



# Avaliação da equivalência farmacêutica de furosemida em comprimidos de 40mg

## Evaluation of pharmaceutical equivalence of furosemide 40mg tablets

Recebido em 15/10/2011

Aceito em 22/12/2011

**Marco Aurélio Lamolha\***, Ana Catarina Pereira Rodrigues, Bruno Carvalho da Silva, Fernanda Cristina Granata, Gabriela Stabile Podavin, Juliana Carla Oliveira de Lima

Universidade São Judas Tadeu, Núcleo de Estudos Farmacêuticos, São Paulo-SP, Brasil

### RESUMO

As informações divulgadas sobre os medicamentos comercializados em território nacional, no que se refere à sua classificação entre referência, genérico e similar, não esclarecem pontos importantes referentes à qualidade exigida pelos órgãos responsáveis para que seja realizada sua produção. Análises de qualidade que assegurem a equivalência farmacêutica entre estas categorias de medicamentos são imprescindíveis. O presente trabalho teve por objetivo realizar estudo da equivalência farmacêutica em comprimidos de furosemida 40mg de quatro fabricantes diferentes: o produto referência, um genérico e dois similares. Foram realizadas análises de caráter informativo: peso médio, friabilidade, dureza, desintegração e também de caráter quantitativo: uniformidade de conteúdo, teor e perfil de dissolução, permitindo avaliações comparativas entre as amostras. Os ensaios foram realizados de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição. A partir dos perfis de dissolução obtidos, foram calculados os valores de eficiência de dissolução, os quais foram comparados através de ANOVA fator único. Os resultados obtidos demonstram que os produtos avaliados foram considerados equivalentes farmacêuticos, nas condições experimentais empregadas.

**Palavras-chave:** Furosemida, Comprimidos, Dissolução, Medicamento genérico

### ABSTRACT

The information provided on the medicines commercialized in national territory, in respect to its classification among reference, generic and similar, do not clarify important points concerning the quality required by the agencies responsible for its production carried out. Analyses to ensure the pharmaceutical equivalence between these categories of medications are essential. This work aimed to carry out study of pharmaceutical equivalence of furosemide 40mg tablet four different manufacturers: the reference product, a generic and two similar. They were analyzed for information purposes: weight, friability, hardness, disintegration as well as quantitative character: uniformity of content, dissolution profile and assay, allowing comparative assessments between samples. The tests were performed according to the Brazilian Pharmacopoeia 5th edition. Based on the dissolution profiles obtained the dissolution efficiency values were calculated, which were compared using ANOVA single factor. The results demonstrate that the products evaluated were considered pharmaceutical equivalent under our experimental conditions

**Keywords:** Furosemide, Tablets, Dissolution, Generic drugs

### INTRODUÇÃO

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), equivalentes farmacêuticos são medicamentos que possuem mesma forma farmacêutica, via de administração e quantidade da substância ativa, isto é, mesmo sal ou éster da molécula terapêutica, podendo ou

não conter excipientes idênticos, desde que bem estabelecidos para a função destinada. Para atender estes critérios são realizados estudos de equivalência farmacêutica, em centro de equivalência farmacêutica devidamente habilitado pela ANVISA, a partir de um

\*Marco Aurélio Lamolha, Universidade São Judas Tadeu, Núcleo de Estudos Farmacêuticos, Rua Taquari, 546, CEP: 03166-000, telefone (11) 27991915 São Paulo-SP, Brasil, E-mail: prof.lamolha@usjt.br

conjunto de ensaios físico-químicos e, quando aplicáveis, microbiológicos e biológicos, que comprovam que dois medicamentos possuem equivalência farmacêutica (BRASIL, 2010a; Pugens et al., 2008). Os ensaios devem cumprir com as especificações estabelecidas pela Farmacopéia Brasileira ou, na sua ausência, pelos demais códigos autorizados, ou ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade. Se durante os estudos de bioequivalência houver diferenças na biodisponibilidade, pode-se concluir que haverá comprometimento de sua bioequivalência, portanto torna-se imprescindível a aprovação dos ensaios de equivalência farmacêutica, assegurando previamente sua qualidade antes da realização dos ensaios de bioequivalência. Estes estudos são determinantes para a intercambiabilidade de medicamentos referência e genéricos. Já os similares, apesar de serem submetidos aos mesmos testes, não são intercambiáveis com nenhum dos citados. No entanto, sua ampla utilização, em parte devida à imensa oferta, justifica a relevância deste trabalho cujo objetivo é demonstrar a qualidade dos medicamentos similares à base de furosemida analisados (BRASIL, 2003a; BRASIL, 2010a; ANVISA, 2010a).

