



AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE GLIBENCLAMIDA: MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA, GENÉRICO E SIMILAR

Bruna Fioravante Di Serio¹
Juliana Yzze Fanalli Xavier¹
Suellen Iara Guirra Rosa²

RESUMO

Introdução: Os comprimidos são formas farmacêuticas sólidas, administradas por via oral, que constituem mais de 80% das formulações presentes no mercado, devido a sua melhor estabilidade, facilidade de produção em larga escala, administração e adesão ao tratamento. A Legislação Brasileira estabelece que para um medicamento ser registrado como similar ou genérico é necessário comprovar a equivalência farmacêutica em relação ao medicamento de referência indicado pela ANVISA por meio dos testes de controle de qualidade, os quais garantem que um medicamento seja aprovado com qualidade satisfatória. **Objetivo:** avaliar os comprimidos referência, genérico e similar de glibenclamida por meio de testes de controle de qualidade, comparando os resultados entre si e relacionar os possíveis impactos clínicos no paciente frente a alterações no controle de qualidade de medicamentos. **Metodologia:** foram realizados os testes de peso médio, friabilidade e desintegração, segundo a Farmacopeia Brasileira VI Edição, em comprimidos não revestidos de Glibenclamida 5mg referência (Sanofi), genérico (Neoquímica) e similar (Neoquímica) e os resultados obtidos foram comparados com o que preconiza a literatura científica. **Resultados:** Os dados referentes ao peso médio: Daonil (Sanofi) - 0,1590g, Glibenclamida (Neoquímica) – 0,1003g e o Glionil (Neoquímica) – 0,0997g; Para friabilidade: Daonil (Sanofi) valor 0,54%, Glibenclamida (Neoquímica) valor 0,49% e o Glionil (Neoquímica) 0,28 %. Os testes desintegração apresentaram os seguintes tempos: Daonil (Sanofi) - 35 segundos, Glibenclamida (Neoquímica) - 29 segundos e o Glionil (Neoquímica) - 33 segundos. **Conclusão:** Os testes aos quais os comprimidos de glibenclamida foram submetidos, apresentaram resultados dentro dos parâmetros estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira.

Palavras-chave: Glibenclamida, controle de qualidade, medicamento, fármaco

¹Alunos (as) do curso de Farmácia no UNIVAG – Centro Universitário de Várzea Grande.

²Professor (a) do curso de Farmácia do UNIVAG – Centro Universitário de Várzea Grande.

1 INTRODUÇÃO

Os comprimidos são formas farmacêuticas sólidas, administradas por via oral, que constituem mais de 80% das formulações presentes no mercado, devido à sua melhor estabilidade, facilidade de produção em larga escala, administração e adesão ao tratamento (SOUZA; MATSUTANI, 2016). Essas formas farmacêuticas podem variar de tamanho, forma, peso, dureza, espessura, desintegração e características de solução, entre outros aspectos, dependendo do seu uso pretendido e do método de fabricação. Sendo assim, para garantir a conformidade e garantia de qualidade, é importante a realização de testes do produto terminado, os quais são importantes para verificar a dose exata do fármaco na forma farmacêutica e conferir se a embalagem garante a estabilidade do medicamento, garantindo a eficácia e o tratamento do paciente (Krauser e col. 2020, PINTO e col. 2015, MACHADO e col. 2021,).

