
AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS CÁPSULAS DE PIROXICAM ELABORADOS POR DIFERENTES SETORES DE PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS

Quality Evaluation of Piroxicam Capsules Prepared by Different Sectors of Medicine Production

Simone Madalena Schaurich¹

Liana Johann²

Juliana Assmann³

Luísa Scheer Ely Martines⁴

Marinês Pérsigo Morais Rigo⁵

RESUMO

A indústria farmacêutica é caracterizada como um estabelecimento responsável pela pesquisa, desenvolvimento, produção e comercialização de medicamentos; sendo estes medicamentos de referência, genéricos e similares. Já a farmácia de manipulação é responsável por manipular fórmulas oficinais que atende a uma prescrição, onde está estabelecida a sua composição, forma farmacêutica e posologia. Visando garantir a qualidade do produto, ambas devem seguir as normas descritas nas Resolução da Diretoria Colegiada 301/2019 e a Resolução da Diretoria Colegiada 67/2007, bem como as Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos que se aplica para a indústria e as Boas Práticas de Manipulação (BPM) que se aplica para as farmácias magistrais. Sendo assim, o objetivo da pesquisa é analisar a qualidade das cápsulas de piroxicam 20 mg genéricas, similares e manipuladas oriundas das farmácias comerciais e de manipulação do município de Lajeado-RS. A análise de controle de qualidade aplicada foram peso médio, desintegração e características organolépticas seguindo métodos descritos na Farmacopéia Brasileira, comparando também com o medicamento de referência. Nota-se que os resultados obtidos foram satisfatórios em relação aos parâmetros definidos pela Farmacopéia, sinalizando que os medicamentos genéricos e similares seguem as BPF. Ao comparar os resultados com o medicamento padrão nota-se que há diferenças. Essas diferenças impactam na biodisponibilidade do fármaco, conseqüentemente na intercambialidade entre eles. Os resultados encontrados para medicamento manipulado também estão em conformidade, porém nem todas as farmácias seguem corretamente as BPM visto que há falhas relacionadas ao acondicionamento e rotulagem.

Palavras-chave: Medicamento Referência, Medicamento Genérico, Medicamento Similar, Medicamento Manipulado, Controle de qualidade.

ABSTRACT

The pharmaceutical industry is characterized as an establishment responsible for the research, development, production and commercialization of medicines; these ones can be reference, generic and similar medicine. On the other hand, the manipulation pharmacy is responsible for manipulating officinal formulations that meet a prescription where is established the composition, pharmaceutical form and dosage. In order to ensure the quality of the product, both must follow the standards described in the Director's Collegiate Resolution 301/2019 and the Director's Collegiate Resolution 67/2007, as well as the Good Manufacturing Practices (GMP) of medicine that applies to industry and the Good Handing Practices (GHP) that is applied to magisterial pharmacies. According to this, the aim of the research is to analyse the quality of generic, similar and manipulated 20 mg piroxicam capsules from commercial and manipulation pharmacies in

¹ Discente do Curso de Farmácia, UNIVATES, smschaurich@universo.univates.br

² Doutora em Ecologia e Evolução da Biodiversidade, UNIVATES, liana@univates.br

³ Mestre em Ambiente e Desenvolvimento, UNIVATES, juliana.assmann@univates.br

⁴ Doutora em Gerontologia Biomédica, UNIVATES, luisa.ely@univates.br

⁵ Mestre em Genética e Toxicologia Aplicada, UNIVATES, mpmr@univates.br

the municipality of Lajeado-RS. The quality control analysis applied were average weight, disintegration and organoleptic characteristics following methods described in the Brazilian pharmacopoeia, also comparing with the reference medicine. It is noted that the results obtained were satisfactory in relation to the parameters defined by the pharmacopoeia, signalling that generic and similar medicine follow GMP. When comparing these results with the standard medicine, it is directly perceived that there are differences. These differences impact on the bioavailability of the medicine, consequently on the interchangeability between them. The results found for manipulated medication are also according to what is expected, but not all pharmacies correctly follow the BPM since there are failures related to packaging and labelling.

