

## **AVALIAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS CONTENDO LORATADINA 10 mg<sup>1</sup>**

### *EVALUATION OF THE DISSOLUTION PROFILE OF TABLETS CONTAINING LORATADINE 10 mg*

**Marianne de Oliveira Kellermann<sup>2</sup>, Marcos Roberto dos Santos<sup>3</sup> e Luciane Varini Laporta<sup>4</sup>**

#### **RESUMO**

Neste trabalho, teve-se como objetivo principal comparar, por meio do estudo de perfil de dissolução *in vitro*, nove medicamentos contendo loratadina (quatro genéricos e cinco similares), com o medicamento referência e avaliar o custo-benefício dessas formulações. Os perfis de dissolução foram realizados em conformidade com os procedimentos descritos na Farmacopeia Brasileira (2010) e comparados, utilizando-se dois modelos dependentes de análise. Dos nove medicamentos avaliados, segundo as especificações da RDC, 31 de 2010, somente um dos similares não apresentou perfil de dissolução semelhante ao medicamento de referência, porém, quando avaliados em relação à eficiência de dissolução, somente quatro dessas formulações apresentaram a cedência de ativo comparável ao medicamento de referência. Em relação ao custo-benefício, é possível concluir que existem boas alternativas para a intercambialidade de loratadina 10 mg no mercado brasileiro, mas, em algumas situações, a eficácia do produto pode não ser a mesma, em caso de substituição.

**Palavras-chave:** genéricos e similares, fatores de diferença e semelhança, eficiência de dissolução.

#### **ABSTRACT**

*This study aimed at assessing the quality and comparing, through the study of in vitro dissolution profile, nine drugs containing loratadine (four generic and five similar) with the innovator product, and evaluate the cost-effectiveness of these formulations. Dissolution profiles were obtained following the methodology described in Brazilian Pharmacopeia (2010) and compared using dependent mathematical models to assess the difference between dissolution profiles. From the nine drugs evaluated according to the specifications of RDC 31 of 2010, only one of the similar drugs did not present similar dissolution profile to the innovator product, but when evaluated in relation to the dissolution efficiency, only four of these formulations presented the asset assignment comparable to the drug of innovator. Regarding cost-effectiveness, we can conclude that there are good alternatives for the interchangeability of loratadine 10 mg in Brazil, but in some situations, the efficacy of the product may not be the same, in case of substitution.*

**Keywords:** generic and similar, factors of difference and similarity, efficiency of dissolution.

---

<sup>1</sup> Trabalho de Iniciação Científica.

<sup>2</sup> Acadêmica do curso de Farmácia - Centro Universitário Franciscano. E-mail: marikellermann@gmail.com

<sup>3</sup> Colaborador. Docente do curso de Farmácia - Centro Universitário Franciscano. E-mail: mrs@unifra.br

<sup>4</sup> Orientadora. Docente do curso de Farmácia - Centro Universitário Franciscano. E-mail: lucianelaporta@unifra.br

## INTRODUÇÃO

Na década de 1990, a política de medicamentos genéricos foi instituída como uma alternativa viável para o mercado farmacêutico de países em desenvolvimento, a fim de reduzir a dependência externa e os preços e custos dos medicamentos. Identifica-se, na política de genéricos, uma forma de regulação do mercado, permitindo a concorrência de preços com os produtos de marca e com os medicamentos inovadores (VIEIRA; ZUCCHI, 2006).