O controle de qualidade faz parte das Boas Práticas de Fabricação e assegura a qualidade de um medicamento antes de ser liberado para o mercado. Com isso, as farmacopeias apresentam testes e equipamentos padrões, junto a características básicas que devem ser seguidos para manter o controle de qualidade do medicamento. Nesse sentido, o *diabetes mellitus* afeta aproximadamente 3% da população mundial e está entre as doenças mais comuns no Brasil, o 5º país em incidência de diabetes no mundo, em 2021, com 16,8 milhões de doentes adultos (20 a 79 anos) e aproximadamente 7,6% da população brasileira, tendo, assim, uma grande dispensação de medicamentos para seu tratamento (MOISÉS, R. 2006; Guariguata L. et al, 2014; ABUBAKAR, I. I et al., 2015; CORIDIOLA, J. 2016; BRASIL, 2019; SBD, 2019). Com isso, a alta prevalência de *diabetes mellitus* e suas complicações demonstram a necessidade de investimentos na sua prevenção, no controle da doença e nos cuidados longitudinais (ISER, B. et al., 2015; FLOR, L. et al., 2017).

Desse modo, entre os antidiabéticos mais utilizados, destaca-se a Glibenclamida, um medicamento hipoglicemiante de segunda geração, administrada na forma de comprimido, por via oral, para o tratamento do *diabetes mellitus* tipo 2. Esse medicamento pertence à classe das Sulfoniluréias e seu mecanismo de ação está relacionado com o aumento da secreção da insulina, pois atuam sobre as células beta do pâncreas, o que normaliza o metabolismo dos carboidratos. Esse fármaco é disponibilizado pelo Programa da Farmácia Popular Brasileira, acessível aos

pacientes diabéticos que recorrem ao Sistema Único de Saúde. Assim, o registro desse medicamento Genérico, em 2001, impactou em 35% de economia para o consumidor ao comparar seu valor com o medicamento referência (BRASIL, 2001, RANG & DALE, 2016).

Assim, medicamentos podem ter três classificações: referência, similares e genéricos. Em 2003, a RDC nº 134 estabeleceu critérios para a adequação dos medicamentos similares já comercializados no Brasil, de modo que as empresas precisaram apresentar estudos que comprovassem a equivalência terapêutica entre o medicamento similar registrado e o seu respectivo medicamento de referência. Com isso, o medicamento genérico e similar equivalente são intercambiáveis com o inovador, quando expirado seu período de proteção da patente. Essa intercambialidade é reconhecida por meio da realização de testes de bioequivalência, realizados por laboratórios credenciados pela ANVISA. Os genéricos devem apresentar o mesmo fármaco, mesma quantidade e forma farmacêutica do medicamento referência, sendo, assim, um equivalente farmacêutico do medicamento inovador. Enquanto o similar equivalente se diferencia somente no tamanho do produto, embalagem, rotulagem e excipientes (BRASIL, 1999; MESSA, RV. et al., 2014; MEDEIROS, E. et al., 2019).

Dessa maneira, o controle de qualidade é uma parte importante das Boas Práticas de Fabricação (BPF) e deve garantir que um medicamento seja aprovado somente quando seus parâmetros de qualidade estiverem de acordo com o previsto nas Farmacopeias. Com isso, é imprescindível a realização de testes de controle de qualidade físico-químicos dos comprimidos de glibenclamida em diferentes especialidades farmacêuticas para verificar se as amostras analisadas estão de acordo com a Farmacopeia Brasileira para garantir o efeito farmacológico esperado (BRASIL, 2001).

Portanto, o presente trabalho tem como objetivo avaliar diferentes lotes dos comprimidos referência, genérico e similar de glibenclamida por meio de testes de controle de qualidade, comparando os resultados entre si e relacionar os possíveis impactos clínicos no paciente frente a alterações no controle de qualidade de medicamentos.

2 METODOLOGIA

2.1. AMOSTRAS

Comprimidos não revestidos contendo 5 mg de glibenclamida foram adquiridos na Drogaria Pague Menos, em Várzea Grande, em Mato Grosso. Para a realização dos testes de controle de qualidade, as amostras foram divididas em três grupos de 78 comprimidos cada, como representa o quadro 1. Todos os ensaios foram realizados em triplicata no laboratório de Controle de Qualidade do Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG).

Quadro 1: grupos dos medicamentos referência (Sanofi), genérico (Neoquímica) e similar (Neoquímica) usados para os testes de controle de qualidade no laboratório da UNIVAG.