Key-words: Reference Medicine, Generic Medicine, Similar Medicine, Manipulated Medicine, Quality control.

1. INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica é o estabelecimento responsável não só pela produção de fármacos, mas também pela pesquisa, desenvolvimento, comercialização e distribuição de medicamentos. Por isso, é um setor que sofreu grandes alterações em decorrência da globalização intensiva e do aumento da competitividade, onde elas visam satisfazer as necessidades do consumidor e adquirir a sua confiança, resultando assim no destaque no mercado global (ROCHA; GALENDE, 2014).

Sendo assim, esse setor é responsável pela produção de medicamentos de referência, genéricos e similares, os quais abastecem o mercado farmacêutico, regulado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (NISHIJIMA *et al.*, 2014).

O medicamento de referência é caracterizado como um fármaco inovador, o qual tem comprovada cientificamente a sua segurança, eficácia e qualidade e está registrado ao órgão federal responsável pela vigilância sanitária (RDC, nº60, 2014).

O medicamento é caracterizado como genérico quando ele contém o mesmo princípio ativo, na mesma dose e forma farmacêutica, administrando-o pela mesma via de administração e respeitando a posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência. Com isso, ele deve apresentar a eficácia e segurança equivalente ao medicamento de referência, podendo ser intercambiável. Essa classe de medicamentos deve ser identificada pela tarja amarela, onde se lê “Medicamento Genérico”, contendo na embalagem a frase: “Medicamento Genérico Lei nº 9.787/99”. Além disso, o medicamento genérico não possui marca, com isso o nome que deve constar na embalagem é o do princípio ativo (ANVISA, 2020).

Já o medicamento similar é caracterizado como aquele que contém o(s) mesmo(s) princípio(s) ativo(s), o qual deve apresentar-se na mesma concentração e forma farmacêutica, respeitando a via de administração, posologia e indicação terapêutica, para ser equivalente ao medicamento de referência registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária. A Anvisa ainda ressalta que o medicamento similar pode se diferenciar somente nas seguintes características: tamanho e

forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipiente e veículo. O mesmo deve ser identificado por nome comercial ou marca (RDC, nº60, 2014).

As farmácias magistrais são responsáveis por manipular vários medicamentos, com um preço mais acessível e com fórmulas oficinais e personalizadas (BONFILIO *et al.*, 2010). Logo, o medicamento manipulado é um produto oficial preparado em uma farmácia de manipulação autorizada, que atende a uma prescrição médica, onde está estabelecida a sua composição, forma farmacêutica, posologia e modo de usar (RDC, nº33, 2000).

Diante desta classificação dos medicamentos, a intercambialidade é permitida legalmente e isso está associado à procura do consumidor/ usuário por um medicamento com um custo menor (RUMEL *et al.*, 2006).

O medicamento para ser considerado intercambiável precisa obter informações que mostre que ele produz o mesmo resultado clínico que um produto de referência em qualquer paciente, avaliado também seu uso mais vezes, a fim de garantir a segurança e eficácia, diminuindo os riscos (FDA, 2015). Sendo assim:

- O medicamento genérico é intercambiável com o de referência, sendo que, havendo mais de um genérico por referência, todos serão intercambiáveis entre si (CRF/RS, 2019).
- O medicamento similar é intercambiável com o de referência, desde que seja comprovada a sua equivalência, ou por outro similar intercambiável (CRF/RS, 2019).
- Não é permitido substituir o genérico por um similar, ou o similar pelo genérico (CRF/RS, 2019).