Para que um medicamento possa ser considerado genérico no Brasil, o mesmo deve demonstrar ser bioequivalente ao produto de referência e, assim, ser intercambiável, isto é, substituir, nas mesmas doses e apresentações, o medicamento de referência. Os medicamentos similares foram instituídos pela Lei nº 6360/76, de 24 de setembro de 1976, época em que havia a necessidade de disponibilizar medicamentos a baixo custo para a população. Assim, não foram estabelecidos critérios técnicos rígidos para seu desenvolvimento e registro. A ideia dos medicamentos similares permaneceu inalterada até há pouco tempo e as definições foram republicadas pela Lei nº 9787/99 e pelo Decreto nº 3961/01. Porém, a primeira mudança em relação ao registro dos medicamentos similares ocorreu com a publicação da RDC 92/2000, que proibiu a fabricação de similares de denominação genérica, depois com a RDC 36/2001, que determinou o fim da comercialização dos similares com o nome do princípio ativo e, por último, a RDC nº 134/2003, que estabeleceu a obrigatoriedade de se apresentarem estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência, no momento da renovação de seu registro até junho de 2013 (BRASIL, 2000, 2001, 2003; GUERREIRO et al., 2008). Em 2007 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária publicou a RDC 17/2007, que alterou a forma de registro do medicamento similar no Brasil. Desde então, passou-se a exigir testes de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica para seu registro, de forma semelhante ao que é preconizado para os genéricos. Estas medidas foram tomadas, visando a ampliar a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos produzidos no Brasil (BRASIL, 2007).

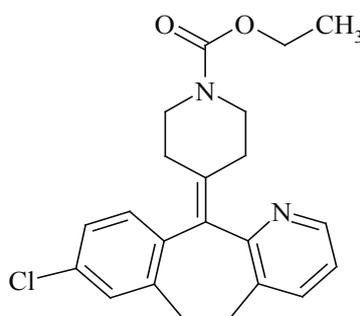
A absorção de fármacos, na forma farmacêutica de comprimidos, depende da capacidade de o princípio ativo liberar-se da formulação em condições fisiológicas. Os comprimidos possuem características que podem alterar a dissolução e comprometer a bioequivalência. Esta capacidade pode ser determinada através do estudo de perfil de dissolução, que permite avaliar como ocorre a liberação de um fármaco através de um intervalo de tempo conhecido (BRUM et al., 2012; PUGENS et al., 2008). A comparação de perfis de dissolução é utilizada para avaliar o comportamento de diferentes medicamentos, antes de submetê-los a ensaios de biodisponibilidade. Os estudos de dissolução, aliados ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade, fornecem bases técnicas e científicas para a intercambialidade entre o medicamento teste e sua referência (STORPIRTS et al., 2004).

A loratadina (Figura 1) é um anti-histamínico tricíclico potente, de ação prolongada, pertencente à segunda geração, com atividade seletiva antagônica nos receptores H<sub>1</sub> periféricos, deno-

minada quimicamente de 1-ácido piperidínico, 4-(8-cloro-5,6-diidro-11H-benzol [5,6] ciclohepta [1,2-b] piridin-11-ilideno). É um pó cristalino branco ou quase branco, insolúvel em água, mas facilmente solúvel em acetona, álcool e clorofórmio. É usada no tratamento de doenças alérgicas como rinite<sup>2</sup> alérgica, urticária crônica<sup>4</sup> e asma. Seu peso molecular é 382,89 e sua fórmula molecular é  $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$  (GENNARO, 2000).

O mecanismo de ação primário dos antagonistas dos receptores  $H_1$  é a ligação competitiva a estes receptores localizados nas terminações nervosas, músculos e glândulas epiteliais. A loratadina, que pertencente a esta classe, provoca alteração conformacional nesses receptores, impedindo que a histamina se ligue a eles. A elevada afinidade seletiva dessa classe de fármacos aos receptores  $H_1$  diminui reações como secura na boca, disfunção renal, constipação, hipotensão, taquicardia e ganho de peso (SIMONS, 2003).

**Figura 1** - Estrutura química da loratadina.



Fonte: Farmacopeia Brasileira (2010).

Estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução de medicamentos genéricos e similares, comercializados no mercado nacional e internacional, têm demonstrado diferenças significativas entre as preparações, alertando para o risco da intercambialidade. Cruz et al. (2005) avaliaram quatro preparações contendo hidroclorotiazida 25 mg e concluíram que duas não apresentaram similaridade com o medicamento de referência. Pita et al. (2004) analisaram oito especialidades farmacêuticas contendo ciprofloxacino 250 mg e, dessas, somente quatro apresentavam eficiência de dissolução semelhante ao medicamento referência. Rodrigues et al. (2006) estudaram três formulações contendo cloridrato de propranolol 40 mg e observaram que somente uma delas era potencialmente intercambiável com o medicamento referência. Bortoluzi e Laporta (2008) avaliaram quatro formulações de cimetidina e concluíram que três eram equivalentes farmacêuticos e possuíam perfil de dissolução similar ao medicamento referência. Viñas et al. (2000) realizaram um estudo de equivalência farmacêutica de comprimidos de carbamazepina 200 mg comercializados na Argentina e observaram que todos os produtos cumpriram com os testes requeridos, mas alertou sobre as diferenças entre os perfis de dissolução desses medicamentos, resultando numa possível variabilidade de resposta terapêutica.

Dentro desse contexto, no presente trabalho, teve-se como objetivo avaliar o estudo do perfil de dissolução de nove produtos comerciais (quatro genéricos e cinco similares) contendo loratadina 10 mg, comercializadas no Brasil, comparando os resultados obtidos com o medicamento de referência.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **MATERIAIS**

#### **Reagentes**

Água Destilada; Ácido Clorídrico (MERCK).

#### **Equipamentos**

Aparelho de dissolução, PHARMA TEST, modelo PTWS III/3CE; Espectrofotômetro de absorção no ultravioleta, SHIMADZU - UV 1650 PC.

#### **Substância Química de Referência**

Loratadina - Padrão Secundário de Referência - 25 mg - Lote: 043785 - Teor: 99,78%.

#### **Amostras**

Os comprimidos de loratadina 10 mg foram classificados nesse trabalho como: Genéricos (G1, G2, G3 e G4), Similares (S1, S2, S3, S4 e S5) e Referência (R), com seus respectivos lotes: 0906002; AK7202AA; BR21388; 2083352; 1000530; 1000080; 09k0440; 2124; 100656 e 001.

### **MÉTODOS**

#### **Perfis de dissolução**

Na realização dos perfis de dissolução, utilizaram-se os parâmetros descritos na Farmacopeia Brasileira (2010), conforme demonstrado na tabela 1. Alíquotas do meio foram coletadas nos tempos pré-estabelecidos e o volume retirado foi repostado, empregando-se o mesmo meio, na mesma temperatura. As amostras foram filtradas e diluídas até a concentração adequada.

Para a quantificação do produto, construiu-se curva analítica, utilizando-se loratadina SQR, na faixa de concentração de 5 µg/mL a 17 µg/mL. Mediram-se as absorvâncias das soluções em 280 nm, utilizando-se ácido clorídrico 0,1 M, para ajuste do zero. Calculou-se a quantidade de loratadina dissolvida no meio, através da equação da reta, obtida da curva analítica.

**Tabela 1** - Parâmetros preconizados para a realização do teste de dissolução em comprimidos de loratadina e tempos de coleta utilizados na análise do perfil de dissolução.

Meio de dissolução	ácido clorídrico 0,1 M
Volume do meio de dissolução	900 mL
Aparelhagem	Pás
Rotações	50 rpm
Tempos de coleta	5; 10; 15; 20; 30; 60 e 90 minutos

Nos cálculos da porcentagem dissolvida, levou-se em consideração o teor do fármaco e as concentrações nas alíquotas retiradas, devido a reposições de meio em cada tempo.

### Comparação dos perfis de dissolução

Os perfis de dissolução obtidos foram avaliados conforme os parâmetros descritos na RDC 31 de 2010 e através da análise da eficiência de dissolução (ED). A RDC 31 preconiza o cálculo dos fatores de diferença ( $F_1$ ) e semelhança ( $F_2$ ), utilizando-se a porcentagem média dos valores liberados na dissolução de cada produto, conforme as equações 1 e 2, descritas a seguir: (BRASIL, 2010)

$$F_1 = \left\{ \frac{\sum_{i=1}^n |Rf - Tt|}{\sum_{i=1}^n Rf} \right\} * 100 \quad (1)$$

$$F_2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \times \sum_{i=1}^n (R_f - T_t)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\} \quad (2)$$

em que: n = número de tempos de coleta; Rf = valor de porcentagem dissolvida no tempo t, obtido com o medicamento de referência ou com a formulação original (antes da alteração); Tt = valor de porcentagem dissolvida do produto teste ou da formulação alterada, no tempo t.