MEDICAMENTO	LABORATÓRIO	LOTES
REFERÊNCIA: DAONIL	SANOFI	ARA06380 e ARA06380
GENÉRICO: GLIBENCLAMIDA	NEOQUÍMICA	B20L0198, B21A1590 e B21E2248
SIMILAR: GLIONIL	NEOQUÍMICA	B20L1049 e B20L1047

Fonte: os autores

Com isso, foi realizada a separação das amostras, retirando-as de suas embalagens primária e secundária para acondicioná-las em um béquer. Cada béquer foi identificado com “referência”, “genérico” e “similar”

2.2. CONTROLE DE QUALIDADE DOS COMPRIMIDOS DE GLIBENCLAMIDA

2.2.1 DETERMINAÇÃO DO PESO MÉDIO

Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos de cada especialidade farmacêutica, em triplicata, em balança analítica (Astral Científica) para serem calculados os pesos médios e desvio padrão, tolerando-se não mais que duas unidades fora dos limites especificados. Para comprimidos com peso médio entre 80 e 250 mg, a variação de peso permitido é +/- 7,5 % em relação ao peso médio. Entretanto, nenhuma amostra deve conter peso unitário acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas pela Farmacopeia Brasileira, 6ª Edição (DE OLIVEIRA ALVES, 2017; BRASIL, 2019)

2.2.2 DETERMINAÇÃO DA FRIABILIDADE

O teste de friabilidade foi realizado com 20 comprimidos de cada especialidade farmacêutica, pesados previamente, e submetidos ao friabilômetro, o qual gira em torno de seu eixo a uma velocidade de (25 ± 1) rotações por minuto. Com 100 rotações efetuadas, ou seja, 4 minutos, os comprimidos foram retirados do equipamento e pesados novamente, após remover qualquer resíduo de pó dos comprimidos. Nenhum comprimido, ao final do teste, pode apresentar-se quebrado, lascado, rachado ou partido, sendo esta avaliação realizada visualmente. Assim, a friabilidade foi calculada pela diferença entre o peso inicial e o peso final dos comprimidos, o que é medido em função da porcentagem de pó perdido. Foram considerados aprovados no teste amostras com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso (BRASIL, 2019).

2.2.3 TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

Para a realização desse teste, foram avaliados 6 comprimidos de cada especialidade farmacêutica, em triplicata, em um desintegrador (Mod. 301-AC) com 800 ml de água como líquido de imersão, mantida pelo termostato a $37 \pm 1^\circ\text{C}$, conforme a Farmacopeia Brasileira. Esses comprimidos foram distribuídos em tubos transparentes contidos em uma cesta do equipamento, com seus discos em cada tubo para garantir que os comprimidos permanecessem retidos do fundo da cesta. Assim, a cesta com as respectivas amostras foi ajustada no suporte do aparelho e submetida a movimentos verticais, até a completa desintegração dos comprimidos ou no máximo 30 minutos cada. Ao final do teste, nenhum resíduo das unidades testadas deve permanecer na tela metálica do aparelho de desintegração (BRASIL, 2019).

2.3. IMPACTOS CLÍNICOS NOS PACIENTES

Para avaliar os possíveis impactos clínicos nos pacientes, frente a alterações no controle de qualidade dos medicamentos, foi realizado um levantamento de estudos científicos em artigos relacionados ao controle de qualidade de comprimidos, o qual é o tema central desse trabalho. Para isso, foram utilizadas as plataformas Google Acadêmico e Scielo e como estratégia de busca, foram pesquisados, principalmente, os seguintes termos: controle de qualidade, comprimidos, glibenclamida, peso médio, friabilidade, desintegração, fármacos e paciente.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesse estudo, foi analisada a qualidade dos medicamentos de Glibenclamida de 5 mg referência (Sanofi), genérico (Neoquímica) e similar intercambiável (Neoquímica). As três especialidades farmacêuticas foram submetidas a testes de peso médio, friabilidade e desintegração dos comprimidos, e todas apresentaram resultados dentro dos parâmetros estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira, 6ª Edição (BRASIL, 2019, ABEBE, S. et al 2020).