O medicamento de referência tem caráter inovador, deve ser primeiramente registrado no órgão federal responsável para depois ser comercializado no país. Sua eficácia, segurança e qualidade são comprovadas cientificamente por ocasião do registro (BRASIL, 1999).

Medicamento genérico é similar ao de referência, possui comprovação ou têm comprovadas sua eficácia, segurança e qualidade e, designado pela DCB (Denominação comum brasileira) ou na sua ausência, pela DCI (Denominação comum internacional), pretende ser intercambiável com a referência.

Medicamento similar possui mesmos ativos, concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica que o medicamento referência, porém difere em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por um nome comercial (BRASIL, 2010a; BRASIL, 2009).

A comercialização de um medicamento genérico ou similar só é possível quando seu fabricante possuir a certificação de boas práticas de fabricação, apresentar estudo de estabilidade e comprovar a bioequivalência e equivalência farmacêutica em relação ao seu medicamento de referência (Silva, 2002).

Em 2003, com a publicação da Resolução RDC 133/2003 e Resolução RDC 134/2003, passou a ser obrigatório ao medicamento similar apresentar testes de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica para obtenção do registro a fim de comprovar que o medicamento similar possui o mesmo comportamento no organismo em relação ao de referência (BRASIL, 2003a; BRASIL, 2003b).

Com a Resolução RDC 17/2007 é revogada a RDC 133/2003 e são descritos os pré-requisitos necessários para o registro do medicamento similar, proporcionando uma inovação, pois determina aos similares a apresentação das mesmas provas necessárias para registro de medicamento

genérico (BRASIL, 2007).

O intuito deste trabalho foi realizar os ensaios descritos para equivalência farmacêutica, conforme legislação vigente no país, a fim de verificar a qualidade de alguns medicamentos similares e genéricos comparando-os com o medicamento referência.

Para sua realização o fármaco de escolha foi a furosemida, sob a forma de comprimidos de 40mg, pertencente à classe IV do sistema de classificação biofarmacêutica, caracterizado pela sua baixa solubilidade e baixa permeabilidade. A furosemida é um diurético que atua no segmento espesso da alça de Henle, conhecido como diurético de alça, sendo o mais potente em uso clínico e muito utilizado na terapêutica hipertensiva, edema de origem cardíaca, hepática e renal e insuficiência cardíaca congestiva (Silva, 2002; Veronez & Simões, 2008; Menezes et al., 2009; Granero et al., 2010).

A ampla utilização de diuréticos como coadjuvantes no tratamento da hipertensão torna esta classe alvo de diversos estudos, devido ao fato da hipertensão apresentar um dos maiores desafios em saúde pública. De acordo com a Organização Panamericana de Assistência à Saúde (OPAS), estima-se que na população brasileira com mais de 40 anos, aproximadamente 30% apresentam pressão arterial elevada (Linsbink et al., 2008; OPAS, 2010).

## MATERIAL E MÉTODOS

### Amostras, substâncias químicas de referência, soluções e reagentes

Os testes foram realizados em comprimidos de furosemida 40mg fabricados por quatro diferentes laboratórios, todos adquiridos em drogarias do município de São Paulo e pertencentes ao mesmo lote de manufatura. As amostras foram denominadas da seguinte forma: A (medicamento referência), B (medicamento genérico), C e D (medicamentos similares).

Como padrão de trabalho para a realização das análises foi utilizada uma substância química de referência para furosemida (DEG, importadora de produtos químicos, lote: 8083H2RI), cujo teor declarado era de 98,92%. No preparo das soluções foram utilizados os reagentes fosfato de sódio monobásico e hidróxido de sódio grau analíticos; a água utilizada em todas as análises foi obtida através do sistema ultra purificador modelo Milli-Q ET039 (Millipore).

