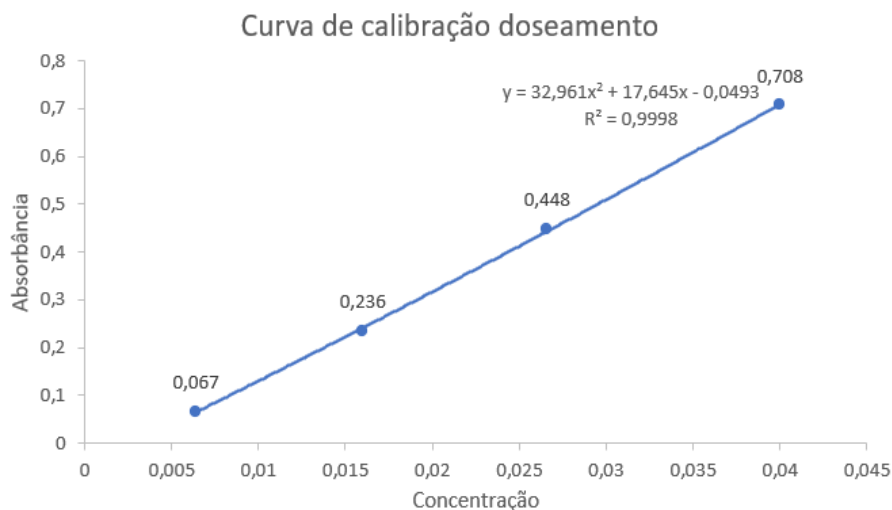
Fonte: Elaboração dos autores.

Doseamento – Teor

O teste foi realizado por espectrofotometria de absorção no ultravioleta. A solução de cloridrato de propranolol a 0,004% em álcool metílico foi preparada, e a absorbância das amostras foi medida a 290 nm, utilizando álcool metílico como branco.

A determinação do teor foi realizada em triplicata para cada uma das 3 amostras testadas. A curva de calibração do doseamento foi construída a partir de diluições, com as seguintes concentrações 0,04%, 0,026%, 0,016% e 0,0064%. O gráfico 2 indica o valor de $R^2=0,9998$, o que indica boa replicabilidade.

Gráfico 02 – Curva de Calibração Absorbância Versos Concentração (%)



Fonte: Elaboração dos autores.

Uniformidade de Conteúdo

Para verificar a uniformidade de conteúdo dos comprimidos de propranolol, foram pesados individualmente 10 comprimidos e calculada a quantidade de fármaco em cada unidade. Esse cálculo foi feito com base no doseamento e no peso de cada comprimido, expressando o teor de cada unidade em porcentagem da quantidade declarada de fármaco.

As quantidades individuais foram obtidas pela fórmula:

$$xi = pi \times A/P$$

onde:

pi: peso individual de cada comprimido;

A: quantidade de fármaco, em porcentagem da quantidade declarada;

P: peso médio das unidades usadas no doseamento;

Com esses valores, calculou-se o valor de aceitação (VA) utilizando:

$$Va = K \times S$$

onde:

VA: é o valor de aceitação;

K: é uma constante fornecida pela Farmacopeia Brasileira, dependendo do número de amostras;

S: é o desvio padrão da quantidade de princípio ativo.

Para completar a análise, foram calculados a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação dos resultados, conforme as fórmulas abaixo:

$$DP = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad DPR = \frac{DP}{\bar{x}} \times 100\%$$

RESULTADOS

Peso Médio

Tabela 01: Determinação de Peso Médio e Coeficiente de Variação.

Amostras	Referência	Genérico	Similar
Peso Médio (mg)	194,65	126,5	169,8
Coeficiente de variação (%)	1,33	1,3	2,14

Fonte: Elaboração dos autores.

Nota: Resultados dos testes de determinação de peso médio e desvio padrão relativo de cada uma das amostras.

Conforme apresentado na Tabela 01, foi possível verificar que as três amostras foram aprovadas nos critérios estabelecidos pela farmacopeia Brasileira VI edição,

nas quais os comprimidos não revestidos que contenham dosagem inferiores a 250 mg podem apresentar uma variação de +/- 7,5% do peso médio.