A eficiência de dissolução (ED) foi determinada a partir das curvas de porcentagem de fármaco dissolvido versus tempo (perfil de dissolução), obtendo-se a área sob a curva (AUC) e a área total do gráfico, conforme demonstrado na equação 3. Os valores de eficiência de dissolução foram comparados por ANOVA, seguido do teste de Tukey.

$$ED\% = \frac{\text{área sob a curva}}{\text{retângulo } y^{100}} \times 100 \quad (3)$$

## Avaliação estatística dos perfis de dissolução

Para a análise estatística dos resultados, os seguintes programas estatísticos foram utilizados: Excel 2007; Graphpad InStat (versão 3.00) e Graphpad Prism (versão 4.00).

## Comparação de preços das especialidades farmacêuticas analisadas

O valor por unidade foi obtido dividindo-se o custo máximo do produto ao consumidor pelo número de unidades de comprimidos existentes na embalagem. A partir desses valores, determinou-se a diferença de preço de cada especialidade farmacêutica em relação ao preço do medicamento genérico.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### ESTUDO COMPARATIVO DOS PERFIS DE DISSOLUÇÃO

A loratadina, segundo a classificação biofarmacêutica de fármacos, pertence ao Grupo II, ou seja, apresenta baixa solubilidade e alta permeabilidade, sendo sua velocidade de dissolução a etapa limitante da velocidade de absorção oral (AULTON, 2005). Esse grupo tem sido o alvo principal de estudos em tecnologia farmacêutica justamente por apresentarem problemas de dissolução e não de permeabilidade membranar, em se tratando de administração via oral.

Existem vários métodos propostos na literatura para a realização da comparação de perfis de dissolução, divididos em modelos dependentes e independentes (COSTA; LOBO, 2001; YUKSEL et al., 2000). Acredita-se que, entre todos os métodos possíveis, os fatores de semelhança ( $f_1$ ) e o fator de diferença ( $f_2$ ) são os mais utilizados devido à facilidade de aplicação e interpretação, o que leva vários órgãos regulatórios, como FDA e ANVISA, a adotá-los, especialmente  $f_2$ , como indicativo da semelhança entre perfis de dissolução.

A partir de agosto de 2010, a ANVISA adotou apenas o fator de semelhança ( $f_2$ ), sendo assim, o critério para que os dois perfis sejam considerados semelhantes é que o valor do  $f_2$  esteja entre 50 e 100. Para aplicar  $f_2$ , as seguintes condições devem ser observadas: (a) avaliar 12 amostras de cada produto; (b) empregar, no mínimo, cinco pontos de coleta; (c) incluir apenas um ponto acima de 85% de dissolução para ambos os produtos; (d) para permitir o uso de médias, os coeficientes de variação para os primeiros pontos não devem exceder 20%. Para os demais pontos, considera-se o máximo de 10%. Nos casos em que a dissolução for muito rápida, apresentando valor igual ou superior a 85% de fármaco dissolvido em 15 minutos, o fator  $f_2$  perde seu poder discriminativo, não sendo necessário calculá-lo (BRASIL, 2010).

Os resultados obtidos foram interpolados na curva analítica ( $0,024x+0,0072$ ), previamente construída, garantindo linearidade na faixa de 5 a 17  $\mu\text{g/mL}$  ( $r^2 0,9999$ ), não apresentando desvio de linearidade ( $p < 0,05$ ), quando avaliada pela Análise de Variância (ANOVA).

