

**UNIVERSIDADE DE UBERABA  
CURSO DE FÁRMACIA  
LUANA AFONSO ROMÃO DOS SANTOS**

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS DE TRAZODONA 50mg**

**UBERABA – MG  
2020**

LUANA AFONSO ROMÃO DOS SANTOS

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS DE TRAZODONA 50mg**

Trabalho apresentado à Universidade de Uberaba  
como parte dos requisitos para conclusão do curso  
de graduação em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Renato Bortocan

UBERABA – MG  
2020

## RESUMO

A Equivalência Farmacêutica relaciona e comprova que dois medicamentos com o mesmo fármaco apresentam a mesma forma farmacêutica, a mesma via de administração, o mesmo ativo, na mesma dosagem e, quando comparados em relação a concentração e/ou à potência são idênticos, através dos resultados de testes *in vitro*. A trazodona é um antidepressivo derivado da triazolopiridina, da classe dos inibidores de recaptção de 5-HT e antagonistas ALFA-2 (IRSA). Foi sintetizada em 1966 sendo um dos primeiros antidepressivos de segunda geração, mas ficou disponível no início dos anos 1980 nos Estados Unidos. Foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) norte-americana após os resultados obtidos garantirem seu efeito ansiolítico e eficácia antidepressiva. Diante disto, o presente trabalho tem como objetivo avaliar a equivalência do fármaco Cloridrato de Trazodona em medicamento referência Donaren e genérico Cloridrato de Trazodona através dos testes de controle de qualidade que avaliam a dureza, a friabilidade, o peso médio, a uniformidade de doses unitárias, a desintegração e a dissolução dos comprimidos. Todas as amostras cumpriram com as especificações estando aprovadas em todos os testes. É de suma importância no âmbito industrial o controle de qualidade na produção de medicamentos referência e genérico garantindo a qualidade, segurança e eficácia da medicação que irá ser comercializada.

**Palavra-chave:** Depressão. Trazodona. Controle de qualidade. Equivalência. Referência. Genérico.

## ABSTRACT

Pharmaceutical Equivalence relates and proves that two drugs with the same drug have the same pharmaceutical form, the same route of administration, the same asset, in the same dosage and, when compared in terms of concentration and / or potency, they are identical, through in vitro test results. Trazodone is an antidepressant derived from triazolopyridine, in the class of 5-HT reuptake inhibitors and ALFA-2 antagonists (IRSA). It was synthesized in 1966 as one of the first second-generation antidepressants, but it was available in the early 1980s in the United States. It was approved by the American Food and Drug Administration (FDA) after the results obtained guarantee its anxiolytic effect and antidepressant efficacy. In view of this, the present work aims to evaluate the equivalence of the drug Trazodone Hydrochloride in reference drug Donaren and generic Trazodone Hydrochloride through quality control tests that assess hardness, friability, average weight, uniformity of unit doses, the disintegration and dissolution of the tablets. All samples met the specifications and were approved in all tests. In the industrial context, quality control in the production of reference and generic drugs is of paramount importance, guaranteeing the quality, safety and efficacy of the medication that will be marketed.

**Keyword:** Depression. Trazodone. Quality control. Equivalence. Reference. Generic.

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO .....                            | 7  |
| 1.1 DEPRESSÃO .....                           | 8  |
| 1.2 CLORIDRATO DE TRAZODONA .....             | 9  |
| 1.2.1 Características físico-químicas .....   | 10 |
| 1.2.2 Indicação Terapêutica.....              | 10 |
| 1.2.3 Farmacocinética.....                    | 11 |
| 1.2.4 Farmacodinâmica.....                    | 11 |
| 1.2.5 Efeitos adversos .....                  | 12 |
| 1.2.6 Formas farmacêuticas .....              | 12 |
| 2. OBJETIVO .....                             | 13 |
| 2.1 OBJETIVO GERAL.....                       | 13 |
| 2.1 OBJETIVO ESPECÍFICO.....                  | 13 |
| 3 MATERIAIS E MÉTODOS.....                    | 14 |
| 3.1 MATERIAIS .....                           | 14 |
| 3.2 MÉTODOS .....                             | 14 |
| 3.2.1 Dureza.....                             | 14 |
| 3.2.2 Friabilidade.....                       | 15 |
| 3.2.3 Peso médio (determinação de peso) ..... | 16 |
| 3.2.4 Uniformidade de dose.....               | 17 |
| 3.2.5 Desintegração .....                     | 17 |
| 3.2.6 Dissolução .....                        | 18 |
| 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....                | 20 |
| 4.1 RESULTADOS .....                          | 20 |
| 4.1.1 Dureza.....                             | 20 |
| 4.1.2 Friabilidade.....                       | 20 |
| 4.1.3 Peso médio.....                         | 21 |
| 4.1.4 Uniformidade de dose.....               | 23 |
| 4.1.5 Desintegração .....                     | 26 |
| 4.1.6 Dissolução .....                        | 27 |
| 4.2 DISCUSSÃO .....                           | 29 |
| 4.2.1 Dureza.....                             | 29 |
| 4.2.2 Friabilidade.....                       | 29 |
| 4.2.3 Peso médio.....                         | 29 |

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 4.2.4 Uniformidade de dose..... | 30 |
| 4.2.5 Desintegração .....       | 30 |
| 4.2.6 Dissolução .....          | 31 |
| 5 CONCLUSÃO.....                | 32 |
| REFERÊNCIAS .....               | 34 |

## 1 INTRODUÇÃO

A Equivalência Farmacêutica relaciona e comprova que dois medicamentos com o mesmo fármaco apresentam a mesma forma farmacêutica, a mesma via de administração, a mesma base, ou seja, a mesma molécula ativa, éster ou sal, na mesma dosagem e, quando comparados em relação a concentração e/ou à potência são idênticos, através dos resultados de testes *in vitro*. (STORPIRTIS et al. 2004)

Para garantir a qualidade dos medicamentos, realiza-se os testes e estudos da equivalência farmacêutica entre o medicamento teste e o referência com amostras dentro do prazo de vencimento. É comprovada a equivalência ou não, através de análises comparativas realizados por laboratórios que a ANVISA autoriza. (BRASIL,2010; BRASIL 2019).