De acordo com a RDC N° 301 de 21 de agosto de 2019, o controle de qualidade é a execução de testes relevantes e necessários, que garantem a segurança e eficácia do produto. Para que estes testes sejam liberados para comercialização ou distribuição, a sua qualidade deve ser considerada satisfatória (BRASIL, 2019).

O teste de avaliação de peso analisa a uniformidade de peso entre as unidades de um mesmo lote e comprova se a quantidade do princípio ativo declarado pelo laboratório está dentro do limite de variação aceitável, determinado pela Farmacopeia Brasileira (COSTA, V. et al., 2017). Com isso, o teste do peso médio foi realizado em triplicata com os comprimidos Daonil (Sanofi), Glibenclamida (Neoquímica) e Glionil (Neoquímica), e seus resultados estão apresentados pela média dos valores encontrados, sua variação permitida e o seu desvio padrão na tabela 1.

Tabela 1: resultado da determinação do peso médio dos comprimidos de glibenclamida (n=20), realizado em triplicata.

AMOSTRA	PM (g)	+7,5%	-7,5%	Maior peso	Menor peso	Desvio padrão	Conclusão*
REFERÊNCIA	0,1590	0,1711	0,1472	0,1644	0,1512	0,001952	Aprovado
GENÉRICO	0,1003	0,1068	0,0914	0,1017	0,0948	0,001025	Aprovado
SIMILAR	0,0997	0,1082	0,0931	0,1034	0,0983	0,000733	Aprovado

PM = peso médio. (*) = Valor aceito segundo a Farmacopeia Brasileira, VI ed. Varia de +/- 7,5 % em glibenclamida.

Desse modo, entre os comprimidos avaliados, observou-se que os maiores pesos encontrados dos comprimidos referência (Sanofi), genérico (Neoquímica) e similar (Neoquímica), foram, respectivamente, de 0,1644g, 0,1017g e 0,1034g, enquanto os menores pesos obtidos, na mesma ordem, foram de 0,1512g, 0,0948g e 0,0983g, desse modo, todos encontram-se na faixa que corresponde aos comprimidos

com peso de 80 a 250 mg com limite de variação de $\pm 7,5\%$ de acordo com a Farmacopeia Brasileira, 6ª Edição (BRASIL, 2019, PEREIRA, et.al. 2020).

Já o teste de friabilidade, segundo a Farmacopeia Brasileira, é aplicado somente aos comprimidos não revestidos e são aceitáveis os que tiverem perda menor que 1,5% do seu peso, sendo que os lascados não são considerados (BRASIL, 2019). Assim, os comprimidos de Glibenclamida foram submetidos ao friabilômetro e seus resultados estão expressos na tabela 2.

Tabela 2: Resultados do teste de friabilidade de comprimidos de Glibenclamida (n=20) realizado em triplicata.

AMOSTRA	Peso inicial(g)	Peso final(g)	Perda (g)	Perda (%)	Conclusão*
REFERÊNCIA	3,1805	3,1631	0,0174	0,54	Aprovado
GENÉRICO	2,0061	1,9962	0,0099	0,49	Aprovado
SIMILAR	1,9956	1,9899	0,0057	0,28	Aprovado

(*) = Valor aceito segundo a Farmacopeia Brasileira, VI ed. < 1,5%.