A determinação do peso médio busca assegurar a uniformidade do peso entre as unidades de um mesmo lote, sendo aplicável a várias formas sólidas, como comprimidos. Essa verificação é essencial, pois os primeiros comprimidos produzidos são analisados, e a quantidade influencia diretamente na concentração do princípio ativo. Assim, comprimidos com dose abaixo da ideal podem não alcançar o efeito terapêutico esperado, enquanto doses elevadas podem provocar efeitos adversos (MAGALHÃES, 2022).

Bianchin et al. (2012) realizaram um estudo de controle de qualidade com quatro marcas diferentes de comprimidos de cloridrato de propranolol. No ensaio de peso médio, apenas uma das amostras foi reprovada. No entanto, outras duas apresentaram inconformidades no aspecto visual, embora tenham sido aprovadas no critério de peso médio.

O coeficiente de variação, deve ser inferior a 5 %, e os resultados encontrados estão de acordo com as exigências. O coeficiente de variação (CV) é uma medida que expressa a variabilidade dos pesos dos comprimidos em relação à média. Calculado como a razão entre o desvio padrão e a média, multiplicada por 100, um CV baixo indica uniformidade de peso, enquanto um CV alto sugere maior dispersão. Essa análise é fundamental para garantir a qualidade dos comprimidos, uma vez que pesos inconsistentes podem impactar a dosagem do princípio ativo e, consequentemente, a eficácia do medicamento.

Friabilidade

Tabela 02: Determinação da Friabilidade.

Amostras	Referência	Genérico	Similar
% de perda	0,2535	0,0408	0,1538
Coeficiente de variação (%)	53,35	65,83	10,59

Fonte: Elaboração dos autores.

O resultado da média final do percentual de perda de cada amostra está dentro das especificações estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira VI edição, onde permite até 1,5 % de perda do conteúdo total, O CV fornece uma visão sobre a estabilidade e consistência dos dados. Em contextos como o controle de qualidade de comprimidos, um CV baixo na friabilidade indica um processo de fabricação estável e controlado. portanto as amostras analisadas foram aprovadas no teste.

A friabilidade reflete a capacidade do comprimido de resistir ao desgaste, sendo um parâmetro crucial para avaliar a perda de peso quando exposto a choques mecânicos. Esses choques ocorrem tanto em processos industriais quanto nas atividades cotidianas, como produção, embalagem, armazenamento, transporte, distribuição e até mesmo durante o manuseio do paciente (Bianchin et al 2012).

Um estudo conduzido por Rigobello et al. (2013) analisou a equivalência farmacêutica de comprimidos de cloridrato de propranolol. No teste de friabilidade, os resultados mostraram que todas as amostras estavam dentro das especificações estabelecidas para esse parâmetro.

Segundo estudo de Krauser et al. (2020), segundo a Farmacopeia Brasileira, é aceitável uma perda de massa de até 1,5% nos comprimidos. Nos testes realizados,

os comprimidos de Furosemida e Propranolol não apresentaram perda de massa, enquanto os de Enalapril mostraram uma perda de 0,38%, ainda dentro do limite estabelecido. Além disso, nenhum comprimido apresentou rachaduras, esfarelamento ou alterações após o teste, demonstrando resistência adequada para o manuseio e segurança na terapia.

Desintegração

Tabela 03: Determinação do tempo de desintegração.

Amostras	Referência	Genérico	Similar
Tempo	3 min 4s	5 min 27s	4 min 11s
Coeficiente de variação (%)	6,22	7,23	7,38

Fonte: Elaboração dos autores.

Ao analisar a Tabela 03, é possível concluir que todas as amostras estão dentro do tempo esperado para o teste, comprovando adequação das amostras, que foram realizadas em triplicata e apresentadas com uma média. Visto que, o limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos não revestidos é de 30 minutos. Visto que, tempo de desintegração avalia a biodisponibilidade do fármaco liberado, se o tempo de desintegração for elevado, significa que fármaco está muito comprimido o que pode prejudicar a sua ação terapêutica.