### Determinação de peso médio, friabilidade, dureza e desintegração

Os ensaios para determinação de peso médio, friabilidade, dureza e desintegração, seguiram os parâmetros da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010 b).

### Uniformidade de conteúdo

O teste foi realizado individualmente, utilizando-se 10 comprimidos de cada amostra. Cada comprimido foi triturado e transferido analiticamente para balão volumétrico de 100 mL e, em seguida, foram adicionados cerca de 50mL de hidróxido de sódio 0,1M. Os balões foram agitados e sonicados por 10 minutos. Após agitação,

os volumes dos balões foram completados com o mesmo solvente e homogeneizados. As amostras foram filtradas e alíquotas de 1,0mL foram então transferidas para balões volumétricos de 50mL. Os volumes dos balões foram completados com hidróxido de sódio 0,1M e homogeneizados.

A solução-padrão foi preparada pesando-se cerca de 40mg da furosemida padrão de trabalho, em balança analítica modelo AG 200 (Gehaka, Brasil). Foram transferidos para balão volumétrico de 100mL, completando seu volume com hidróxido de sódio 0,1M e, em seguida, homogeneizou-se a solução. Foi retirada uma alíquota de 1,0mL do conteúdo do balão e transferida para balão volumétrico de 50mL, completando-se o volume com o mesmo solvente.

As leituras foram realizadas em um espectrofotômetro UV-VIS modelo UV mini 1240 (Shimadzu), em 271 nm, empregando-se hidróxido de sódio 0,1M para ajuste do zero, conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010 b).

### Doseamento

Para o doseamento, optou-se por empregar a metodologia espectrofotométrica descrita na Farmacopeia Brasileira 4ª edição (F. BRAS. IV, 2001), em função da 5ª edição descrever uma metodologia volumétrica para o doseamento. Os ensaios foram realizados em duplicata para cada lote analisado. Foram triturados 20 comprimidos, a partir dos quais foram pesadas e transferidas, analiticamente, quantidades equivalentes a 200 mg de furosemida para balões volumétricos de 500 mL. Adicionou-se cerca de 300mL de hidróxido de sódio 0,1M e agitou-se por 10 minutos. Em seguida completou-se o volume dos balões com o mesmo solvente. Após homogeneização as amostras foram filtradas e logo após, alíquotas de 5,0mL foram transferidas para balões volumétricos de 250mL, completando-se os volumes com o mesmo solvente. Em paralelo, foi preparado uma solução-padrão nas mesmas condições e em concentração semelhante. As leituras foram realizadas nas mesmas condições descritas para o ensaio de uniformidade de conteúdo.

### Perfil de dissolução

Para realizar o perfil de dissolução foi construída uma curva de calibração relacionando concentrações das soluções em  $\mu\text{g/mL}$  x absorvâncias obtidas no equipamento, a partir de uma solução-mãe na concentração de  $800\mu\text{g/mL}$  de furosemida padrão de trabalho. Desta solução-mãe foram realizadas triplicatas de cada diluição para obter as seguintes concentrações: 2, 4, 8, 24 e  $48\mu\text{g/mL}$ . As amostras foram lidas em espectrofotômetro modelo UV mini 1240 (Shimadzu),  $\lambda = 271\text{nm}$ , utilizando para ajuste do zero tampão fosfato pH 5,8. A curva de calibração foi linearizada através de cálculos de regressão linear pelo método dos mínimos quadrados com o auxílio de programa Excel, obtendo-se uma equação representativa e o coeficiente de correlação (Figura 1).

Foram construídos perfis de dissolução empregando-se dissolutor modelo 299-6 (Nova Ética, Brasil) adaptando-se a metodologia preconizada pela Farmacopéia Brasileira 5ª

edição, volume 2 (BRASIL, 2010c), para o ensaio de dissolução de comprimidos de furosemida: meio de dissolução contendo tampão fosfato pH 5,8 (900ml), aparato tipo pá, velocidade 50rpm. Alíquotas de 10mL foram coletadas nos intervalos de tempo de 5, 10, 15, 30, 45 e 60 minutos, com imediata reposição de meio e posteriormente filtradas em papel qualitativo. As porcentagens de fármaco dissolvidas foram determinadas com o auxílio da curva de calibração de furosemida em tampão fosfato.