Para reconhecer se houve perda de massa dos comprimidos, estes foram pesados antes e depois de submetê-los aos testes e, conforme descrito na Tabela 2, os comprimidos referência obtiveram uma perda de 0,54% dos seus constituintes, enquanto o genérico apresentou uma perda de 0,49% e o similar de 0,28%. Dessa forma, nenhum dos comprimidos avaliados ao final do teste ficou rachado ou partido, porém, dois comprimidos (Referência) foram descartados dos testes, pois quebraram ao serem retirados do blister, o que pode ocasionar perda de partículas e prejudicar o tratamento. Portanto, nenhum apresentou uma perda de 1,5%, limite estabelecido pela Farmacopeia Brasileira, 6ª Edição. Nesse contexto, a alta friabilidade pode ocasionar a perda do princípio ativo, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento com um mal aspecto provocado por quebras e rachaduras, o que impede a continuidade do tratamento do paciente (PEIXOTO, M., 2005; BRASIL, 2019).

No teste de desintegração, é avaliado o tempo necessário para os comprimidos se desintegrarem totalmente. Esse teste busca reproduzir, *in vitro*, a liberação do princípio ativo dos comprimidos que ocorre no meio gastrointestinal e

precisa desintegrar-se em pequenas partículas, aumentando a superfície de contato com o meio e facilitando sua absorção pelo organismo, o que está diretamente ligado à biodisponibilidade e ação terapêutica do fármaco. (PEREIRA, et. al. 2020).

Nesse sentido, os intervalos de tempo de desintegração necessário para os comprimidos Referência, Genérico e Similar de Glibenclamida foram de, respectivamente, 35 segundos, 29 segundos e 33 segundos conforme apresentado na Tabela 3. Desta forma, permaneceram dentro do intervalo de 30 minutos, de acordo com o preconizado na Farmacopeia Brasileira, 6ª edição.

Tabela 3: Resultado do teste de desintegração de comprimidos de glibenclamida (n=6) realizado em triplicata.

AMOSTRA	Tempo de desintegração	Conclusão*
REFERÊNCIA	35s	Aprovado
GENÉRICO	29s	Aprovado
SIMILAR	33s	Aprovado

S = segundos. (*) = Valor aceito segundo a Farmacopeia Brasileira, VI ed. < 30 minutos.

Considerando que a absorção do fármaco no organismo ocorre após a solubilização, o processo de desintegração do comprimido é uma etapa importante para sua biodisponibilidade. Com o limite máximo de tempo de 30 minutos para os comprimidos não revestidos se desintegrarem, notou-se que todas as amostras analisadas se desintegraram dentro desse limite (AULTON, M., 2006; BRASIL, 2019). Entretanto, um medicamento com um tempo de desintegração rápido não significa que vai estar biologicamente disponível. Se o tempo de desintegração for elevado, significa que o fármaco está muito comprimido e pode levar a uma eliminação do comprimido ainda na sua forma inicial, prejudicando a sua ação terapêutica (LARIBA,L. 2017; PEREIRA et al., 2020).

A baixa qualidade medicamentos pode resultar na falha do tratamento, o que justifica a necessidade de avaliação contínua da eficácia de medicamentos que circulam no mercado tendo principal importância com a terapêutica usada no tratamento de doenças crônicas, como a diabetes, para a qual a terapia diária de longo

prazo é obrigatório. De acordo com JOHNSTON e HOLT (2014), a qualidade de medicamentos não apresenta somente caráter comercial, mas também legal, ético e moral, pois quando há falhas no cumprimento de especificações de qualidade consideradas imprescindíveis pode haver implicações, como a falta de resposta clínica, e, conseqüentemente a perda de confiança no sistema de saúde e na autoridade regulatória. (ABEBE; KETEMA e KASSAHUN, 2020).