Os medicamentos equivalentes podem diferir em algumas características como mecanismo de liberação, aspecto, excipiente, prazo de validade, embalagem e limitando-se a fatores na rotulagem. As especificações da Farmacopeia Brasileira devem ser cumpridas, na sua ausência, utilizando-se outros códigos autorizados pelas leis vigentes ou padrões de qualidade aplicáveis como teor, identidade, pureza, uniformidade de conteúdo, potência, dissolução e tempo de desintegração. (BRASIL, 2019)

Dentre os testes realizados na equivalência farmacêutica, o perfil de dissolução avalia o fármaco dissolvido em função do tempo e permite que se construa uma curva de porcentagem, com base nos dados descrito na monografia do ativo. (BRASIL, 2019)

A legislação vigente dispõe sobre os estudos de perfil de dissolução e equivalência farmacêutica, estipulando que os estudos sejam realizados em centros de equivalência farmacêuticos habilitados pela ANVISA para esta finalidade e financiado pelo patrocinador do estudo. (BRASIL, 2010)

Por meio de regulamentação técnica, a RDC nº 135/2003, estabelece que é necessário que se comprove a bioequivalência (mesma biodisponibilidade) e equivalência farmacêutica e em relação ao medicamento de referência em centros autorizados pela ANVISA, para um medicamento conseguir seu registro como genérico. (STORPIRTIS et al. 2004; BRASIL, 2003)

A biodisponibilidade de um medicamento de referência é determinada com o desenvolvimento do produto, por meio de ensaios clínicos que comprovam sua segurança e eficácia. O desenvolvimento da formulação, a forma farmacêutica apropriada e a via de administração assim como o objetivo terapêutico do medicamento são realizados pela

empresa fabricante, que estabelece as especificações que deverão ser produzidas validando os processos de fabricação. (STORPIRTIS et al. 2004)

Com a entrada dos medicamentos similares e genéricos no mercado, surgiu uma grande dúvida quanto à sua eficácia e se teriam os mesmos resultados dos medicamentos referência. Sendo assim, em 1999, após longo período de discussão, várias emendas e termos substitutivos, foi aprovada pelo Congresso Nacional a Lei nº 9.787, conhecida como a lei dos genéricos, que define o medicamento genérico como similar ao produto inovador ou referência comprovado por ensaios farmacológicos e químicos a sua eficiência, segurança e qualidade. (LINSBINSKI, 2008; BRASIL, 1999)

## **1.1 DEPRESSÃO**

A depressão pode ser definida como uma síndrome psiquiátrica que acomete grande parte da população em geral. Estudos demonstram que em média 3 a 11% da população ocidental são acometidos pela doença anualmente. (FLECK, et al., 2003)

A depressão pode ser categorizada como: sintoma, síndrome ou doença, o que difere estas categorias são os aspectos físicos e psicológicos que os pacientes apresentam. É classificada sintoma quando o paciente apresenta quadros de transtorno de estresse pós-traumático, doenças clínicas e alcoolismo; como doença quando apresenta quadros de transtorno depressivo maior, distímia, depressão integrante do transtorno bipolar; e como síndrome nos casos em que o paciente não apresenta apenas alteração de humor, mas também alterações psicomotoras, cognitivas como apetite e sono e vegetativas. (TENG, 2005; DEL PORTO, 1999)

Para o diagnóstico da depressão são observados sintomas fisiológicos, psíquicos e evidências comportamentais. No que se refere aos sintomas fisiológicos pode-se citar alterações no apetite, como aumento ou perda; e as alterações no sono a hipersonolência ou a mais frequente, a insônia. (DEL PORTO, 1999)

Nos sintomas comportamentais é observado crises de choro, comportamentos e pensamentos suicidas, isolamento social, agitação psicomotora ou retardo psicomotor. Sensação de perda de energia ou fadiga, diminuição na concentração, na capacidade pensar ou tomada de decisões, humor depressivo e redução da capacidade de experimentar prazer na maior parte das atividades, são sintomas psíquicos. (DEL PORTO, 1999)

A depressão pode até ser diagnosticada corretamente, porém, seu tratamento pode ser realizado inadequadamente, através de prescrição de medicações em subdoses e na

manutenção dos sintomas, o que pode comprometer a evolução do paciente. (TENG, 2005)

Os medicamentos antidepressivos são classificados de acordo com as propriedades farmacológicas ou estrutura química. As classes de antidepressivos existentes são:

- Inibidores da monoaminoxidase (IMAO) divididos em: não seletivos e irreversíveis; seletivos e irreversíveis e seletivos e reversíveis;
- Inibidores não seletivos de recaptção de monoaminas (ADTs);
- Inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS);
- Inibidores seletivos de recaptção de 5-HT (serotonina)/ noradrenalina (NE)(ISRSN);
- Inibidores de recaptção de 5-HT (serotonina) e antagonistas ALFA-2 (IRSA)
- Estimulantes da recaptção de 5-HT (serotonina) (ERS);
- Inibidores seletivos de recaptção de NE (noradrenalina) (ISRN);
- Inibidores seletivos de recaptura de DA (dopamina) (ISRD) e
- Antagonistas de alfa-2 adrenorreceptores.

A trazodona inclui-se na classe dos inibidores de recaptção de 5-HT e antagonistas ALFA-2 (IRSA). (MORENO, 1999)

## **1.2 CLORIDRATO DE TRAZODONA**

A trazodona é um antidepressivo derivado da triazolopiridina, foi sintetizada em 1966 na Itália sendo um dos primeiros antidepressivos de segunda geração, mas ficou disponível no início dos anos 1980 nos Estados Unidos. (CANTARELLI, 2006).

Durante sua criação, utilizou-se modelos que medeiam a resposta a estímulos ou situações desprazerosas ou nocivas. Foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) norte-americana após os resultados obtidos garantirem seu efeito ansiolítico e eficácia antidepressiva, considerada como uma alternativa para pacientes intolerantes aos efeitos anticolinérgicos dos clássicos antidepressivos tricíclicos (ATCs) (CANTARELLI, 2006)

### **1.2.1 Características físico-químicas**

O cloridrato de trazodona apresenta-se como um pó branco ou quase branco cristalino, solúvel em água, moderadamente solúvel em etanol (96%) e em clorofórmio e praticamente insolúvel em éter. Apresenta pH 3,9 a 4,5 em solução a 1%. Sua fórmula molecular é  $C_{19}H_{22}ClN_5O$  e apresenta peso molecular 408,32 g/mol. (SWEETMAN, 2011; ESTADOS UNIDOS, 2000)

Em comprimidos contém não menos que 90% e não mais que 110% da quantidade rotulada. Deve ser armazenada em ambiente fechado e protegido da luz. (SWEETMAN, 2011; ESTADOS UNIDOS, 2000)

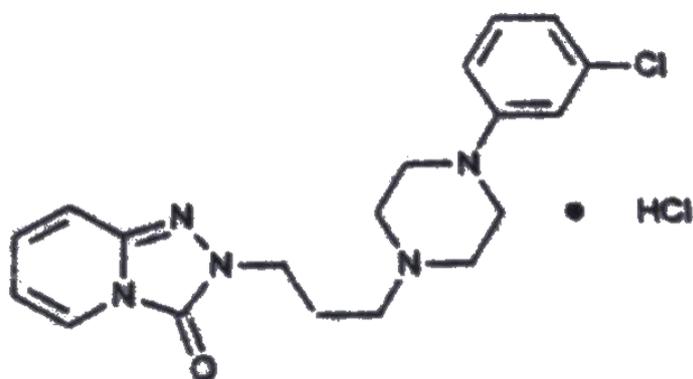


Figura 1: Fórmula estrutural do cloridrato de trazodona.