Visando garantir a qualidade dos medicamentos oferecidos no mercado farmacêutico, a RDC nº 301 de 21 de agosto de 2019, dispõe sobre as diretrizes gerais de Boas Práticas para a produção de medicamentos, aplicando-se para empresas que fabricam medicamentos em grande escala, incluindo também os medicamentos experimentais e a RDC nº 67 de 8 de outubro de 2007, regulamenta as Boas Práticas de Manipulação de preparações magistrais e oficinais para as farmácias, fixando requisitos mínimos para o cumprimento da atividade de manipulação.

Desta forma, o objetivo deste estudo é avaliar a qualidade das cápsulas de piroxicam genérico, similar e manipulado, tendo como padrão o medicamento de referência. Através de testes do controle de qualidade preconizados pela Farmacopéia Brasileira, será possível verificar se a indústria farmacêutica segue adequadamente as Boas Práticas de Fabricação descritas na RDC 31/2019, e se as farmácias de manipulação seguem as Boas Práticas de Manipulação descritas na RDC 67/2007.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A amostra de estudo foi composta por 540 cápsulas de piroxicam, oriundas das drogarias e farmácias de manipulação do município de Lajeado-RS, localizada a 112 km da capital gaúcha, Porto Alegre.

Foram adquiridas três amostras com 60 cápsulas de piroxicam genérico (GA, GB, GC), três amostras com 60 cápsulas de piroxicam similar (SA, SB, SC) e três amostras com 60 cápsulas de piroxicam manipulados (MA, MB, MC). O medicamento padrão utilizado para comparação das amostras foi o medicamento de referência: Feldene®. As análises realizadas foram:

Peso Médio: tem por objetivo verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso (BRASIL, 2010). Sendo assim, para a aplicação do teste nos medicamentos genéricos e similares foram necessárias 20 unidades de cápsulas de cada lote, as quais foram pesadas numa balança analítica SHIMADZU AX200, por primeiro individualmente e após o conteúdo das cápsulas foram removidas, limpando bem a superfície e realizando uma nova pesagem.

Logo, a determinação do peso médio se dá pela diferença de peso entre as cápsulas cheias e as vazias, e os valores resultantes determinaram o peso médio. Além disso, foi avaliado também o desvio padrão e o desvio padrão relativo de cada amostra.

Já para o produto manipulado, a determinação do peso médio se deu pela pesagem de 10 unidades de cápsulas íntegras de cada lote (BRASIL, 2012), avaliando-se o desvio padrão relativo de cada amostra, o qual não pode ser maior que 4%.

Análise estatística: os pesos médios de cada uma das amostras foram testados para normalidade e homogeneidade das variâncias. Após, os valores foram comparados através de ANOVA One-Way, seguido por teste de Tukey Post-hoc. Todos os testes foram realizados no software Jamovi 2.2.5 (JAMOVI, 2021), considerando $p < 0.001$.

Desintegração: tem por objetivo verificar se as cápsulas se desintegram no limite de tempo previamente estabelecido (BRASIL, 2010). Para esse teste utilizou-se seis unidades de cada lote, os quais foram colocadas, separadamente, em cada um dos seis tubos da cesta do desintegrador de três cubas, modelo 301.AC. da Nova Ética. A água destilada será utilizada como líquido de imersão, mantendo na temperatura 37 ± 1 °C. Após 30 minutos no desintegrador, todas as cápsulas deverão estar completamente desintegradas, sem haver nenhum resíduo das unidades testadas na tela metálica do aparelho de desintegração (exceto os invólucros da cápsula).

Características Organolépticas: onde foram avaliadas a cor e odor das cápsulas. Além disso, percebeu-se a necessidade de avaliar se as embalagens primárias e secundárias correspondiam com o que está descrito na RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009.

Sendo assim, foram avaliados na embalagem primária a presença do nome comercial (exceto genéricos), a denominação comum brasileira de cada princípio ativo, a concentração de cada princípio ativo. Já na embalagem secundária o nome comercial do medicamento, a denominação comum brasileira, a concentração do princípio ativo, a via de administração, a quantidade total de comprimidos, a forma farmacêutica (RDC, nº71, 2019). Além disso, foi avaliado as informações sobre uso adulto ou pediátrico, lote, validade, responsável técnico e a presença das tarjas vermelha (venda sob prescrição médica) e a tarja amarela (para os medicamentos genéricos) (RDC, nº71, 2019).