A partir dos perfis de dissolução obtidos foram calculados os valores de eficiência de dissolução (%ED), conforme descrito por Khan (1975), levando-se em consideração o intervalo de 0 a 60 minutos. Os valores de %ED calculados foram comparados aplicando-se análise de variância (ANOVA) fator único, considerando-se o nível de significância – p (Lamolha, 2003; Serra & Storpirtis, 2007).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados dos testes físicos dos produtos avaliados estão descritos na Tabela 1.

Através da análise dos resultados obtidos nos testes físicos pode-se verificar que os ensaios realizados estão de acordo com as especificações farmacopéicas. Para a ANVISA, o peso médio é considerado um teste informativo, ou seja, ele é preconizado na monografia individual ou nos métodos gerais, mas não é um parâmetro de comparação entre o medicamento de referência e os demais analisados; contudo, os resultados devem cumprir com suas especificações (BRASIL, 2010; ANVISA, 2010b).

Apesar dos testes físicos não serem exigidos para a comprovação da equivalência farmacêutica, foram realizados com o objetivo de avaliar a qualidade dos produtos de cada laboratório, demonstrando a preocupação em manter o controle adequado, sem variações significativas dos parâmetros de processo durante o período de manufatura.

Tabela 1. Resultados dos testes físicos dos comprimidos analisados

| Ensaio                     | Produtos avaliados |              |              |              |
|----------------------------|--------------------|--------------|--------------|--------------|
|                            | A                  | B            | C            | D            |
| Peso médio (mg)            | 161                | 196          | 158          | 161          |
| Varição (%)                | 96,3 a 103,1       | 98,5 a 103,6 | 95,6 a 104,4 | 97,5 a 106,8 |
| DPR (%)                    | 1,65               | 1,13         | 2,29         | 2,18         |
| Friabilidade (%)           | 0,3                | 0,3          | 0,2          | 0,1          |
| Dureza (kgf)               | 4,2                | 6,0          | 4,3          | 4,1          |
| Varição (%)                | 83,3 a 107,1       | 83,3 a 116,7 | 81,4 a 127,9 | 85,4 a 122,0 |
| DPR (%)                    | 10,7               | 12,8         | 16,7         | 12,0         |
| Tempo de Desintegração (s) | 16                 | 20           | 25           | 23           |

A variação e o Desvio Padrão Relativo (DPR) foram calculados para os testes de peso médio (n=20) e dureza (n=10)

Os resultados teores apresentados estão em porcentagem em relação ao valor rotulado de 40mg; VA – Valor de aceitação =  $k \cdot DP$ , onde k é uma constante de aceitabilidade

de, cujo valor é 2,4 para 10 unidades avaliadas; DPR- Desvio padrão relativo.

Na Tabela 2 estão representados os resultados dos testes de teor e uniformidade de conteúdo

Tabela 2. Determinação do teor e uniformidade de conteúdo nos comprimidos avaliados

| Ensaio              | Produtos avaliados |      |       |       |
|---------------------|--------------------|------|-------|-------|
|                     | A                  | B    | C     | D     |
| Teor (%)            | 100,0              | 98,2 | 101,0 | 101,9 |
| DPR (%)             | 1,0                | 0,9  | 1,8   | 1,2   |
| <b>Uniformidade</b> |                    |      |       |       |
| VA                  | 4,33               | 6,26 | 6,87  | 6,39  |
| DP                  | 1,81               | 2,61 | 2,86  | 2,66  |

Os resultados teores apresentados estão em porcentagem em relação ao valor rotulado de 40mg; VA – Valor de aceitação = k.DP, onde k é uma constante de aceitabilidade, cujo valor é 2,4 para 10 unidades avaliadas; DPR- Desvio padrão relativo.

Todos os comprimidos avaliados estão de acordo com a especificação de no mínimo 90,0% e no máximo 110,0% do valor rotulado.