Segundo Souza (2012), em seu estudo, mostrou que as três amostras analisadas tiveram resultados satisfatórios para o teste de desintegração para comprimidos de propranolol. Ao garantir que os comprimidos se desintegram adequadamente dentro do tempo estipulado, o teste de desintegração assegura a qualidade e a eficácia dessas formas farmacêuticas, permitindo uma liberação adequada dos ingredientes ativos para que possam ser absorvidos pelo organismo conforme necessário.

Dureza

Tabela 04: Determinação da dureza.

Amostras	Referência	Genérico	Similar
Média (Kgf)	12,2	6,07	5,63
Coeficiente de variação (%)	24,84	14,55	23,39

Fonte: Elaboração dos autores.

Visto que, a Farmacopeia Brasileira não apresenta parâmetros máximos e mínimos, indicando que o teste é somente de caráter informativo, pois estes devem ser analisados juntamente com os resultados obtidos para o ensaio de friabilidade. Portanto, este teste avalia a resistência de comprimidos à pressão radial, medindo sua capacidade de suportar esmagamento ou ruptura. A dureza é proporcional à força de compressão aplicada durante a fabricação e inversamente proporcional à porosidade do comprimido. Esse teste é importante para garantir que os comprimidos

resistam ao manuseio, desde a produção até o transporte, sem comprometer sua eficácia (BRASIL, 2011).

Num estudo de Santos (2020), em relação a dureza dos comprimidos de propranolol 40 mg, uma das amostras deu reprovada, o que indica uma resistência inadequada e pode comprometer a qualidade e o desempenho do medicamento.

Doseamento

Tabela 05: Doseamento.

Amostras	Referência	Genérico	Similar
Concentração (%)	109,5	108,13	109,03
Coefficiente de variação (%)	1,20	0,54	1,02

Fonte: Elaboração dos autores.

Nota: Resultados dos testes de doseamento de comprimidos de cada uma das amostras.

Conforme estabelecido na monografia do propranolol, é especificado que os comprimidos devem conter, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% do princípio ativo. Ao analisar a tabela com os resultados, observa-se que os valores estão dentro dos limites estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira VI edição, o que considera que as amostras estão aprovadas.

Segundo Bianchin et al (2012), no teste de doseamento para detecção do teor de princípio ativo nas amostras, duas delas foram reprovadas, enquanto uma amostra apresentou um teor no limite mínimo especificado. Uma concentração de princípio ativo abaixo do valor declarado pelo fabricante na embalagem pode comprometer a eficácia do tratamento, resultando em falha terapêutica e representando um risco significativo à saúde do paciente.

GOMES et al., 2003 mostrou que as formulações de propranolol apresentaram perfis de dissolução variados. A formulação "S" teve rápida dissolução, liberando 95% do fármaco em 5 minutos. Já a formulação "R" levou 20 minutos para atingir essa liberação, e a "G2" precisou de 25 minutos. A formulação genérica "G1" mostrou uma liberação menor, atingindo apenas 82% ao final dos 30 minutos de teste, segundo a Farmacopeia Americana. Esses resultados indicam diferenças significativas na velocidade e na quantidade de dissolução entre as formulações.

A análise do teor do princípio ativo é de extrema importância, pois garante que a quantidade do composto presente no medicamento corresponde à prescrição. Isso assegura que a dose necessária para o efeito terapêutico adequado seja administrada ao paciente (BONFILIO, 2010). É crucial realizar essa verificação, uma vez que doses menores podem não proporcionar o efeito terapêutico desejado, enquanto doses maiores podem resultar em efeitos colaterais indesejados ou até mesmo em intoxicação medicamentosa, acarretando sérias complicações para a saúde do indivíduo (LOURENÇO, 2019).

Uniformidade de Conteúdo

Tabela 06: Determinação da uniformidade de conteúdo de doses unitárias.