Para o rótulo dos medicamentos manipulados, a alguns procedimentos a serem seguidos, sendo exigido o nome do prescritor, nome do paciente, número de registro da formulação no Livro de Receituário, data da manipulação, validade, componente da fórmula e quantidade, posologia, identificação a farmácia, CNPJ, endereço completo, nome do farmacêutico e o número de inscrição do Conselho de Farmácia (RDC, nº67, 2007).

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 Peso médio

No teste médio, percebeu-se uma grande variação entre as amostras. Seguindo o que está descrito na Farmacopéia Brasileira 6^o edição, a variação individual de peso permitida para cápsulas com peso 300 mg ou mais é de $\pm 7,5\%$. Além disso, pode-se tolerar não mais que duas unidades fiquem fora dos limites especificados. Os resultados obtidos na determinação do peso médio estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Valores obtidos na determinação de peso das cápsulas de piroxicam.

| Amostras | Peso médio (mg \pm DP) | DPR | Limite de variação encontrada | Limites de Variação da Farmacopéia | Conformidade com o padrão |
|----------|----------------------------------|------|----------------------------------|--|------------------------------|
| Padrão | 300 \pm 3,22% ^b | 1,07 | 294,90 - 306,40 | 277,50 - 322,50 | |
| GA | 448,95 \pm 7,38% ^a | 1,64 | 430,40 - 463,60 | 415,28 - 482,62 | Não |
| GB | 298,65 \pm 7,95% ^b | 2,66 | 287,10 - 318,50 | 268,78 - 328,51 | Sim |
| GC | 252,52 \pm 7,13% ^c | 2,82 | 240,70 - 264,90 | 227,27 - 277,77 | Não |
| SA | 445,41 \pm 17,47% ^a | 3,92 | 387,70 - 465,20 | 412 - 478,81 | Não |
| SB | 251,56 \pm 9,37% ^c | 3,73 | 233,60 - 280,50 | 226,40 - 276,71 | Não |
| SC | 449,34 \pm 13,59% ^a | 3,02 | 431,90 - 468,70 | 404,40 - 494,27 | Não |
| MA | 174,07 \pm 4,14% ^d | 2,38 | 169,80 - 183,80 | 156,66 - 191,48 | |

| | | | | |
|----|-----------------|------|-----------------|-----------------|
| MB | 143,76 ±1,91%e | 1,33 | 139,90- 146,50 | 129,38 - 158,14 |
| MC | 161,22 ± 2,89%d | 1,79 | 158,00 - 167,70 | 145,10 - 177,34 |

* médias seguidas de mesma letra não diferem significativamente entre si (ANOVA, $p < 0,001$).

Fonte: Dados da Pesquisa (2022).

Este teste permite a análise da uniformidade de peso entre as cápsulas, revelando a eficiência do processo de pesagem e de encapsulação (SCHESHOWITSCH *et al.*, 2007). Sendo assim, todas as amostras de piroxicam correspondem com os parâmetros estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira em relação ao peso médio. No entanto, observou-se que as cápsulas da amostra padrão apresenta uma distribuição mais homogênea, pois apresentam menor valor de desvio-padrão.

Em seus estudos, Paulo *et al.* (2011), avaliou o peso médio das cápsulas de amoxicilina 500 mg obtidas de farmácias magistrais, onde todas as amostras analisadas validaram com as especificações farmacopeicas. Contudo, ele observou que a amostra D foi a que apresentou uma distribuição de peso mais homogênea, por apresentar um valor menor de desvio-padrão.