Portanto, de acordo com todos os resultados obtidos com os comprimidos testados de glibenclamida, não houve diferença significativa entre os medicamentos de referência, genérico e similar e todos apresentaram valores aceitáveis para a legislação brasileira, o que também corrobora com os estudos realizados por Magalhães e col. (2021), os quais resultaram em valores semelhantes com relação aos comprimidos de Glibenclamida de Referência e Similar, que apresentaram, respectivamente, o peso médio de 0,159g e 0,100g, friabilidade 0,37% e 0,59%, e tempo de desintegração de 34 segundos e 57 segundos.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse estudo, foi possível avaliar a qualidade dos comprimidos de Glibenclamida, por meio dos testes de peso médio, friabilidade e desintegração do fármaco. Com isso, os resultados de todas as amostras analisadas foram semelhantes ao produto de referência e, desse modo, todos os lotes se encontraram dentro do padrão estabelecido pela Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, com exceção de dois comprimidos do medicamento referência que quebraram ao serem retirados do blister, o que pode ocasionar perda de partículas e prejudicar o tratamento.

Assim, a pesquisa realizada demonstra a importância dos testes de controle de qualidade, pois garantem a eficácia e a segurança dos medicamentos e é ideal para os comprimidos apresentarem os parâmetros determinados pelas literaturas para a garantia de melhores resultados na saúde e qualidade de vida do paciente. Portanto, esse estudo garante que os medicamentos genéricos e similares analisados podem ser usados intercambiavelmente na prática clínica.

5. REFERÊNCIAS

- ABEBE, Simachew; KETEMA, Gebremariam; KASSAHUN, Haile. **In vitro Comparative Quality Assessment of Different Brands of Furosemide Tablets Marketed in Northwest Ethiopia**. Drug Design, Development and Therapy, v. 14, p. 5119, 2020.
- ABUBAKAR, I. I.; TILLMANN, Taavi; BANERJEE, Amitava. **Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013**. *Lancet*, v. 385, n. 9963, p. 117-171, 2015.
- ANVISA. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 134, 2003** Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. Diário oficial da união. Brasília, DF, 2003.
- AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2ª. ed. São Paulo: Artmed.; 2006
- BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, **Resolução - RDC Nº 134, de 29 de maio de 2003**. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. . Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2003. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_134_2003_COMP.pdf/9e10dede-c5fa-4069-9b5e-8d6d000bed31 Acesso em: 05 set. 2021.
- BRASIL, Conselho Federal de Farmácia, **Resolução nº 301, de 21 de agosto de 2019**. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 21 ago. 2019. <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-301-de-21-de-agosto-de-2019-211914064>. Acesso em: 05 set. 2021
- BRASIL, Conselho Federal de Farmácia, **Resolução Nº 357 de 20 de abril de 2001**. Aprova o regulamento técnico das Boas Práticas de Farmácia. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2001. Disponível em: https://www.cff.org.br/userfiles/22%20-%20BRASIL_%20CONSELHO%20FEDERAL%20DE%20FARM%C3%81CIA%2001%20Resolucao_357_2001_CFF.pdf, acesso em: 05 set. 2021.
- BRASIL. Coordenação de estudos legislativos. **Lei nº 9.787, de fevereiro de 1999**. Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Coleção de Leis da República Federativa do Brasil, Brasília, DF. 1999 fev. 10. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/leis/9787.pdf>. Acesso em: 05 set. 2021.
- BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. vol. 1. 6ed ed. Brasília, 2019.
- BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**, Insumos Farmacêuticos e Especialidades. vol. 2. 6ed ed. Brasília, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde aprova genérico para tratamento de gota e diabetes**. Brasília, 2001b. Disponível em:

<<https://economia.estadao.com.br/noticias/geral,anvisa-aprova-genericos-para-gota-e-diabete,20010828p14576>> Acesso em: 31 out. 2021

CORIDIOLA, J. F. F. PELEGRINI, D. D. **Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona similar em relação ao de referência.** SaBios: Revista de Saúde e Biologia, v.11, n.1, p.48-57, 2016

COSTA, Victor Antônio Murgos; GOMES, Willian Pereira. **Determinação do Peso Médio e doseamento de medicamentos de referência, genéricos e similares** contendo ácido acetilsalicílico (AAS). Revista Conexão Eletrônica, Três Lagoas, v. 14, n. 1, p. 101-111, 2017.