Fonte: Farmacopeia Americana, 2000.

A trazodona atua por meio da combinação de mecanismos que envolvem transportadores e receptores da serotonina, aumentando a concentração de serotonina extracelular. A explicação para sua ação antidepressiva deu-se pela capacidade de inibição da recaptação de serotonina menos potente em relação ao bloqueio de receptores 5-HT<sub>2</sub>. Farmacologicamente, os efeitos mais potentes que a trazodona apresentam são o bloqueio de 5-HT<sub>2</sub> e os receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos. (BRUNTON, 2012, CANTARELLI, 2006)

### 1.2.2 Indicação Terapêutica

A indicação mais usual da trazodona são para quadros antidepressivos onde a insônia e a ansiedade estão presentes, a dose diária pode variar entre 150 e 200 mg usada isoladamente ou associada com os ISRS ou IRSNs. Doses extremas de 50 e 600 mg

podem ser prescritas. Doses baixas como 25 e 100 mg podem ser indicadas para tratamento como insônia e hipnosedativo. (CANTARELLI, 2006)

Em pacientes com doença cardiovascular e idoso, a sua indicação é reforçada devido aos baixos efeitos anticolinérgicos e cardíacos. Para evitar quebras e fraturas em pacientes idosos, tem-se a indicação de monitorar a pressão arterial e se necessário o ajuste da dose. Pode ser indicado também para pacientes em quadro de agitação associados à demência, dor neuropática, ejaculação precoce e distúrbios eréteis masculinos. (CANTARELLI, 2006, BRUNTON, 2012)

### **1.2.3 Farmacocinética**

A trazodona é bem absorvida e possui característica altamente lipofílica. O pico de liberação da trazodona pode acontecer em até uma hora se o paciente estiver em jejum, e duas horas caso tenha alimentado, o que parece não alterar a biodisponibilidade do ativo.

O intervalo de ligação protéica pode ser de 89 a 95%. Seu metabolismo acontece no fígado por meio de N-dealquilação, oxidação e hidroxilação. O metabólito mCPP é formado através da N-dealquilação, quando relacionado a substância original pode apresentar meia vida mais longa. A eliminação da trazodona é bifásica, onde aproximadamente 1% é eliminado de forma inalterada na urina. (CANTARELLI, 2006)

### **1.2.4 Farmacodinâmica**

O mCPP (m-clorofenilpiperazina), é o metabólito ativo da trazodona, é um agonista serotoninérgico direto potente que age sobre os receptores 5-HT<sub>2C</sub>, colaborando tanto nos efeitos colaterais da trazodona quanto nos efeitos terapêuticos devido à potente ação bloqueadora H<sub>1</sub>, a trazodona também possui efeito sedativo sendo indicado para insônia. (CANTARELLI, 2006, WHALEN, 2016)

Estudos utilizando células ovarianas de hamsters demonstrou atividade parcial agonista do mCPP sobre os receptores 5-HT<sub>1A</sub> e completa atividade agonista da trazodona. Os autores dos estudos, consideraram as propriedades ansiolíticas de outras substâncias como a buspirona e trabalharam com a ideia da atividade agonista parcial sobre 5-HT<sub>1A</sub> e concluíram que a atividade ansiolítica da trazodona possa ocorrer da ação sobre o 5-HT<sub>1A</sub>. (CANTARELLI, 2006)

### **1.2.5 Efeitos adversos**

O uso da trazodona em alguns casos está relacionado a alucinações visuais, mas os principais efeitos observados são: sonolência, fadiga, tontura e dores de cabeça. Priapismo, pensamento suicida, boca seca e hipotensão podem ocorrer com o uso da medicação. (SHIN, 2020)

### **1.2.6 Formas farmacêuticas**

O Donaren é administrado por via oral e comercializado nas concentrações de 50mg e 100mg na apresentação de comprimidos revestidos e, 150mg na apresentação comprimidos de liberação prolongada.

O cloridrato de trazodona é comercializado nas concentrações 50mg e 100mg, na apresentação comprimidos revestidos e administrado por via oral.

## **2. OBJETIVO**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

O presente trabalho tem como objetivo avaliar a equivalência farmacêutica do fármaco Cloridrato de Trazodona em medicamento referência Donaren e genérico Cloridrato de Trazodona.

### **2.1 OBJETIVO ESPECÍFICO**

Realizar os testes de resistência mecânica (dureza e friabilidade), determinação de peso, uniformidade de dose unitária, desintegração e dissolução utilizando os métodos descritos Farmacopeia Brasileira 6ª edição, no Laboratório de Controle de Qualidade entre o medicamento referência, Donaren® 50mg, e o genérico, Cloridrato de Trazodona 50mg, para aprovação ou não do fármaco em estudo nos testes de controle de qualidade.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Os testes foram realizados no Laboratório de Controle de Qualidade Físico-Químico da Universidade de Uberaba, utilizando comprimidos de 50 mg do cloridrato de trazodona de dois laboratórios distintos, sendo um o medicamento referência e o outro o genérico.

#### 3.1 MATERIAIS

Os equipamentos utilizados foram: Durômetro – Nova Ética – modelo 298; Friabilômetro – Nova Ética – modelo 300/1; Espectrofotômetro (FEMTO - Modelo 482) e cubeta; Balança analítica Gehaka - Modelo AG-200; Desintegrador - Nova Ética – modelo 301/AC; Dissolutor – Nova Ética - modelo: 299/6.

Na realização dos testes foram utilizados: balão volumétrico de 500 ml, béquer, erlenmeyer, espátula, filtro de papel, gral de porcelana e pistilo, papel manteiga, pera de sucção, pincel de cerdas, pinça, pipeta volumétrica 10ml, proveta graduada de vidro e vidro de relógio.