Lisboa *et al.* (2009) identificou em seu estudo sobre a análise comparativa das cápsulas de sibutramina adquirida no mercado formal e informal, que há variação entre o peso médio das amostras, visto que há tamanhos variados de cápsulas gelatinosas dura. Isso se deve ao fato de que a indústria farmacêutica possui um sistema de encapsulamento automático ou semi-automático, enquanto as farmácias de manipulação geralmente possuem o sistema de encapsulamento manual. Com isso, as amostras GA, SA e SC apresentaram uma variação maior por ser uma cápsula n° 0 e as amostras MA, MB e MC apresentaram uma variação menor por ser uma cápsula dura n°4.

Já para os medicamentos manipulados, percebeu-se que todas as amostras foram aprovadas, sendo que o desvio padrão relativo permaneceu no parâmetro estabelecido pelo Formulário terapêutico 5° edição ($\leq 4\%$). Dias *et al.* (2011) avaliou a qualidade das cápsulas de amoxicilina produzidas nas farmácias magistrais, onde às duas amostras apresentaram resultados satisfatórios, respeitando os parâmetros estabelecidos pelo formulário terapêutico, o qual pode ser considerado um indicativo de que o processo de encapsulação foi realizado da maneira correta.

Para os estudos de biodisponibilidade e bioequivalência deve-se utilizar um padrão interno (RDC, n°301, 2019). Logo, quando comparado às amostras com o medicamento padrão, percebeu-se que somente a amostra GB manteve os limites de variação mais fidedigno ao padrão. Através da análise estatística, pode-se comprovar esse dado, pois o único que se assemelha ao padrão é a amostra GB. As demais amostras se assemelham entre si, mas não com o medicamento padrão, onde o grupo A é constituído pelas amostras GA, SA e SC e o grupo C é composto pelas amostras GC e SB.

Em relação aos manipulados há uma diferença significativa em relação ao padrão, quando realizado essa análise estatística. Além disso, as amostras MA e MC se assemelham enquanto a amostra MB se diferencia.

3.2 Desintegração

Para o teste de desintegração, todos os resultados foram satisfatórios. Nos primeiros 10 minutos, todas as amostras apresentavam fragmentos no aparelho, mas conforme o tempo foi avançando alguns se desintegraram mais rápidos do que os outros. Um exemplo disso, foram os medicamentos manipulados que, ao final de 15 minutos estavam completamente desintegrados. Já as cápsulas do padrão, genéricas e similares demoraram em torno de 20 minutos para se desintegrar completamente, com exceção da amostra GA, SA e SC que levaram um pouco mais de 20 minutos.

Em seu estudo, Paulo *et al.* (2011), percebeu que todas as amostras magistrais analisadas se desintegraram após o período de dez minutos.

Já Vilarinho *et al.* (2016), percebeu em seu estudo sobre a análise comparativa do maleato de enalapril 5 mg a amostra Genérica, apresentou maior tempo de desintegração e a amostra Similar apresentou o menor tempo. Com isso, o autor relacionou os seus resultados com os excipientes utilizados e com as técnicas de produção selecionadas pelos fabricantes.

Ao analisar as cápsulas de cloridrato de amitriptilina, Ferreira *et al.* (2020) percebeu que todas as amostras cumpriram as especificações exigidas para o teste de desintegração pela Farmacopéia Brasileira. Além disso, o autor explica que a desintegração da cápsula interfere no processo de absorção, influenciando na biodisponibilidade e ação do fármaco. Devido a isso deve-se avaliar a forma farmacêutica e os excipientes a serem utilizados.

3.3 Características organolépticas

De acordo com a Farmacopéia Brasileira 6^o edição, o piroxicam é caracterizado como um pó branco ou ligeiramente amarelo. Com isso, percebeu-se que todas as amostras correspondem com o especificado, onde quase todas as amostras eram brancas, com exceção das amostras GA, SA e SC, o qual pode ser influenciado pelos excipientes utilizados.

Além disso, foi avaliado o odor, estando todas as amostras em conformidade já que não apresentaram nenhum odor.

