

**UNIVERSIDADE DE UBERABA
CURSO DE FARMÁCIA**

SILVIO MILHORIN JUNIOR

**AVALIAÇÃO DA EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE DUAS
FORMULAÇÕES GENÉRICAS DE BESILATO DE ANLODIPINO 5 mg**

Uberaba – MG
2020

SILVIO MILHORIN JUNIOR

**DESENVOLVIMENTO E CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO
QUÍMICO DE COMPRIMIDO: contendo o Fármaco Besilato
de Anlodipino 5mg**

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Universidade de Uberaba, como parte dos requisitos para obtenção do título de Farmacêutico, curso de graduação em Farmácia.

Professor: Dr. Renato Bortocan

Uberaba – MG
2020

Silvio Milhorin Junior

**DESENVOLVIMENTO E CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO QUÍMICO DE
COMPRIMIDO: contendo o Fármaco Besilato de Anlodipino 5mg**

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Universidade de Uberaba, como parte dos requisitos para obtenção do título de Farmacêutico, curso de graduação em Farmácia.

Uberaba, MG ____ de _____ de 2020.

Professor: Dr. Renato Bortocan
Orientador

Convidado

Convidado

Uberaba – MG
2020

Dedico esse trabalho a todos que direto ou indiretamente confiou em minha capacidade, pelo carinho dos meus familiares, apoio e compreensão nas minhas ausências.

RESUMO

Os testes de bioequivalência são utilizados para mostrar que o medicamento genérico e seu respectivo medicamento referência apresentam no organismo a mesma biodisponibilidade. Nos testes de bioequivalência são em três etapas: Clínica, Analítica e Estatística. Na primeira etapa que é a clínica se administra o fármaco-teste em pessoas saudáveis, neste indivíduos são retirados amostras de sangue antes de fazer a administração e no tempo que o fármaco-teste agir para que seja feito os testes. Todo este processo é acompanhado por profissionais (médicos, farmacêuticos, enfermeiros). Na Etapa analítica são realizadas a quantificação do fármaco nas amostras de sangue. Na etapa de estatística que é considerado a última são recebidos os resultados e analisados e assim inicia-se os testes de bioequivalência em relação ao medicamento referência. A criação do medicamento genérico se deu em 1999, e no ano de sua criação já era obrigatório os testes de bioequivalência e equivalência, já estes testes se adequaram nos medicamentos similares a partir do ano de 2003. A Lei dos Genéricos entrou em vigor partir de 1999(BRASIL, 1999) O presente trabalho tem como objetivo realizar uma avaliação da equivalência farmacêutica de dois medicamentos genéricos de Besilato de Anlodipino 5mg, seguindo as normas especificadas na Farmacopeia Brasileira. Conclui-se que o controle de qualidade é importante e indispensável na indústria farmacêutica para que o medicamento seja eficaz e seguro para o paciente. De acordo com os resultados obtidos nos testes empregados para avaliar a equivalência farmacêutica, pôde-se verificar que tanto os comprimidos da Amostra “A” e Amostra “B” encontraram-se dentro das especificações fornecidas pelas Farmacopeias consultadas. Isso indica que o medicamento “A” quanto o “B” são seguros para a comercialização e uso do paciente

Palavras-chave: Besilato de Anlodipino, Equivalência farmacêutica, Medicamento genérico.

ABSTRACT

Bioequivalence tests are used to show that the generic drug and its respective reference drug have the same bioavailability in the body. In bioequivalence tests are in three stages: Clinical, Analytical and Statistics. In the first stage, which is the clinic, the test drug is administered to healthy people, in these individuals blood samples are taken before administration and in the time that the test drug acts to carry out the tests. This entire process is monitored by professionals (doctors, pharmacists, nurses). In the Analytical stage, the drug is quantified in blood samples. In the statistical stage that is considered the last one, the results are received and analyzed and thus bioequivalence tests are started in relation to the reference drug. The creation of the generic medicine took place in 1999, and in the year of its creation, the bioequivalence and equivalence tests were already mandatory, since these tests were adapted in similar medicines from the year 2003. The Generics Law came into force from 1999 (BRASIL, 1999) The present work aims to carry out an evaluation of the pharmaceutical equivalence of two generic medicines of Anlodipino Besylate 5mg, following the norms specified in the Brazilian Pharmacopeia. It is concluded that quality control is important and indispensable in the pharmaceutical industry for the drug to be effective and safe for the patient. According to the results obtained in the tests used to evaluate the pharmaceutical equivalence, it was possible to verify that both the tablets of Sample "A" and Sample "B" were within the specifications provided by the consulted Pharmacopoeias. This indicates that the medication "A" and "B" are safe for the commercialization and use of the patient