O teste de uniformidade de conteúdo tem como objetivo verificar a uniformidade de dosagem do princípio ativo nos comprimidos que, conforme a Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010c), deve respeitar a seguinte especificação: valor de aceitação (VA) máximo para as 10 unidades avaliadas é igual a 15,0 (L1) - calculado conforme descrito no texto farmacopeico. Como os valores de aceitação calculados para os produtos avaliados encontram-se abaixo de 15,0, os mesmos cumprem com a especificação.

A curva de calibração utilizada para determinação dos perfis de dissolução das formulações avaliadas está representada na Figura 1.

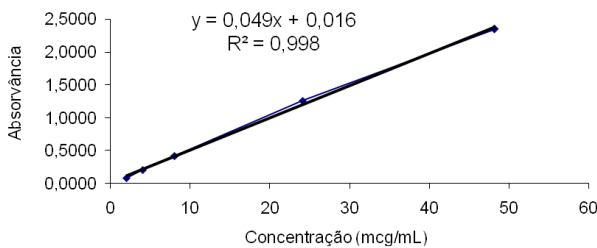


Figura 1. Curva de calibração para construção dos perfis de dissolução dos produtos avaliados contendo comprimidos de furosemida 40mg, em tampão fosfato pH 5,8 (λ=271nm)

A curva de calibração possui um coeficiente de correlação (r) superior a 0,99, o que demonstra que o método utilizado é linear no intervalo de 2 a 48µg/mL, atendendo aos requisitos da RE 899/03 - Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos (BRASIL, 2003c).

Os perfis de dissolução das amostra avaliadas estão representados na Figura 2.

Todos os perfis de dissolução demonstram que os comprimidos apresentam dissolução muito rápida, ou seja, dissolução média de no mínimo 85% da substância ativa em até 15 minutos. Conforme a Resolução- RDC31/2010 – que dispõe sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo, quando a formulação for de liberação imediata, apresentando dissolução muito rápida, o fator F2 perde seu poder discriminativo e, portanto, não é necessário calculá-lo, demonstrando a dissolução muito rápida por meio do gráfico dos perfis de dissolução. Em função do exposto, optou-se por calcular os valores de eficiência de dissolução (%ED), como ferramenta de comparação dos perfis de dissolução. A aplicação da ANOVA fator único teve o intuito de comprovar a existência estatística de semelhança entre os perfis obtidos.

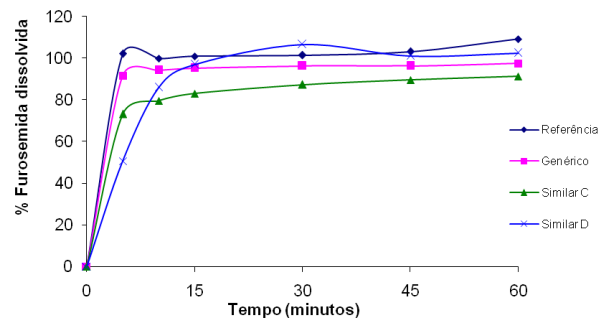


Figura 2. Perfis de dissolução das amostras dos comprimidos avaliados. Os valores representam média de seis ensaios.

A Tabela 3 demonstra a porcentagem da eficiência de dissolução dos comprimidos avaliados e a análise estatística por análise de variância (ANOVA fator único). Como ferramenta de comparação calculou-se a porcentagem da eficiência de dissolução e foi utilizada a ANOVA. Com os resultados obtidos por ANOVA, o valor de p é maior que 0,05 e valor de F calculado é inferior ao valor de F crítico; portanto, aceita-se a hipótese nula, demonstrando que não existem diferenças estatisticamente significativas entre os perfis de dissolução das amostras avaliadas, considerando-os semelhantes.

Tabela 3. Resultados das (% ED) e análise estatística ANOVA fator único

| Produtos | (%ED)         | F calculado | Valor de p | F crítico | Resultado                    |
|----------|---------------|-------------|------------|-----------|------------------------------|
| A        | 97,58% (0,95) | 0,162766    | 0,973045   | 2,77285   | São considerados Semelhantes |
| B        | 91,62% (1,99) |             |            |           |                              |
| C        | 82,16% (5,62) |             |            |           |                              |
| D        | 92,22% (1,57) |             |            |           |                              |

p= Índice de significância obtida pela análise de variância (ANOVA) fator único; caso p < 0,05 há diferença significativa; (DPR) – Desvio padrão relativo (n=6)

## CONCLUSÕES

As amostras avaliadas foram consideradas equivalentes farmacêuticos, nas condições experimentais empregadas.