Para os reagentes e amostras foram adquiridos 60 comprimidos de cloridrato de trazodona 50mg medicamento referência e genérico respectivamente; como padrão, utilizou-se uma amostra de matéria-prima cedida por uma farmácia da cidade de Uberaba – MG e o reagente utilizado foi a água destilada.

#### 3.2 MÉTODOS

##### 3.2.1 Dureza

O teste de dureza permite avaliar a resistência do comprimido à ruptura sob pressão radial ou ao esmagamento. O teste baseia-se em submeter o comprimido à ação de um aparelho que meça a força, necessária para esmagá-lo ou rompê-lo, aplicada de forma diametral. Sua força é medida em Newtons (N). (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019)

O aparelho utilizado neste trabalho foi o durômetro, ele é calibrado com a precisão de 1N, onde a força é exercida de forma mecânica ou manualmente. À medida que a pressão aumenta, uma placa, um pistão e um êmbolo exercem uma determinada força sobre o comprimido, sempre apoiado em uma base fixa. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019)

Foram utilizados 10 comprimidos para a testagem que sofreram uma força de 15N (Newton) exercida de forma mecânica pelo aparelho.



Figura 2: Durômetro

Fonte: Do autor, 2020.

### 3.2.2 Friabilidade

O teste de friabilidade permite estabelecer a resistência dos comprimidos à abrasão quando submetidos à ação da aparelhagem específica. Consiste em avaliar, uma quantidade de comprimidos, que são pesados com precisão e retirados após o tempo de 4 minutos a 25 rotações por minuto. Após este processo, os comprimidos são pincelados para que seja feita a retirada de qualquer resíduo de pó e são novamente pesados. A friabilidade é medida em porcentagem de massa perdida, estabelecendo a diferença entre o peso inicial e o peso final. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019)

De acordo com a Farmacopeia Brasileira de 2019, para comprimidos com peso médio igual ou inferior a 0,65g, utilizou-se a quantidade de 20 comprimidos, que foram pesados com exatidão e introduzidos ao friabilômetro. A velocidade foi ajustada para 25 rotações por minuto e submetidos ao tempo de quatro minutos, totalizando 100 rotações.

Após o tempo de teste, foram removidos do aparelho os 20 comprimidos e foram retiradas de suas superfícies qualquer resíduo ou pó e foram analisados se apresentaram lascas, quebras, partições ou rachaduras. Após este processo foram pesados novamente.

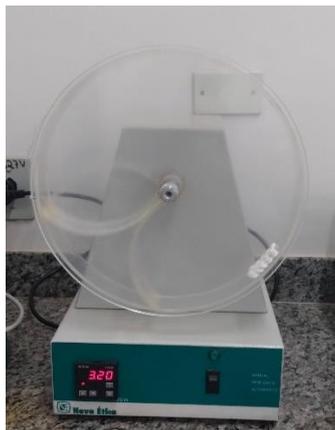


Figura 3: Friabilômetro

Fonte: Do autor, 2020.

### 3.2.3 Peso médio (determinação de peso)

Seguindo os dados informados na Farmacopeia Brasileira de 2019, para a realização deste teste pesou-se 20 comprimidos de Cloridrato de Trazodona 50mg medicamento referência e genérico. Em balança analítica, com o auxílio do vidro de relógio, pinça e papel manteiga, os comprimidos foram pesados individualmente e anotados os seus valores.



Figura 4: Balança analítica Gehaka

Fonte: Do autor, 2020.

### 3.2.4 Uniformidade de dose

A possibilidade de avaliação da quantidade do componente ativo em unidades individuais de um lote de medicamento é avaliada através do teste de uniformidade de doses. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019)

Iniciou-se o teste pesando individualmente 10 comprimidos do medicamento referência e genérico do Cloridrato de Trazodona 50mg, seus valores foram anotados e os comprimidos reservados. Este processo foi realizado em duplicata para cada medicamento (referência e genérico).

Após pesou-se 10mg da amostra padrão de trazodona que foi introduzida em balão volumétrico de 500ml e completado seu volume até o menisco com água destilada.

Os 10 comprimidos do cloridrato de trazodona 50 mg referência e genérico, foram adicionados ao gral de porcelana separadamente para serem triturados até ficarem na forma farmacêutica pó. Posteriormente, foram introduzidos em balão volumétrico de 500ml e completado o menisco com água destilada. O mesmo processo foi realizado em duplicata para o medicamento em análise.

As amostras padrão, trazodona referência e genérico foram homogeneizadas por 5 minutos para solubilizarem. Após, as amostras foram filtradas e transferidas em erlenmeyer e realizou-se a leitura das absorvâncias das amostras em espectrofotômetro no comprimento de onda de 346nm.



Figura 5: Teste uniformidade de dose  
Fonte: Do autor, 2020

### 3.2.5 Desintegração

O teste permite a verificação de desintegração dos comprimidos dentro do limite de tempo especificado para a forma farmacêutica. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019)

Utilizou-se para a realização do teste o aparelho desintegrador. Nele foi adicionado dois béqueres de vidro com 600ml de água destilada e foi monitorado até a

temperatura obter a marca de  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ . Em seguida, foram introduzidas duas cestas com 6 comprimidos e os discos em cada tubo dos medicamentos referência e genérico do cloridrato de trazodona. O aparelho foi acionado e conferido se a temperatura do líquido de imersão manteve seu valor estável em  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ .

Assim que os comprimidos desintegraram, o aparelho foi desligado, o movimento cessado e observou-se o tempo gasto para a desintegração.

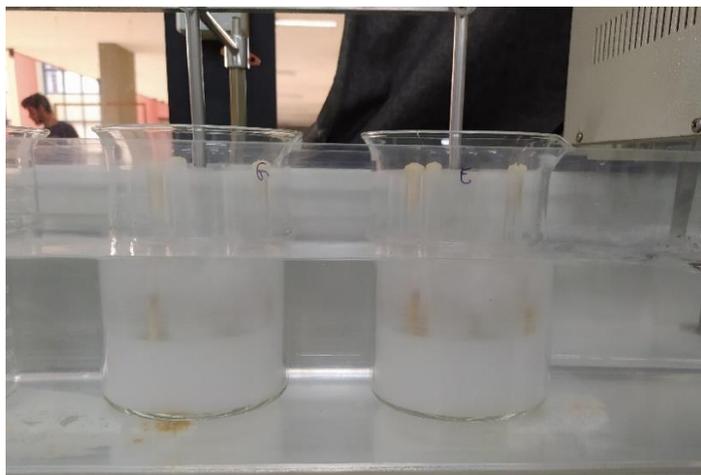


Figura 6: Teste de desintegração  
Fonte: Do autor, 2020

### 3.2.6 Dissolução

O teste de dissolução é utilizado para verificar se a quantidade da substância ativa dissolvida se enquadra nos valores especificados na farmacopeia, dentro de um determinado tempo. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019)

Utilizou-se o aparelho dissolutor. Nele, as cubas com 500ml de água destilada foram imergidas em banho de água termostaticado, e foi observado se a temperatura estava sendo mantida a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  durante o teste.