Keywords: Anlodipine Besylate, Pharmaceutical equivalence, Generic medication.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Peso médio das amostras (A e B).....	15
Tabela 2: Valores obtidos no teste de Dureza.....	16
Tabela 3: Uniformidade de dose dos comprimidos.....	19
Tabela 4: Desintegração dos comprimidos.....	20
Tabela 5: Dissolução das amostras (A-B).....	21

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	09
2 OBJETIVOS	11
2.1 Objetivo geral.....	11
2.2 Objetivo específicos.....	11
3 MATERIAIS E METÓDOS	12
3.1 Materiais- Laboratório de Controle de Qualidade Físico- Químico.....	12
3.2 Metodologias.....	12
3.2.1 Peso médio.....	12
3.2.2 Friabilidade.....	13
3.2.3 Dureza.....	13
3.2.4 Uniformidade de doses unitárias	13
3.2.5 Desintegração	14
3.2.6 Dissolução	14
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
4.1 Peso médio.....	15
4.2 Friabilidade.....	16
4.3 Dureza.....	16
4.4 Uniformidade de dose.....	16
4.5 Desintegração.....	20
4.6 Dissolução.....	20
5 CONCLUSÃO	22
6 REFERÊNCIAS	23

1 INTRODUÇÃO

No período compreendido entre os anos de 1976 e 1999, a legislação brasileira permitia que às empresas fabricantes pudessem elas próprias definir qual seria o medicamento de referência para o registro de seus similares. Porém, não tinha obrigação de comprovar a equivalência terapêutica do similar em comparação ao medicamento referência (BRASIL, 1976).

Os medicamentos similares apresenta nome comercial ou marca, já o medicamento genérico apresenta a designação genérica do princípio ativo, não possuindo nome comercial.

A criação do medicamento genérico se deu em 1999, e no ano de sua criação já era obrigatório os testes de bioequivalência e equivalência, já estes testes se adequaram nos medicamentos similares a partir do ano de 2003. A Lei dos Genéricos entrou em vigor partir de 1999(BRASIL, 1999).

Os estudos seguem normas desenvolvidas por uma equipe de pesquisadores, levando em conta a legislações vigentes, farmacopeias. Essas normas são qualificado e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), para assegurar a aplicação correta das análises, a rastreabilidade e a rastreabilidade.

O medicamento de referência, é um produto revolucionário, sendo efetividade, qualidade segurança foram comprovadas cientificamente mediante a exposição de estudos teóricos e práticos (BRASIL, 2002)

A ANVISA na etapa de registro de um medicamento genérico pede a indústria farmacêutica o nome de um medicamento referência para efetuar os testes necessários para formular do medicamento.

Os estudos de Equivalência Farmacêutica são comparações avaliativas da qualidade dos medicamentos que são feitas por meio de análises in vitro que são comparadas por um medicamento teste e acontece nos laboratórios autorizados pela ANVISA os testes nos medicamentos referência.

O Centro de Equivalência Farmacêutica 56 está apto para execução de estudos de equivalência farmacêutica de medicamentos nas formas farmacêuticas semissólidas, líquidas e sólidas não estéreis.

Os testes de bioequivalência são utilizados para mostrar que o medicamento genérico e seu respectivo medicamento referência apresentam no organismo a mesma biodisponibilidade.

Nos testes de bioequivalência são em três etapas: Clínica, Analítica e Estatística. Na primeira etapa que é a clínica se administra o fármaco-teste em pessoas saudáveis, neste indivíduos são retirados amostras de sangue antes de fazer a administração e no tempo que o fármaco-teste agir para que seja feito os testes. Todo este processo é acompanhado por profissionais (médicos, farmacêuticos, enfermeiros). Na Etapa analítica são realizadas a quantificação do fármaco nas amostras de sangue. Na etapa de estatística que é considerado a última são recebidos os resultados e analisados e assim inicia-se os testes de bioequivalência em relação ao medicamento referência.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma avaliação da equivalência farmacêutica de dois medicamentos genéricos de Besilato de Anlodipino 5mg.