Em relação às embalagens primárias, percebeu-se que todas as amostras estavam em conformidade, e as cápsulas se encontravam de forma íntegra. Os genéricos estavam devidamente sinalizados pela presença da letra G, que caracteriza o medicamento como genérico. Em relação às embalagens secundárias, percebe-se que todas seguem as normas vigentes, devidamente identificadas, tarjadas conforme a legislação prevê. Além disso, estava descrito o uso adulto, o nome do técnico responsável e o registro do Ministério da Saúde.

Já os medicamentos manipulados, somente a amostra MA não continha os dados do médico, nem a posologia, visto que foi a única farmácia que não exigiu o receituário médico. Além disso, não tinha presença de sílica dessecante, a qual tem a função de desumidificante e desidratante visando a integridade das cápsulas. As demais concordavam com a legislação vigente.

4. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos nos ensaios abordados neste trabalho nos mostram que todas as amostras das cápsulas de piroxicam validaram com o que a Farmacopéia Brasileira preconiza em relação ao peso médio e desintegração. Contudo, quando comparado com os resultados obtidos no teste de peso médio com o medicamento de referência percebe-se que há diferenças significativas.

Além disso, nota-se que o farmacêutico deve-se atentar ao uso de excipientes compatíveis ao da formulação, pois o mesmo acaba interferindo no tempo de desintegração das cápsulas afetando na sua biodisponibilidade e sua ação, influenciando assim na intercambialidade entre os medicamentos de referência, genéricos e similares.

Em relação aos medicamentos manipulados, todas as amostras correspondiam ao especificado pelo Formulário Terapêutico. Porém o profissional farmacêutico deve ter um cuidado maior em relação à embalagem, acondicionamento e rotulagem, pensando na qualidade e integridade do produto, além de garantir que as informações sejam acessíveis ao paciente e demais indivíduos.

5. REFERÊNCIAS

ANVISA. Resolução - RDC n° 33, de 19 de abril de 2000. **Regulamento Técnico que Institui as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias**. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília - DF, 19 de abr. 2000. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2000/rdc0033_19_04_2000.html. Acessado em: Jun. 2022.

ANVISA. Resolução - RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. **Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias.** Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília - DF, 8 de out. 2007. Disponível em: https://bvmsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html. Acessado em: Jun. 2022.

ANVISA. Resolução - RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009. **Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos.** Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília - DF, 22 de dez. 2009. Disponível em: https://bvmsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0071_22_12_2009.html. Acessado em: Jun. 2022.

ANVISA. Resolução - RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014. **Dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.** Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília - DF, 10 de out. 2014. Disponível em: https://bvmsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0060_10_10_2014.pdf. Acessado em: Jun. 2022.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Conceitos e definições.** 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentes/medicamentos/conceitos-e-definicoes>. Acessado em: Jun. 2022.

BONFILIO, R. *et al.* **Farmácia Magistral: sua importância e seu perfil de qualidade.** Revista Baiana de Saúde Pública. Salvador – BA. Vol. 34, nº 3, p. 653-664. Jul/Set. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.22278/2318-2660.2010.v34.n3.a63>. Acessado em: Jun. 2022.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Farmacopéia Brasileira, 5º edição. Vol.1. Brasília - DF: ANVISA, 2010. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33832/260079/5%C2%AA+edi%C3%A7%C3%A3o+-+Volume+1/4c530f86-fe83-4c4a-b907-6a96b5c2d2fc>. Acessado em: Jun. 2022.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopéia Brasileira, 6º edição. Vol.2. **Insumos farmacêuticos e especialidades.** Brasília - DF: ANVISA, 2010. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/insumos-farmacuticos-e-especialidades-com-capa.pdf>. Acessado em: Jun. 2022.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira** 2º Edição-Revisão 02. Brasília- DF: ANVISA, 2012. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/formulario-nacional/arquivos/8065json-file-1>. Acessado em: Jun. 2022.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO RIO GRANDE DO SUL. Orientação Técnica: **Esclareça suas dúvidas sobre a intercambialidade de medicamentos realizada pelo farmacêutico na farmácia.** 2019. Disponível em: <https://www.crf.rs.org.br/noticias/ot-informacao-esclareca-suas-duvidas-sobre-a-intercambialidade-de-medicamentos-realizada-pelo-farmacutico-na-farmacia>. Acessado em: Jun. 2022.