Os perfis de dissolução foram considerados estatisticamente semelhantes, com base em seus valores de % de eficiência de dissolução.

Os resultados apresentados demonstram que os similares analisados possuem semelhança qualitativa e quantitativa ao medicamento referência, condição imprescindível para que sejam realizadas as análises referentes à biodisponibilidade relativa.

## REFERÊNCIAS

ANVISA. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos/genericos\\_referencia.pdf](http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos/genericos_referencia.pdf)>. Acesso em julho de 2010a.

ANVISA. Análise de Estudos de Equivalência Farmacêutica. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/medicamentos>>. Acesso em agosto de 2010b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 31 de 11 de agosto de 2010a.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira, volume 1 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010 b. p. 59-73, 1v/il. Disponível em: <[http://anfarmag.campaignsender.com.br/registra\\_clique.php?id=TH|teste|57227|27417&url=http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd\\_farmacopeia/index.htm](http://anfarmag.campaignsender.com.br/registra_clique.php?id=TH|teste|57227|27417&url=http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/index.htm)>. Acesso em janeiro de 2011.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira, volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010 c p. 434-435, 1v/il. Disponível em: <[http://anfarmag.campaignsender.com.br/registra\\_clique.php?id=TH|teste|57227|27417&url=http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd\\_farmacopeia/index.htm](http://anfarmag.campaignsender.com.br/registra_clique.php?id=TH|teste|57227|27417&url=http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/index.htm)>. Acesso em janeiro de 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 71 de 22 de dezembro de 2009.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 17 de 02 de março de 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 134 de 29 de maio de 2003a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº133 de 29 de maio de 2003b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 899 de 29 de maio de 2003c.

BRASIL. Congresso Nacional Decreta e Presidente da República Sanciona Lei 9787 de 10 de fevereiro de 1999. Regulamento técnico altera lei 6360 de 23 de setembro de 1976. Brasília, 1999.

FARMACOPEIA Brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 2001. part.2, n.3, p.152.1.

Granero GE, Longhi MR, Mora MJ, Junginger HE, Midha KK, Shah VP, Stavchansky S, Dressman JB, Barends DM. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: furosemide. J. Pharm. Sci. 99(6): 2544-2556, 2010

Khan KA. The concept of dissolution efficiency. J. Pharm. Pharmacol. 27(1): 48-49, 1975.

Lamolha MA. Desenvolvimento e avaliação biofarmacêutica “in vitro” de comprimidos de liberação convencional contendo hidroclorotiazida 50mg. 2003. São Paulo. 205p. (Dissertação de Mestrado), Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

Linsbink LM, Muis CR, Machado SRP. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. Rev. Bras. Farm. 89(3): 214-219, 2008.

Menezes FG, Nascimento L, Willian J, Camargo RP, Greco KV, Santos AS. Perfil do uso de medicamentos para doenças cardiovasculares: análise de prescrições médicas em farmácia privada da região oeste da cidade de São Paulo. Saúde Coletiva. 34(6): 237-243, 2009.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Hipertensão Arterial. Disponível em: <[http://new.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&task=view&id=397&Itemid=539](http://new.paho.org/bra/index.php?option=com_content&task=view&id=397&Itemid=539)>. Acesso em setembro de 2010.

Pugens AM, Donaduzzi CM, Melo EB. Controle de Qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. Revista Eletrônica de Farmácia. 5 (1): 32-45, 2008.

Serra CHR & Storpirtis S. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%). Rev. Bras. Cienc. Farm. 43(1): 79-88, 2007.

Silva P. Farmacologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2002. 1314p.

Veronez LL & Simões MJS. Análise da prescrição de medicamentos de pacientes hipertensos atendidos pelo SUS da rede municipal de saúde de Rincão – SP. Revista Ciência Farmacêutica Básica Aplicada. 29 (1): 45-51, 2008.