Após a temperatura manter-se estável foram adicionados os comprimidos de cloridrato de trazodona referência e genérico nas cubas e o cronômetro ativado. Foram coletadas amostras seriadas nos tempos 20 e 25 minutos com pipeta volumétrica na região intermediária da amostra, entre a superfície do líquido na cuba e a parte inferior da cuba, mantendo sempre a agitação. Em seguida, mediu-se as absorvâncias das amostras em espectrofotômetro.

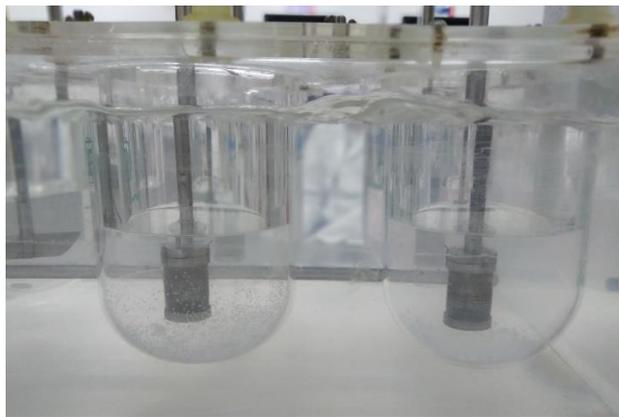


Figura 7: Teste de dissolução

Fonte: Do autor, 2020

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 RESULTADOS

#### 4.1.1 Dureza

Os 10 comprimidos testados apresentarem dureza média maior que 15(N).

#### 4.1.2 Friabilidade

Anteriormente e posteriormente ao friabilômetro, os 20 comprimidos foram pesados, para serem estipulados os valores iniciais e finais. A partir destes valores de peso inicial e final dos comprimidos de trazodona referência e genérico, os mesmos foram divididos por 20, respectivamente, e encontrados os valores de peso médio inicial e final das amostras, conforme descrito na tabela 1.

**Tabela 1:** Peso médio dos comprimidos anterior e posterior ao friabilômetro.

| Amostra                | Referência | Genérico |
|------------------------|------------|----------|
| Peso total inicial (g) | 5,1739     | 5,0352   |
| Peso total final (g)   | 5,1500     | 5,0194   |
| Peso médio inicial (g) | 0,2586     | 0,2517   |
| Peso médio final (g)   | 0,2575     | 0,2509   |

$$\text{Peso médio referência antes do friabilômetro} = \frac{5,1739}{20} = 0,2586\text{g}$$

$$\text{Peso médio referência após o friabilômetro} = \frac{5,1500}{20} = 0,2575\text{g}$$

$$\text{Peso médio genérico antes do friabilômetro} = \frac{5,0352}{20} = 0,2517\text{g}$$

$$\text{Peso médio genérico após o friabilômetro} = \frac{5,0194}{20} = 0,2509\text{g}$$

Os valores descritos na tabela acima, são utilizados para o cálculo de massa perdida em porcentagem (%), que será demonstrado abaixo. Através da sua avaliação comprovará se comprimidos tiveram perda  $\leq 1,5\%$  do seu peso que é o valor considerável aceitável conforme descrito na Farmacopeia Brasileira 2019.

- **Cálculo de massa perdida**

Para o cálculo da massa perdida, após as amostras serem submetidas ao teste no aparelho, deve-se usar a seguinte fórmula:

$$\% \text{ massa perdida} = \frac{\text{peso médio inicial} - \text{peso médio final} \times 100}{\text{peso médio inicial}}$$

- **Massa perdida Donaren**

$$\% \text{ massa perdida} = \frac{\text{peso médio inicial} - \text{peso médio final} \times 100}{\text{peso médio inicial}}$$

$$\% \text{ massa perdida} = \frac{0,2586 - 0,2575 \times 100}{0,2586}$$

$$\% \text{ massa perdida} = \frac{1,1 \cdot 10^{-3} \times 100}{0,2586}$$

$$\% \text{ massa perdida} = \frac{0,11}{0,2586}$$

$$\% \text{ massa perdida} = \mathbf{0,42}$$

- **Massa perdida Trazodona**

$$\% \text{ massa perdida} = \frac{\text{peso médio inicial} - \text{peso médio final} \times 100}{\text{peso médio inicial}}$$

$$\% \text{ massa perdida} = \frac{0,2517 - 0,2509 \times 100}{0,2517}$$

$$\% \text{ massa perdida} = \frac{8 \cdot 10^{-4} \times 100}{0,2517}$$

$$\% \text{ massa perdida} = \frac{0,08}{0,2517}$$

$$\% \text{ massa perdida} = \mathbf{0,31}$$

#### 4.1.3 Peso médio

O peso médio foi calculado após terem sido pesados individualmente 20 comprimidos de cloridrato de trazodona referência e genérico e anotados seus valores. Depois de encontrado o valor total dos comprimidos, é dividido por 20, que é o número de comprimidos trabalhado. De acordo com a Farmacopeia Brasileira, pode-se tolerar, no máximo, duas unidades fora do limite de variação que é de  $\pm 10\%$  de peso médio.