2.2 Objetivos específicos

Realizar a análise quantitativa e qualitativa de dois medicamentos genéricos de Besilato de Anlodipino, seguindo todos os parâmetros descritos na Farmacopeia Brasileira como:

- Determinação de peso;
- Teste de desintegração;
- Determinação de resistência mecânica;
- Fiabilidade;
- Teste de dissolução;
- Uniformidade de dose;
- Dissolução.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

A realização das análises de comprimidos contendo 5mg de besilato de anlodipino foram manipuladas no Laboratório de Controle de Qualidade da Universidade de Uberaba (UNIUBE). Os estudos foram conduzidos segundo os métodos analíticos descritos na Farmacopeia Brasileira 5ª edição, a fim de se avaliar a equivalência das apresentações farmacêuticas.

3.1 MATERIAIS- LABORATÓRIO DE CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO

- Balança analítica And modelo HR120;
- Espectrofotômetro Femto modelo 482 ;
- Balões volumétricos;
- Erlenmeyers;
- Provetas;
- Durômetro Nova ética modelo 298;
- Friabilometro Nova ética 300/ 1;
- Desintegrador Nova ética modelo 301/ AC;
- Dissolutor Nova ética modelo 299/ 6;
- Matéria-prima: Besilato de Anlodipino
- Metanol
- Béquers
- Comprimidos genéricos de Besilato de Anlodipino 5mg (Amostras “A” e “B”)

3.2 METODOLOGIAS

3.2.1 Peso médio

Para realizar esse teste, escolheram-se aleatoriamente vinte comprimidos e pesou-se cada um individualmente. Realizou-se um cálculo e determinou a média, para em seguida realizar a variação.

Para realizar o cálculo da variação, usou-se a média encontrada no teste do peso médio. Esse valor foi somado e diminuído por 5,0%, os valores dos comprimidos poderiam variar entre esses valores.

3.2.2 Friabilidade

Uma amostra com vinte unidades de comprimidos de nifedipino foi separada e pesada. Posteriormente, os comprimidos foram colocados no friabilômetro, cuja câmara rodou-se a 25 rpm durante 4 minutos. Quando o aparelho concluiu as rotações os comprimidos foram retirados e limpos com o auxílio de um pincel e pesados novamente.

A diferença entre o peso inicial e o peso final representa a friabilidade, que é dada em porcentagem. A massa perdida nesse teste não pode ultrapassar 1,5 %.

3.2.3 Dureza

Dentre os comprimidos de nifedipino, escolheu-se 10 aleatoriamente e os submeteu-se à ação do durômetro. Este permite determinar a resistência do comprimido quando uma força aplicada em sentido radial. Dentre os valores encontrados, é considerado aceitável, aqueles que estão acima de 3 Kgf ou 30 N.

3.2.4 Uniformidade de doses unitárias

Preparo do padrão:

- Pesou-se 5mg de ativo puro;
- Transferiu-se para balão volumétrico de 25 ml;
- Adicionou-se metanol suficiente para alcançar o menisco.

Preparo da amostra:

- Pesou-se, individualmente, 10 unidades de cada formulação;
- Em seguida os comprimidos de cada formulação foram triturados em gal;
- Pesou-se massa das formulações do teste “A” e “B” que continha 10mg de ativo (66,667mg) e transferiu-se para balões volumétricos de 25 ml, adicionou-se metanol suficiente para alcançar o menisco.

- O padrão e a amostras foram filtrados em papel filtro.
- Fez-se a leitura da absorvância em 238 nanômetros absorvância do padrão e da amostra e determinou-se o teor do ativo na formulação.

3.2.5 Desintegração

Para realizar esse teste utilizou-se o desintegrador. O teste foi realizado da seguinte maneira: primeiro foi colocado um comprimido em cada um dos seis tubos da cesta, acrescentado um disco a cada tubo e colocado o cesto no aparelho, utilizando água mantida a 37 ± 1 °C como líquido de imersão. Foi feito um acompanhamento de perto para ver o momento certo em que todos os medicamentos tinham se desintegrado completamente e anotado o tempo, lembrando que o tempo máximo para que isso ocorresse era de 30 minutos.