Amostras	Referência (%)	Genérico (%)	Similar (%)
1	107,29	108,13	109,67
2	105,62	107,27	109,67
3	108,96	107,27	110,32
4	111,18	110,70	110,32
5	112,85	107,27	109,67
6	111,74	107,27	109,03
7	110,07	108,98	110,96
8	110,63	109,84	110,32
9	109,52	108,98	107,73
10	109,52	107,27	107,09
DP	3,47 %	1,36 %	1,84 %
VA	9,17	3,57	4,85

Fonte: Elaboração dos autores.

A tabela apresenta os resultados do teste de uniformidade de doses unitárias em porcentagem da quantidade de princípio ativo em cada dose unitária, seu desvio padrão (DP) e valor de aceitação (VA).

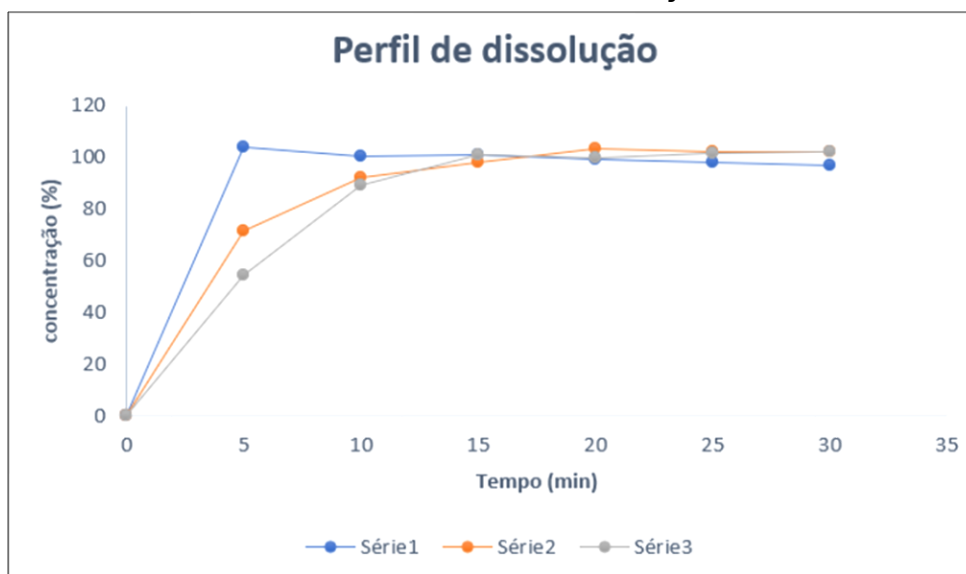
Na comparação com as especificações, observou-se que os resultados se apresentam dentro dos valores esperados, o que significa que as amostras foram aprovadas no teste, onde segundo a Farmacopeia Brasileira VI edição diz que o valor de aceitação deve ser inferior a 15%.

Num estudo realizado por Rigobello et al. (2013), verificou-se que todas as unidades testadas apresentaram teores entre 85% e 115% do valor declarado de fármaco, além de um desvio-padrão relativo inferior a 6%, cumprindo os critérios para aprovação no ensaio.

O teste de uniformidade de doses tem como objetivo garantir que cada comprimido contenha a quantidade correta de princípio ativo. Para isso, o teste avalia o teor da substância ativa em unidades individuais de um lote, com base no peso de cada comprimido e no teor previamente determinado. Esse processo é essencial para assegurar a precisão das doses administradas (BRASIL, 2019).

Perfil de Dissolução

Gráfico 03: Perfil de dissolução.



Fonte: Elaboração dos autores.

Segundo a farmacopeia brasileira VI edição, o teste de dissolução do propranolol, determina que 75 % do fármaco deve se dissolver em 30 minutos, observa-se que as amostras analisadas apresentam a dissolução das amostras conforme o tempo determinado. Ao analisar os gráficos, vê-se que as amostras de referência e similar atingiram o percentual esperado nos primeiros 5 minutos de teste e o medicamento genérico atingiu o percentual nos 10 minutos. Essa característica se deve ao fato de que o cloridrato de propranolol apresenta alta solubilidade e pertence à Classe 1 do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, sendo altamente solúvel e permeável.