Os perfis de dissolução do medicamento referência e genéricos de loratadina 10 mg encontram-se descritos na tabela 2 e, dos similares, na tabela 3. Todos os perfis apresentaram DPR inferior a 20%, nos primeiros pontos (5 e 10 minutos) e inferior a 10%, após os 15 minutos, cumprindo com as determinações da RDC 31. O medicamento referência liberou mais 85% do ativo em 15 minutos, assim como todos os genéricos analisados e os similares S2, S3, S4 e S5, motivo pelo qual não foi necessário aplicar o cálculo do  $f_2$ , já que o mesmo perde seu poder discriminativo e a dissolução não é um fator limitante para a absorção do ativo. Somente o S1 não liberou 85% do seu ativo em 15 minutos, não apresentando, então, perfil de dissolução semelhante ao medicamento referência.

Resultados semelhantes foram obtidos por Varillas et al. (2008), quando analisaram 11 formulações de loratadina 10 mg produzidas na Argentina. Nesse estudo, com exceção de um produto, todos os demais liberaram mais de 85% do ativo em 15 minutos.

**Tabela 2** - Resultados médios obtidos nos estudos de perfil de dissolução do medicamento referência e genéricos de loratadina 10 mg.

Tempo (min)	R		G1		G2		G3		G4	
	% D*	DPR (%)								
5	53,41	6,72	101,08	4,96	101,04	2,98	102,82	3,06	86,57	16,66
10	85,13	8,94	103,89	5,55	106,07	2,23	103,45	1,87	102,64	4,80
15	100,26	2,69	104,04	5,41	105,89	1,55	102,01	2,70	102,70	6,54
20	101,07	1,51	102,95	3,79	104,20	2,02	101,57	1,60	101,14	7,68
30	99,88	1,56	102,70	5,13	103,45	1,04	100,39	2,80	102,64	5,81
60	98,38	2,04	101,32	2,89	102,14	1,21	99,13	1,62	100,14	6,32
90	97,88	1,62	99,82	1,67	100,57	1,09	100,51	2,63	97,95	7,83

\*Cada valor representa a média de 12 determinações; % D é a porcentagem de dissolução; DPR: Desvio Padrão Relativo.

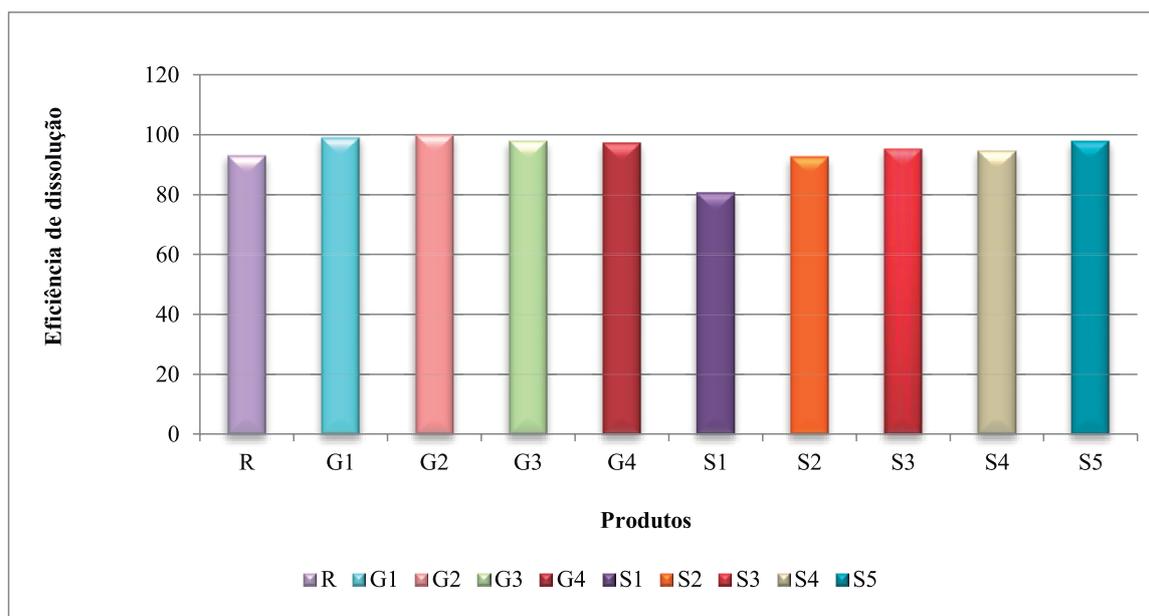
**Tabela 3** - Resultados médios obtidos nos estudos de perfil de dissolução dos medicamentos similares de loratadina 10 mg.