3.2.6 Dissolução

O dissolutor foi o aparelho empregado nesse teste. O primeiro passo foi adicionar 900 ml de água adicionada de 1% de tensoativo Tween 20 a três copos do aparelho. Esse líquido foi monitorado até alcançar 37°C.

No primeiro copo adicionou-se 5mg do ativo e nos outros dois copos adicionou-se respectivamente, o comprimido da Amostra “A” e Amostra “B” respectivamente. Após 30 minutos foram coletadas e filtradas amostras das soluções dos três copos que foram submetidas a análise espectrofométrica para o doseamento.

4 RESULTADOS

4.1 Peso médio

Os valores de peso médio encontrados neste trabalho encontram-se adequados com a Farmacopeia Brasileira (2010). O fármaco (A) apresentou uma média de 0,180 g enquanto os comprimidos do fármaco (B) tiveram uma média de 0,160 g.

Tabela 1: Peso médio das amostras (A e B).

AMOSTRA A	AMOSTRA B
0,177	0,160
0,182	0,165
0,182	0,158
0,184	0,158
0,182	0,159
0,181	0,161
0,180	0,161
0,179	0,158
0,177	0,163
0,182	0,163
0,177	0,157
0,181	0,157
0,182	0,159
0,182	0,162
0,180	0,159
0,181	0,154
0,184	0,159
0,182	0,165
0,178	0,160
0,180	0,163
0,180	0,160

Fonte: Próprio autor (2020)

4.2 Friabilidade

Os comprimidos obtiveram uma massa inicial de 0,180 g do Fármaco A e massa final de 0,177 g e apresentou uma perda de 0,33%; os comprimidos do fármaco B obtiveram uma massa inicial de 0,160 g e massa final de 0,159 g e apresentou uma perda de 0,001%. O teste apresentou-se conforme o valor estabelecido pela Farmacopeia Brasileira, pois a quantidade de massa perdida foi menor que 1,5%.

4.3 Dureza

No teste de dureza todos os comprimidos do fármaco A e B apresentaram resistência adequada a uma força acima de 3 Kgf, que corresponde à força mínima aceitável para que ocorra a ruptura dos comprimidos segundo a Farmacopeia Brasileira (2010).

Tabela 2: Valores obtidos no teste de Dureza.

PRODUTO	A	B
Comprimido 1	09	08
Comprimido 2	15	08
Comprimido 3	15	07
Comprimido 4	15	07
Comprimido 5	15	07
Comprimido 6	09	15
Comprimido 7	15	07
Comprimido 8	15	07
Comprimido 9	15	07
Comprimido 10	15	06
	13,8	7,9

Fonte: Próprio autor (2020)

4.4 Uniformidade de dose

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), os resultados mostrados na tabela estão de acordo com as especificações estabelecidas, onde determina que o teor de ativo no comprimido é entre $\pm 5\%$ permitidos de variação.

Foi analisado a quantidade de ativo em cada comprimido, através do teste de Uniformidade de doses unitárias e demonstrou se a quantidade sendo uniforme em todos os comprimidos avaliados. Após fazer a leitura da absorvância fez-se o cálculo para a obtenção da concentração do padrão:

$$C = m/v \rightarrow C = 5mg/25mL \rightarrow C = 0,2mg/mL$$

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010):

C = concentração;

m = massa;

v = volume.

Então usou-se a seguinte formula para encontrar o valor de épsilon:

$$Abs = \mathcal{E} \times C \times l \rightarrow 0,654 = \mathcal{E} \times 0,2 \times 1 \rightarrow \mathcal{E} = 0,654 / 0,2 \rightarrow \mathcal{E} = 3,27$$

Conforme a Farmacopeia Brasileira (2010): Abs = absorvância; \mathcal{E} = absorvidade; C = concentração; l = caminho óptico.