DIAS, I. L. T.; ALMEIDA, R. L. B.; CARRIEIRO, E. F. Avaliação da qualidade de cápsulas de amoxicilina produzidas em farmácias magistrais. **Revista Eletrônica de Farmácia**. Goiania - GO. Vol. VIII (4), Nº 27 - 40, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.5216/ref.v8i4.16617>. Acessado em: Jun. 2022.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Biosimilar and interchangeable products**. 2015. Disponível em: <https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/Biosimilar-and-Interchangeable-Products--The-U.S.-FDA-Perspective.pdf>. Acessado em: Jun. 2022.

FERREIRA, N. E. C.; SOARES, T. F.; CARDOSO, T. P. A. **Avaliação da qualidade de cápsulas de cloridrato de amitriptilina de farmácias magistrais**. REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL-FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE. Pernambuco - PE. 2020. Disponível em: <https://tcc.fps.edu.br/bitstream/fpsrepo/824/1/AVALIA%c3%87%c3%83O%20DA%20QUALIDADE%20DE%20C%3%81PSULAS%20DE%20CLORIDRATO%20DE%20AMITRIPTILINA%20DE%20FARM%c3%81CIAS%20MAGISTRAIS.pdf>. Acessado em: Jun. 2022.

JAMOVI. **The jamovi project- computer software**. Versão 2.2- 2021. Disponível em: <https://www.jamovi.org/download.html>. Acessado em: Jun. 2022.

LISBOA, E. S. *et al.* Análise comparativa de cápsulas de sibutramina adquirida no mercado formal e informal. **Latin American Journal Of Pharmacy**. Canoas – RS. Vol. 28 (6): 932-5. 2009. Disponível em: http://www.latamjpharm.org/trabajos/28/6/LAJOP_28_6_2_5_XH5TY394Z8.pdf. Acessado em: Jun. 2022.

NISHIJIMA, M.; BIASOTO J. G.; LAGROTERIA, E. A competição no mercado farmacêutico brasileiro após uma década de medicamentos genéricos: uma análise de rivalidade. **Economia e Sociedade**, Campinas - SP. V.23, n1 (50), p. 155- 186, abr.2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ecos/a/fhsXTbxqg3XxvHgnJ4cq8JQ/?format=pdf>. Acessado em: Jun. 2022.

PAULO, G. D. *et al.* Estudo comparativo de cápsulas contendo amoxicilina obtidas de algumas farmácias magistrais. **Revista Uniara**. Araraquara – SP. vol. 14, n.2. Dezembro 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2011.v14i2.111>. Acessado em: Jun. 2022.

ROCHA, T. G.; GALENDE, S. B. A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica. **Revista Uningá**. Maringá – PR. Vol.20, nº2, pág. 97-103.Out/Dez 2014. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1593>. Acessado em: Jun. 2022.

RUMEL, D.; NISHIOKA, S. A.; SANTOS, A. A. M. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. **Rev. Saúde Pública**. Brasília - DF. Vol 40, ed 5, 921-7, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006000600024>. Acessado em: Jun. 2022.

VILARINHO, A. C. S. G. *et al.* Análise comparativa do maleato de enalapril 5mg: referência versus genérico, similar e magistral. **Boletim Informativo Geum**. Recife – PE. Vol. 5, nº2, pág. 118-123. Abril/Jun.2014. Disponível em: <https://revistas.ufpi.br/index.php/geum/article/viewFile/2342/2032>. Acessado em: Jun. 2022.