**Tabela 2:** Peso dos comprimidos de Trazodona referência e genérico.

| Referência (g) | Genérico (g) |
|----------------|--------------|
| 0,2627         | 0,2507       |
| 0,2605         | 0,2500       |
| 0,2550         | 0,2485       |
| 0,2568         | 0,2556       |
| 0,2576         | 0,2524       |
| 0,2582         | 0,2511       |
| 0,2564         | 0,2536       |
| 0,2543         | 0,2546       |
| 0,2573         | 0,2532       |
| 0,2594         | 0,2505       |
| 0,2600         | 0,2485       |
| 0,2588         | 0,2515       |
| 0,2590         | 0,2547       |
| 0,2613         | 0,2554       |
| 0,2580         | 0,2555       |
| 0,2611         | 0,2486       |
| 0,2610         | 0,2510       |
| 0,2605         | 0,2503       |
| 0,2575         | 0,2502       |
| 0,2585         | 0,2493       |

Média Referência –  $\frac{5,1739}{20} = 0,25869\text{g}$

20

+ 10% = 0,28455g

- 10% = 0,23282g

Média Genérico –  $\frac{5,0352}{20} = 0,25176\text{g}$

20

+10% = 0,27693g

- 10% = 0,22658g

#### 4.1.4 Uniformidade de dose

**Tabela 3:** Peso dos comprimidos de Trazodona referência e genérico para uniformidade de dose.

| Referência (g) | Genérico (g) |
|----------------|--------------|
| 0,2596         | 0,2560       |
| 0,2579         | 0,2544       |
| 0,2566         | 0,2549       |
| 0,2572         | 0,2535       |
| 0,2590         | 0,2544       |
| 0,2594         | 0,2553       |
| 0,2587         | 0,2532       |
| 0,2608         | 0,2555       |
| 0,2604         | 0,2525       |
| 0,2585         | 0,2530       |

Peso médio Donaren®  $\frac{2,5881}{10} = 0,25881\text{g}$       Peso médio Trazodona  $\frac{2,5427}{10} = 0,25427\text{g}$

- **Cálculos**

$$0,050\text{g} \quad \frac{0,25881\text{g}}{10}$$

$$0,010\text{g} \quad \frac{X}{10}$$

$$X = 0,051762 \text{ g ou}$$

$$51,762\text{mg}$$

$$C = \frac{m}{v}$$

v

$$C = \frac{10\text{mg}}{500\text{ml}}$$

$$500\text{ml}$$

$$C = 0,02 \text{ mg/ml}$$

- **Absorbância das amostras**

Descontar – 0,317nm

Padrão – 0,357nm → 0,040

Referência amostra 1 – 0,357nm → 0,040

Referência amostra 2 – 0,357nm → 0,040

Genérico amostra 1 – 0,354nm → 0,037

Genérico amostra 2 – 0,354nm → 0,037

| <b>Padrão</b>                           | <b>Amostra Referência</b>          | <b>C = m/v</b>            |
|---|------------------------------------|---------------------------|
| $Abs = \epsilon \times C \times l$      | $Abs = \epsilon \times C \times l$ | $m = C \times V$          |
| $0,040 = \epsilon \times 0,02 \times 1$ | $0,040 = 2 \times C \times 1$      | $m = 0,02 \times 500ml$   |
| $\epsilon = \frac{0,040}{0,02}$         | $C = \frac{0,040}{2}$              | $m = 10mg$                |
| $\epsilon = 2$                          | $C = 0,02 \text{ mg/ml}$           | $10mg \text{ --- } 100\%$ |
|   |                                    | $10mg \text{ --- } X$     |
|   |                                    | $X = 100\%$               |

| <b>Amostra Genérico</b>            | <b>C = m/v</b>            |
|------------------------------------|---------------------------|
| $Abs = \epsilon \times C \times l$ | $m = C \times V$          |
| $0,037 = 2 \times C \times 1$      | $m = 0,0185 \times 500ml$ |
| $C = \frac{0,037}{2}$              | $m = 9,25mg$              |
| $C = 0,0185 \text{ mg/ml}$         | $10mg \text{ --- } 100\%$ |
|                                    | $9,25mg \text{ --- } X$   |
|                                    | $X = 92,5\%$              |

### **Valor de aceitação - Referência**

média das porcentagens (X) = 99,99%

desvio padrão = 0,4976

Se  $98,5\% < \bar{X} < 101,5\%$  então  $M = \bar{X}$

$VA = M - \bar{X} + ks$

$VA = 99,99 - 99,99 + 2,4 \cdot 0,4976$

$VA = 0,0 + 1,19$

$VA = 1,19$

### **Variação de peso - Referência**

Peso médio comprimido Donaren = 0,25881g

% comprimido = 100%

$A/P = \frac{100\%}{0,25881}$

$0,25881$

$A/P = 386,38$

$$X_i = p_i \times A/P$$

$$X_i = 0,2596 \times 386,38$$

$$X_i = 100,30$$

$$X_i = p_i \times A/P$$

$$X_i = 0,2594 \times 386,38$$

$$X_i = 100,22$$

$$X_i = p_i \times A/P$$

$$X_i = 0,2579 \times 386,38$$

$$X_i = 99,64$$

$$X_i = p_i \times A/P$$

$$X_i = 0,2587 \times 386,38$$

$$X_i = 99,95$$

$$X_i = p_i \times A/P$$

$$X_i = 0,2566 \times 386,38$$

$$X_i = 99,14$$

$$X_i = p_i \times A/P$$

$$X_i = 0,2608 \times 386,38$$

$$X_i = 100,76$$

$$X_i = p_i \times A/P$$

$$X_i = 0,2572 \times 386,38$$

$$X_i = 99,37$$

$$X_i = p_i \times A/P$$

$$X_i = 0,2604 \times 386,38$$

$$X_i = 100,61$$

$$X_i = p_i \times A/P$$

$$X_i = 0,2590 \times 386,38$$

$$X_i = 100,07$$

$$X_i = p_i \times A/P$$

$$X_i = 0,2585 \times 386,38$$

$$X_i = 99,87$$

### Valor de aceitação – Genérico

média das porcentagens  $\bar{X} = 92,49\%$

desvio padrão = 0,4066

Se  $\bar{X} < 98,5\%$  então  $M = 98,5$

$$VA = M - \bar{X} + ks$$

$$VA = 98,5 - 92,49 + 2,4 \cdot 0,4066$$

$$VA = 6,01 + 0,97$$

$$VA = 6,98$$

### Variação de peso - Genérico

Peso médio comprimido Trazodona = 0,25427g

% comprimido = 92,5%

$$A/P = \frac{92,5\%}{100}$$

$$0,25427$$

$$A/P = 363,78$$

$$X_i = p_i \times A/P$$

$$X_i = 0,2560 \times 363,78$$

$$X_i = 93,12$$

$$X_i = p_i \times A/P$$

$$X_i = 0,2553 \times 363,78$$

$$X_i = 92,87$$

$$X_i = p_i \times A/P$$

$$X_i = 0,2544 \times 363,78$$

$$X_i = 92,54$$

$$X_i = p_i \times A/P$$

$$X_i = 0,2532 \times 363,78$$

$$X_i = 92,10$$

$$X_i = p_i \times A/P$$

$$X_i = 0,2549 \times 363,78$$

$$X_i = 92,72$$

$$X_i = p_i \times A/P$$

$$X_i = 0,2555 \times 363,78$$

$$X_i = 92,94$$

$$X_i = p_i \times A/P$$

$$X_i = 0,2535 \times 363,78$$

$$X_i = 92,21$$

$$X_i = p_i \times A/P$$

$$X_i = 0,2525 \times 363,78$$

$$X_i = 91,85$$

$$X_i = p_i \times A/P$$

$$X_i = 0,2544 \times 363,78$$

$$X_i = 92,54$$

$$X_i = p_i \times A/P$$

$$X_i = 0,2530 \times 363,78$$

$$X_i = 92,03$$

#### 4.1.5 Desintegração

O tempo gasto para que os comprimidos de cloridrato de trazodona referência e genérico se desintegrassem estão informados na tabela 4.