As amostras analisadas, segundo a RDC 31/2010 ANVISA, são classificadas como formas farmacêuticas de dissolução muito rápida, pois possuem dissolução média de no mínimo 85% da substância ativa em até 15 minutos.

Rigobello et al (2013), realizou um estudo onde ele verificou que, embora os resultados estejam dentro dos limites especificados, foram observadas diferenças entre os lotes dos medicamentos de referência, genérico e similar, o que pode indicar uma variação no processo de fabricação, sugerindo que ele não é totalmente constante.

O teste de dissolução é capaz de identificar a quantidade de substância ativa que se dissolve no solvente quando o produto é submetido a um equipamento específico, seguindo condições experimentais específicas. O resultado é apresentado como uma porcentagem da quantidade indicada no rótulo. Este procedimento é utilizado para verificar se o produto cumpre com os requisitos estipulados na monografia do medicamento, tanto para comprimidos, cápsulas e outros casos em que o teste seja necessário. (BRASIL,2019).

Tabela 04: Perfil de dissolução.

Tempo (min)	Ref (%)	CV (%)	Gen (%)	CV (%)	Sim (%)	CV (%)
5	103,81	0,36	54,52	13,98	71,83	6,35
10	100,66	1,43	89,4	9,17	92,49	3,12
15	100,97	2,12	100,92	1,08	98,03	2,14
20	99,09	2,25	99,76	1,73	103,5	3,72
25	98,23	2,38	101,5	1,38	102,51	0,68
30	97,06	1,49	102,4	0,7	102,18	1,12

Fonte: Elaboração dos autores.

O cloridrato de propranolol consta no rol da Instrução Normativa Nº 4/2011 da ANVISA, que dispõe da lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB), os ativos nela listados possuem alta capacidade de absorção intestinal (com pelo menos 85% da dose administrada sendo absorvida, comprovada por estudos em humanos), ampla margem de segurança terapêutica e não apresentam registros de problemas relacionados à biodisponibilidade causados pela formulação.

Permitindo assim, a possibilidade de medicamentos genéricos e similares, serem registrados apenas com o teste de equivalência farmacêuticas, sem necessariamente realizarem o a bioequivalência/biodisponibilidade relativa.

Que é o caso dos comprimidos de propranolol analisados neste trabalho, no qual é possível comprovar a intercambialidade das amostras somente com a realização da equivalência farmacêutica, sendo dispensado da bioequivalência.

A análise do perfil de dissolução realizado nesse estudo está de acordo com a Resolução RDC nº 31/2010, da ANVISA, que estabelece diretrizes para a realização de estudos de Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução Comparativo. Esses estudos são obrigatórios para avaliar a qualidade de medicamentos genéricos, similares e novos, garantindo sua intercambialidade e eficácia terapêutica.

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), conforme a Resolução RDC nº 37/2011, aplicado também ao propranolol, baseia-se em suas características de alta solubilidade e alta permeabilidade, essenciais para sua absorção. Este sistema permite que testes de dissolução in vitro substituam estudos de bioequivalência in vivo, considerando que formulações com perfis de dissolução semelhantes apresentam concentrações equivalentes na superfície intestinal ao longo do tempo. Assim, o propranolol, em formulações com dissolução equivalente, assegura taxas e extensões de absorção semelhantes, garantindo eficácia terapêutica e biodisponibilidade equivalentes entre diferentes formulações (BONAMICI, 2010)

CONCLUSÃO

As amostras de comprimidos de cloridrato de propranolol 40 mg de referência, genérico e similar, comercializados na cidade de Cascavel-PR, atendem aos padrões de qualidade estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira para as análises de peso médio, friabilidade, desintegração, dureza, perfil de dissolução, doseamento e uniformidade de conteúdo.