DE OLIVEIRA ALVES, Juliana et al. **Avaliação da qualidade de medicamentos contendo clortalidona.** O Mundo da Saúde, v. 41, n. 03, p. 285-297, 2017.

FLOR, Luisa Sorio; CAMPOS, Monica Rodrigues. **Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira:** evidências de um inquérito de base populacional. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 20, p. 16-29, 2017.

GUARIGUATA, Leonor et al. **Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035.** Diabetes research and clinical practice, v. 103, n. 2, p. 137-149, 2014.

ISER, Betine Pinto Moehlecke et al. **Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil:** resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 24, p. 305-314, 2015.

JOHNSTON, Atholl; HOLT, David W. **Substandard drugs:** a potential crisis for public health. British journal of clinical pharmacology, v. 78, n. 2, p. 218-243, 2014

Krauser, D. C. et. al. **Avaliação da Qualidade de Comprimidos Dispensados em uma Farmácia Pública do Noroeste do Rio Grande do Sul.** Ver. Contexto & Saúde. vol. 20, n. 38. 2020. Disponível em: <https://www.revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/article/view/9352>
Acesso em: 05 set. 2021

LARIBA L. **Pharmaceutical equivalence studies on some locally manufactured brands of paracetamol sold in Kumasi 2017.**

Machado, M.G. M.; Maior, J.F.A. S.; Ruaro, T. C.; al., E. **Farmacotécnica e Tecnologia de Medicamentos Líquidos e Semissólidos.** 2021. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786556901985/>. Acesso em: 05 set. 2021

MAGALHÃES, R. D. C. at. al. **Controle físico químico do medicamento referência e similar da glibenclamida.** Brazilian Journal of Health, v.4, n.4, Curitiba, 2021. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/33688/pdf> Acesso em: 16 out. 2021.

MEDEIROS, Edson Ferreira Chaves; DA MOTA, Lucas Vargas; ALVIM, Haline Gerica de Oliveira. **Medicamentos de referência, genérico e similar:** avaliação da

qualidade dos comprimidos de captopril e enalapril. Revista de Divulgação Científica Sena Aires, v. 8, n. 1, p. 49-61, 2019.

MESSA RV, et. al. **Avaliação da qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida: medicamentos de referência, genérico e similar comercializados na cidade de Dourados - MS.** Interbio.2014; 8(1): 72-8.

MOISÉS, R.P. **Tecnologia de produção de comprimidos.** Fármacos & Medicamentos. São Paulo, v. 7, n. 38, p. 38-46, 2006.

PEREIRA, G. C. et al. **Avaliação da qualidade dos comprimidos de ibuprofeno vendidos irregularmente no centro de Manaus em comparação aos medicamentos comercializados em drogarias.** Brazilian Journal of Technology, v. 3, n. 4, p. 160-168, 2020. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJT/article/view/21383/17077>. Acesso em: 05 set. 2021

PEIXOTO, Maíra Moreira et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. **Infarma**, v. 16, n. 13-14, p. 69-73, 2005.

PINTO, T.D.J. A.; KANEKO, T. M.; PINTO, A. F. **Controle Biológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos:** Editora Manole, 2015. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520450062/>. Acesso em: 2021 set. 05.

RANG H. P.; DALE M. M. **Farmacologia**, 8ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016

SBD - **Sociedade Brasileira de Diabetes.** Diretrizes da **Sociedade Brasileira de Diabetes:** 2019-2020. São Paulo: Clannad; 2017. SEABRA, A.L.R.

SOUZA.E.B.; MATSUTANI.G.C. **Estudo comparativo entre comprimidos teste de Ácido Acetilsalicílico 500 mg com o medicamento referência Aspirina® 500 mg.** Revista Científica UMC Mogi das Cruzes, v. 1, n. 1, agosto 2016.