Para a aprovação do teste, ao final do período de tempo especificado não pode constar qualquer resíduo das unidades testadas na tela do cesto, salvo fragmentos de revestimento.

**Tabela 4:** Tempo de desintegração da Trazodona referência e genérico.

| Amostra    | Tempo de Desintegração |
|------------|------------------------|
| Referência | 20 segundos            |
| Genérico   | 30 segundos            |

#### 4.1.6 Dissolução

Após a leitura das amostras de cloridrato de trazodona referência e genérico em espectrofotômetro, coletamos as absorvâncias nos tempos 20 e 25 minutos, demonstrados nas tabelas 5 e 6.

**Tabela 5:** Tempo de dissolução do Cloridrato de trazodona referência.

| Amostra    | Tempo      | Absorbância |
|------------|------------|-------------|
| Referência | 20 minutos | 0,316 nm    |
| Referência | 25 minutos | 0,357 nm    |

Padrão = 10mg

Volume = 500ml

Abs = 0,357 nm

$$C = \frac{m}{V} \quad \text{Abs} = \epsilon \times C \times l$$

$$0,357 = \epsilon \times 0,02 \times 1$$

$$C = \frac{10\text{mg}}{500\text{ml}} \quad \epsilon = \frac{0,357}{0,02}$$

$$C = 0,02 \text{ mg/ml} \quad \epsilon = 17,85$$

- Tempo 20 minutos – referência

$$\text{Abs} = \epsilon \times C \times l \quad 0,01770\text{mg} \quad \text{1ml} \quad 10\text{mg} \quad 100\%$$

$$0,316 = 17,85 \times C \times 1 \quad X \quad 500\text{ml} \quad 8,851\text{mg} \quad X$$

$$C = \frac{0,316}{17,85} \quad X = 8,851 \text{ mg} \quad X = 88,515\%$$

$$C = 0,01770 \text{ mg/ml}$$

- Tempo 25 minutos - referência

$$\text{Abs} = \epsilon \times C \times l \quad 0,02\text{mg} \quad \text{1ml} \quad 10\text{mg} \quad 100\%$$

$$0,357 = 17,85 \times C \times 1 \quad X \quad 500\text{ml} \quad 10\text{mg} \quad X$$

$$C = \frac{0,357}{17,85} \quad X = 10 \text{ mg} \quad X = 100\%$$

$$C = 0,02 \text{ mg/ml}$$



## 4.2 DISCUSSÃO

### 4.2.1 Dureza

Os 10 comprimidos testados apresentarem dureza média maior que 15(N). Na avaliação macroscópica os comprimidos não apresentaram lascas, partições ou quebras, sendo assim aprovados.

### 4.2.2 Friabilidade

Após os 20 comprimidos passarem pelo aparelho, na avaliação física eles não apresentaram quebra, partição, rachaduras ou lascas. Conforme a Farmacopeia Brasileira 2019, os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso são considerados aceitáveis.

Baseado nos cálculos de massa perdida do cloridrato de trazodona 50mg medicamento referência e genérico, observamos que se enquadram no valor de referência estipulado pela Farmacopeia Brasileira onde, o medicamento genérico apresentou valor de perda de 0,31% e o referência de 0,42%, ambos sendo aprovados.

### 4.2.3 Peso médio

Os valores obtidos neste teste nos demonstram conformidade dos comprimidos analisados. Conforme descrito na Farmacopeia, deve-se tolerar no máximo, duas unidades fora dos limites especificados em relação ao peso médio, seguindo a variação estipulada de acordo com os comprimidos não revestidos como descrito na tabela 7.

**Tabela 7:** Peso médio.

| <i>Formas farmacêuticas em dose unitária</i>   | <i>Peso médio</i>   | <i>Limites de variação</i>             |
|--|---|--|
| Comprimidos não-revestidos ou revestidos com filme, comprimidos efervescentes, comprimidos sublinguais, comprimidos vaginais e pastilhas | 80 mg ou menos<br>mais que 80 mg e menos que 250 mg<br>250 mg ou mais                                 | ± 10,0%<br>± 7,5%<br>± 5,0%            |
| Comprimidos com revestimento açucarado (drágeas)   | 25 mg ou menos<br>mais que 25 mg e até 150 mg<br>mais que 150 mg e menos que 300 mg<br>300 mg ou mais | ± 15,0%<br>± 10,0%<br>± 7,5%<br>± 5,0% |
| Cápsulas duras e moles, cápsulas vaginais  | menos que 300 mg<br>300 mg ou mais  | ± 10,0%<br>± 7,5%                      |
| Supositórios e óvulos  | independente do peso médio  | ± 5,0%                                 |
| Pós estéreis, pós liofilizados e pós para injetáveis   | mais que 40 mg*   | ± 10,0%                                |
| Pós para reconstituição (uso oral)   | menos que 300 mg<br>300 mg ou mais  | ± 10,0%<br>± 7,5%                      |

Fonte: Do autor, 2020

#### 4.2.4 Uniformidade de dose

Após a leitura das absorvâncias das amostras em espectrofotômetro, os cálculos realizados, baseados na Lei de Lambert-Beer nos mostraram que, em relação à dosagem da amostra padrão com os comprimidos do medicamento trabalhado, os mesmos se enquadram na porcentagem estipulada na sua monografia individual, na qual nos diz que os comprimidos não contém menos de 90% e não mais que 110% de ativo nos comprimidos; os resultados de concentração nos mostram valores de 100% para o medicamento referência e 92,5% para o genérico.

Neste teste também se enquadra os cálculos da uniformidade de conteúdo que avalia de forma individual a concentração dos comprimidos estudados, onde todos foram aprovados.