Assim, conclui-se que as amostras do medicamento genérico e do similar são equivalentes farmacêuticos de seu medicamento de referência. E conforme as normas regulatórias, os comprimidos de propranolol não necessitam passar por testes de bioequivalência, podendo assim, ser intercambiáveis, ou seja, podem ser substituídos pelo seu medicamento genérico ou similar, sem comprometer a segurança e a eficácia terapêutica, contribuindo para a ampliação do acesso a tratamentos seguros e eficazes.

REFERÊNCIAS

BIANCHIN, Amanda et al. Controle de qualidade de comprimidos de cloridrato de propranolol: estudo comparativo de diferentes marcas. In: *Ciência & Saúde Coletiva*. Vol. 17, N. 1, p. 61-68, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/Zb5s6w6FdRmvjyvQVnGt7Dw/>. Acesso em: 07 out. 2024.

BONFILIO, Rudy et al. Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. In: *Revista Baiana de Saúde Pública*. p. 653-664, 2010. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/items/6948aadd-5216-44c1-a385-9565fffb2bd5>. Acesso em: 07 Jun 2024.

BONAMICI, Denise. *Desenvolvimento e avaliação de sistemas de liberação modificada de fármacos para aplicação pulmonar*. 2010. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo. São Paulo-SP. 2010. Disponível em: https://teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-29032010-151226/publico/Dissertacao_DeniseBonamici.pdf. Acesso em: 12 nov. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *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*. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 13 ago. 2010. Acesso em: 12 nov. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Avaliação da qualidade de medicamentos. In: *Revista da Anvisa*. Vol. 72, N. 4, p. 25-34. Brasília. 2011. Disponível em: <https://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/72/i04-infavaliacaoqual.pdf>. Acesso em: 30 out. 2024.

BRASIL. *LEI Nº 9.787. Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências*. 10 FEV. 1999. Disponível em: <https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=LEI&numero=9787&ano=1999&ato=31bcXQE9keNpWTe6d>. Acesso em: 21 abr. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. *RESOLUÇÃO-RDC Nº 16. Aprova Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos*. 02 MAR. 2007. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0016_02_03_2007.html. Acesso em: 21 abr. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *RESOLUÇÃO-RDC Nº 58. 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 referência*. 10 OUT. 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0058_10_10_2014.pdf. Acesso em: 21 abr. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. *Farmacopeia Brasileira*. 6ª edição. Volume II. Monografias Insumos Farmacêuticos e Especialidades. Brasília. 2019. Disponível em: <file:///C:/Users/Dell/Downloads/VOLUME%201%20-%20FB6.pdf>. Acesso em: 21 abr. 2024.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia - CFF. *RESOLUÇÃO Nº 349. Ementa: Estabelece a competência do farmacêutico em proceder a intercambialidade ou substituição genérica de medicamentos*. Diário Oficial da União. 24 jan. 2000. Seção 1, Pág. 61. Republicada 28 jan. 2000. Seção 1, Pág. 125. 20 JAN. 2000. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/349.pdf>. Acesso em: 21 abr. 2024.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia – CFF. *Em defesa dos medicamentos genéricos e da autoridade técnica dos farmacêuticos*. Notícias do CFF. s.p. 24. jan. 2024. Disponível em: <https://site.cff.org.br/noticia/noticias-do-cff/24/01/2024/em-defesa-dos-medicamentos-genericos-e-da-autoridade-tecnica-dos-farmaceuticos>. Acesso em: 21 abr. 2024.

BRASIL. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *RDC nº 67 de 08 de outubro de 2007*. Brasília – DF. 2007. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html. Acesso em: 01 Abr 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Conceitos e definições*. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentes/medicamentos/conceitos-e-definicoes>. Acesso em: 12 nov. 2024.

GOMES, Antônio Meire Vieitas et al. Farmácia Clínica: nova perspectiva e contribuição para a assistência farmacêutica. In: *Revista do Conselho Federal de Farmácia*. Vol. 1, N. 14, p. 18-26. Brasília - DF. 2003. Disponível em: <https://cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/14/inf03a07.pdf>. Acesso em: 30 out. 2024.