Para encontrar a quantidade individual estimada (xi) fez-se o seguinte cálculo para os dez comprimidos da Amostra "A" utilizando a seguinte equação:

$$xi = pi \times A/P \rightarrow A = xi \times 100 / 0,181 \rightarrow xi = 552,4$$

Comprimido 1:

$$x = 0,181 \times 552,4 \rightarrow x = 99,98\%$$

Comprimido 2:

$$x = 0,182 \times 552,4 \rightarrow x = 100,5\%$$

Comprimido 3:

$$x = 0,182 \times 552,4 \rightarrow x = 100,5\%$$

Comprimido 4:

$$x = 0,183 \times 552,4 \rightarrow x = 101,0\%$$

Comprimido 5:

$$x = 0,181 \times 552,4 \rightarrow x = 99,98\%$$

Comprimido 6:

$$x = 0,183 \times 552,4 \rightarrow x = 101,0\%$$

Comprimido 7:

$$x = 0,182 \times 552,4 \rightarrow x = 100,5\%$$

Comprimido 8:

$$x = 0,182 \times 552,4 \rightarrow x = 100,5\%$$

Comprimido 9:

$$x = 0,182 \times 552,4 \rightarrow x = 100,5\%$$

Comprimido 10:

$$x = 0,182 \times 552,4 \rightarrow x = 100,5\%$$

p_i = PESO DO COMPRIMIDO

A = TEOR MÉDIO DOS COMPRIMIDOS

P = PESO MÉDIO

Fez-se o mesmo cálculo para os dez comprimidos da Amostra “B”, seguindo o modelo abaixo:

$$x_i = p_i \times A/P \rightarrow x_i = p_i \times 100 / 0,159 \rightarrow x_i = 628,9$$

Comprimido 1:

$$x = 0,160 \times 628,9 \rightarrow x = 100,6\%$$

Comprimido 2:

$$x = 0,161 \times 628,9 \rightarrow x = 101,2\%$$

Comprimido 3:

$$x = 0,159 \times 628,9 \rightarrow x = 99,9\%$$

Comprimido 4:

$$x = 0,158 \times 628,9 \rightarrow x = 99,3\%$$

Comprimido 5:

$$x = 0,157 \times 628,9 \rightarrow x = 98,7\%$$

Comprimido 6:

$$x = 0,161 \times 628,9 \rightarrow x = 101,2\%$$

Comprimido 7:

$$x = 0,160 \times 628,9 \rightarrow x = 100,6\%$$

Comprimido 8:

$$x = 0,160 \times 628,9 \rightarrow x = 100,6\%$$

Comprimido 9:

$$x = 0,158 \times 628,9 \rightarrow x = 99,3\%$$

Comprimido 10:

$$x = 0,158 \times 628,9 \rightarrow x = 99,3\%$$

p_i = PESO DO COMPRIMIDO

A = TEOR MÉDIO DOS COMPRIMIDOS

P = PESO MÉDIO

Tabela 3: Uniformidade de dose dos comprimidos.

COMPRIMIDO	AMOSTRA A		AMOSTRA B	
	PESO (mg)	TEOR (%)	PESO (mg)	TEOR (%)
1	0,181	99,98	0,160	100,6
2	0,182	100,5	0,161	101,2
3	0,182	100,5	0,159	99,9
4	0,183	101,0	0,158	99,3
5	0,181	99,98	0,157	98,7
6	0,183	101,0	0,161	101,2
7	0,182	100,5	0,160	100,6
8	0,182	100,5	0,160	100,6
9	0,182	100,5	0,158	99,3
10	0,181	99,98	0,158	99,3

Fonte: Próprio autor (2020)

Cálculo para o Valor de Aceitação (VA) constante da Farmacopéia Brasileira (2010).

A média das porcentagens (\bar{X}) = 100,4% desvio padrão = 0,358

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

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

$VA = 100,4 - 100,4 + 2,4 \cdot 0,358$

$VA = 0,0 + 0,86$

$VA = 0,86$

B média das porcentagens (\bar{X}) = 100,07% desvio padrão = 0,841

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

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

$$VA = 100,07 - 100,07 + 2,4 \cdot 0,841$$

$$VA = 0,0 + 2,01$$

$$VA = 2,01$$

O *Valor de Aceitação (VA)* calculado para as 10 comprimidos iniciais testados não é maior que $L1$ ($L1 = 15$). Como os *Valor de Aceitação* para os dois grupos de comprimidos estão abaixo de 15, os comprimidos A e B cumprem o teste.

4.5 Desintegração

No ensaio de desintegração os comprimidos A foram desintegrados em um tempo de 40 segundos; e os comprimidos B em 30 segundos. As duas amostras testadas no ensaio de desintegração foram aprovadas, pois conforme a Farmacopeia Brasileira (2010) o tempo máximo de desintegração de comprimidos não revestidos é 30 minutos.