Os cálculos dos valores de aceitação nos mostram que o produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o *Valor de Aceitação (VA)* calculado para as 10 primeiras unidades testadas não é maior que  $L1$  ( $L1 = 15$ ).

#### 4.2.5 Desintegração

O tempo de desintegração das amostras foram bem rápidas e bem próximas, 20 e 30 segundos do medicamento referência e genérico, respectivamente.

As duas amostras cumpriram as especificações contidas na Farmacopeia Brasileira, estando totalmente desintegradas no prazo de 30 minutos de análise para comprimidos com filme, sendo, portanto, aprovadas.

#### 4.2.6 Dissolução

A partir destes valores encontrados, realizou-se os cálculos para estipular a concentração da amostra padrão. Com base nestes dados seguiu-se os cálculos com a Lei de Lambert-Beer para as amostras no tempo 20 e 25 minutos de trazodona das amostras referência e genérico. Após obter os resultados das concentrações nos tempos estipulados, através do valor da amostra padrão, calculou-se a porcentagem de dissolução referente a cada tempo. O valor aceito ao final de 30 minutos é de 75% ou mais de ativo dissolvido; as amostras de trazodona estão aprovadas para este teste, obtendo marcas de 88,51% e 100% do medicamento referência e 86,55%, e 98,59% do medicamento genérico.

## 5 CONCLUSÃO

Os resultados dos testes de controle de qualidade demonstraram que os comprimidos de Cloridrato de Trazodona referência e genérico, foram aprovados em todos os ensaios, indicando que as indústrias cumprem todos os requisitos na fabricação deste ativo, garantindo assim a eficácia, segurança e qualidade do produto que irá ser comercializado.

Conclui-se que o medicamento genérico é sim eficaz quando comparado ao medicamento referência com bases nos testes realizados. A equivalência farmacêutica nos certifica que as indústrias seguem todas as normas e legislações aplicadas quanto a fabricação de genéricos e referências.

Sendo assim, a indústria farmacêutica, garante à população e seus clientes, medicamentos com qualidade de referência e valores mais acessíveis como os genéricos.

## REFERÊNCIAS

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. LEI nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. **LEI Nº 9.787, DE 10 DE FEVEREIRO DE 1999.** Diário Oficial da União, Brasília, 10 fev. 1999. Disponível em: < [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/19787.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19787.htm) >. Acesso em 20 de outubro de 2019

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n.135, de 29 de maio de 2003. **REGULAMENTO TÉCNICO PARA MEDICAMENTOS GENÉRICOS.** Diário Oficial da União, Brasília, 02 jun. 2003. Disponível em: < [https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao\\_sanitaria/135.pdf](https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao_sanitaria/135.pdf) >. Acesso em 22 de outubro de 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **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 União. 31 jun. 2010. Disponível em: < [http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/anvisa/2010/res0031\\_11\\_08\\_2010.html](http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/anvisa/2010/res0031_11_08_2010.html) > Acesso em 21 de outubro de 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **FARMACOPEIA BRASILEIRA.** V.1. 6ª ed. Brasília. 2019. Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/arquivos/7985json-file-1> > Acesso em 06 de dezembro de 2020.

BRUNTON Laurence I, CHABNE Bruce A, KNOLLMANN Björn C. **AS BASES FARMACOLÓGICAS DA TERAPÊUTICA DE GOODMAN & GILMAN.** 12ª ed. AMGH Editora LTDA. 2012

CANTARELLI, M.G.; MARCOLIN, M.A. **TRAZODONA: FARMACOLOGIA E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.** Rev. Psiq. Clín. v. 33, p.329-336, 2006. Disponível em: < [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-60832006000600006](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832006000600006) > Acesso em 05 de dezembro de 2020.

DEL PORTO J. A. **CONCEITO E DIAGNÓSTICO.** Rev. Bras. Psiquiatria, Depressão - vol. 21 - maio 1999. Disponível em: < [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44461999000500003](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44461999000500003) > Acesso em 04 de dezembro de 2020.

ESTADOS UNIDOS. **UNITED STATES PHARMACOPEIA CONVENTION.**p. 1681-1683. USP- 24, NF-19. Rockville; USP; 01 jan. 2000.

FLECK M. P. de A.; LAFER B.; SOUGEY E. B.; PORTO J. A. D., BRASIL M. A. e JURUENA M. F. **DIRETRIZES DA ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA PARA O TRATAMENTO DA DEPRESSÃO**. Rev Bras Psiquiatria; vol.25; p. 114-122, 2003. Disponível em: <  
[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44462009000500003](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462009000500003)>  
Acesso em 06 de dezembro de 2020.

LINSBINSKI L. M.; MUSIS C. R. de; MACHADO S. R. P. **AVALIAÇÃO DA EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS DE CAPTOPRIL**. Rev. Bras. Farm. v. 89, p.214-219, 2008.

MORENO R. A.; MORENO D. H.; SOARES M. B. **PSICOFARMACOLOGIA DE ANTIDEPRESSIVOS**. Ver Bras. Psiquiatria, Depressão - vol. 21 - maio 1999. Disponível em: <  
<https://www.scielo.br/pdf/rbp/v21s1/v21s1a06.pdf> > Acesso em 04 de dezembro de 2020.

RANG, H. P.; RITTER, J. M; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G; **FARMACOLOGIA RANG & DALE**. ELSEVIER.

SHIN JJ, SAADABADI A. **TRAZODONE**. [Updated 2020 May 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan, 2020. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470560/#!po=91.6667> > Acesso em 02 de dezembro de 2020

STORPIRTIS S.; MARCOLONGO R.; GASPAROTTO F. S.; VILANOVA C. M. A **EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA NO CONTEXTO DA INTERCAMBIALIDADE ENTRE MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA: BASES TÉCNICAS E CIENTÍFICAS**. Infarma, v.16, nº 9-10, 2004. Disponível em: <  
<http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=303> >  
> Acesso em 22 de novembro de 2019.

SWEETMAN S. **MARTINDALE: THE COMPLETE DRUG REFERENCE**. Ed.The pharmaceutical press. p. 308- 310. 2011.

TENG, C.T.; HUMES, E.C.; DEMETRIO, F.N. **DEPRESSÃO E COMORBIDADES CLÍNICAS**. Rev. Psiq. Clín. v. 32; p. 149-159, 2005. Disponível em: <  
[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-60832005000300007](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832005000300007) >  
Acesso em 27 de novembro de 2019

WHALEN K.; FINKEL R.; PANAVELIL T. A. **FARMACOLOGIA ILUSTRADA** 6. ed. Porto Alegre, Artmed, 2016.