KRAUSER, D. C.; HORN, R. C.; BONFANTI-AZZOLIN, G.; DEUSCHLE, R. A. N.; DEUSCHLE, V. C. K. N. Avaliação da qualidade de comprimidos dispensados em uma farmácia pública do noroeste do Rio Grande do Sul. In: *Revista Contexto & Saúde*, Ijuí, v. 20, n. 38, p. 94-100, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.21527/2176-7114.2020.38.94-100>. Acesso em: 4 nov. 2024

LOURENÇO, Jayane Vieira et al. Avaliação de friabilidade, peso médio, dureza e desintegração de medicamento referência, genérico e similar. In: *Journal Of Applied Pharmaceutical Sciences*. Aracati-CE, v. 6, p. 118-129, 2019. Acesso em: https://www.academia.edu/download/59853387/AVALIACAO_DE_FRIABILIDADE_PESO_MEDIO_DUREZA_E_DESINTEGRACAO_DE_MEDICAMENTO_REFERENCIA_GENERICO_E_SIMILAR20190624-114744-1yrctff.pdf Acesso em: 07 Jun 2024.

MAGALHÃES, Hellen Cristiane Silva. Avaliação dos parâmetros físico-químicos no controle de qualidade dos comprimidos de paracetamol: uma revisão da literatura.

Monografia. Orientadora Professora Dra. Isabel Cristina Ferreira Damim. Porto Alegre - RS. 2022. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/26546>. Acesso em: 30 Out. 2024.

MAGALHÃES, Thais Siqueira et al. Avaliação da hipertensão arterial em adultos e idosos: prevalência e fatores associados. In: *Revista de Saúde Pública*. São Paulo, v. 52, e86, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/mncyrfyzjH77bgymWfSBCKK/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 21 Abr. 2024.

PARANÁ. Conselho Regional de Farmácia do Estado do Paraná – CRF-PR. *Medicamentos de referência, genéricos e similares: Você sabe a diferença?*. Notícias do CRF-PR. 13 jun. 2012. Disponível em: <https://www.crf-pr.org.br/noticia/view/3316>. Acesso em: 21 abr. 2024.

PONS JÚNIOR, Flávio; ESCARRONI, Ana Laura Venquiaruti; BITTENCOURT, Celso; SANTOS, Marcos Roberto; LAPORTA, Luciane Varini. Perfis de dissolução comparativos entre cápsulas manipuladas de cloridrato de propranolol e o medicamento referência. In: *Disciplinarum Scientia/Saúde*. Vol. 6, N. 1, p. 35–43. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.37777/874>. Acesso em: 30 Out. 2024.

SANTOS, Heloísa Costa dos. *Verificação da equivalência farmacêutica de comprimidos de referência, genéricos e similares de antihipertensivos distribuídos pela rede pública de saúde*. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) — Centro Universitário de Cesumar, Maringá. Disponível em: <https://rdu.unicesumar.edu.br/bitstream/123456789/3921/1/HELO%c3%8dSA%20CO STA%20DOS%20SANTOS.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2024.

SANTOS, TS; SOUZA, OGB; MELO NETO, B; SOUSA, PVA. Avaliação da qualidade de medicamentos similar, genérico e referência vendidos no Brasil: uma revisão de literatura. In: *Research, Society and Development*. Vol.09, N. 07. Pag. 01-12. e534974355. ISSN 2525-3409. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i7.4355>. 2020.

SOUZA, Mirella Oliveira de. *Avaliação da qualidade de amostras comerciais de comprimidos de propranolol*. 2012. 104 f. Dissertação Mestrado em Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal do Ceará. Fortaleza. 2012. Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/2202>. Acesso em: 07 out. 2024.

RIGOBELLO, Camila; GASPARETTO, Altair Vinícius; DINIZ, Andréa; RABITO, Mirela Fulgencio; NERY, Marlene Maria Fregonezi. Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos de cloridrato de propranolol. In: *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2013. Disponível em: <file:///C:/Users/fmari/Downloads/12307-Texto%20do%20artigo-82920-1-10-20130319.pdf>. Acesso em: 07 out. 2024.