Tabela 4: Desintegração de comprimidos.

A	B
40 segundos	30 segundos

Fonte: Próprio autor (2020)

4.6 Dissolução

Conforme Farmacopeia brasileira (2019), As amostras foram aprovadas pois o comprimido atingiu a liberação mínima de ativo que é 80% ao tempo de 30 minutos.

Foi verificado após o doseamento, a liberação de 4,84 mg (96,8%) do fármaco A e 4,92 mg (98,4%) para o fármaco B após 30 minutos, os cálculos foram apresentados a seguir:

$$C = m/v \rightarrow C = 5mg/500mL \rightarrow C = 0,01mg/mL$$

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010):

C = concentração;

m = massa;

v = volume.

Então usou-se a seguinte fórmula para encontrar o valor de ϵ :

$$Abs = \epsilon \times C \times l \rightarrow 0,124 = \epsilon \times 0,01 \times 1 \rightarrow \epsilon = 0,124/0,01 \rightarrow \epsilon = 12,4$$

Conforme a Farmacopeia Brasileira (2010): Abs = absorvância; ϵ = absorvidade; C = concentração; l = caminho óptico.

Para encontrar a massa de ativo liberada fez-se o seguinte cálculo para Amostra “A” utilizando a seguinte equação:

$$Aa = \epsilon \times Ca \times l \rightarrow 0,120 = 12,4 \times Ca \times 1 \rightarrow Ca = 0,120/12,4 \rightarrow Ca = 9,677 \times 10^{-3}$$

$$Ma = Ca \times V = 9,677 \times 10^{-3} \times 500 = 4,84 \text{ mg}$$

Para calcular o Teor da Amostra “A” foi utilizado a seguinte equação:

$$5 \text{ mg} - 100\%$$

$$4,84 - x$$

$$X = 96,8\%$$

Para encontrar a massa de ativo liberada fez-se o seguinte cálculo para os Amostra “B” utilizando a seguinte equação:

$$Aa = \epsilon \times Ca \times l \rightarrow 0,122 = 12,4 \times Ca \times 1 \rightarrow \epsilon = 0,122/12,4 \rightarrow \epsilon = 9,838 \times 10^{-3}$$

$$Ma = Ca \times V = 9,838 \times 10^{-3} \times 500 = 4,92 \text{ mg}$$

Para calcular o Teor da Amostra “B” foi utilizado a seguinte equação:

$$5 \text{ mg} - 100\%$$

$$4,92 - x$$

$$X = 98,4\%$$

Tabela 5: Dissolução das amostras A e B.

DISSOLUÇÃO	
Amostra A Teor (%)	Amostra B Teor (%)
96,8	98,4

Fonte: Próprio autor (2020)

5 CONCLUSÃO

Conclui-se que o controle de qualidade é importante e indispensável na indústria farmacêutica para que o medicamento seja eficaz e seguro para o paciente. De acordo com os resultados obtidos nos testes empregados para avaliar a equivalência farmacêutica, pôde-se verificar que tanto os comprimidos da Amostra “A” e Amostra “B” encontraram-se dentro das especificações fornecidas pelas Farmacopeias consultadas. Isso indica que o medicamento “A” quanto o “B” são seguros para a comercialização e uso do paciente.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. Brasília. v. 1 métodos gerais. 6. ed. Brasília. 2019.

BRASIL. **Lei 9 787/1999**. Disponível em: <www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/leis/9787.htm>. Acessado em: 07 nov. 2020.

BRASIL. Lei 6 360/1976. Disponível em: <www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/leis/9787.htm>. Acessado em: 12 nov. 2020.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos genéricos**. 2002. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Medicamentos+genericos/Medicamento+Generico>> Acesso em: 22 jun. 2013.

STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO, F. S.; VILANOVA, C. M. Equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. *Infarma*, v. 16, n. 9-10, p. 51-56, set/out. 2004.

STORPIRTIS, S.; BUENO, M. M. A vigilância sanitária e a política nacional de medicamentos no Brasil: medicamentos genéricos, similares e novos. Em: Storpiartis S, Mori ALPM, Yochiy A, Ribeiro E, Porta V. *Farmácia clínica e atenção farmacêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. Pp. 25–36