Tempo (min)	S1		S2		S3		S4		S5	
	% D*	DPR (%)	% D*	DPR (%)	% D*	DPR (%)	% D*	DPR (%)	% D*	DPR (%)
5	72,51	3,92	83,01	17,36	93,26	3,63	91,38	3,59	95,88	5,80
10	79,32	3,67	90,70	6,03	102,07	3,43	94,95	3,09	104,51	2,79
15	79,32	3,84	94,70	2,75	101,32	3,09	97,20	2,19	104,57	3,77
20	80,57	4,58	96,70	2,11	99,01	2,66	98,32	2,28	102,64	2,48
30	80,82	3,41	97,13	2,11	98,13	2,12	98,76	2,99	100,70	2,71
60	85,45	3,77	96,38	2,53	97,13	2,63	97,20	2,97	100,39	2,90
90	87,38	4,16	95,70	2,52	97,13	3,57	97,01	3,93	98,07	2,76

\*Cada valor representa a média de 12 determinações; % D é a porcentagem de dissolução; DPR: Desvio Padrão Relativo.

A partir dos perfis de dissolução de cada especialidade farmacêutica, foi possível calcular o parâmetro de eficiência de dissolução (ED%). A ED vem sendo utilizada como um parâmetro de confiança na avaliação da equivalência farmacêutica entre formulações, entretanto, para se obter um resultado mais criterioso, deve-se aplicar tratamento estatístico adequado para concluir acerca da semelhança desses perfis (COSTA; LOBO, 2001; PITA; PRATES; FERRAZ, 1998; VALENTE et al., 2013). Os valores obtidos na ED podem ser observados na figura 3, e os resultados das análises estatísticas na tabela 4.

**Figura 4** - Representação gráfica da eficiência de dissolução de comprimidos de loratadina 10 mg.



Na avaliação estatística da eficiência de dissolução, utilizou-se primeiramente o teste de Kolmogorov and Smirnov, para determinar se todos os dados seguiam uma distribuição normal. Logo após, efetuou-se a análise de variância (ANOVA), para avaliar se os perfis apresentavam diferenças significativas entre si ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 4** - Teste de Tukey aplicado aos valores de eficiência de dissolução encontrados.

Produto	Média	S1	S2	R	S4	S3	G4	S5	G3	G1
G2	99,87	19,3	7,2	6,9	5,4	4,8	2,7*	2,2*	2,2*	0,9*
G1	98,98	18,4	6,3	6,0	4,5*	3,9*	1,8*	1,3*	1,3*	-
G3	97,70	17,1	5,1	4,7	3,2*	2,6*	0,5*	0,02*	-	-
S5	97,68	17,1	5,0	4,7	3,2*	2,6*	0,5*	-	-	-
G4	97,16	16,6	4,5*	4,2*	2,7*	2,1*	-	-	-	-
S3	95,10	14,5	2,5*	2,1*	0,6*	-	-	-	-	-
S4	94,46	13,9	1,8*	1,5*	-	-	-	-	-	-
R	92,99	12,4	0,4*	-	-	-	-	-	-	-
S2	92,63	12,1	-	-	-	-	-	-	-	-
S1	80,57	-	-	-	-	-	-	-	-	-

\*Não significativo para  $p > 0,05$  ( $q=4,6$ )

A presença (\*) significa que não existe diferença estatística entre as ED; sendo assim, pode-se concluir que somente os produtos G4, S2, S4 e S3 têm a mesma eficiência de dissolução que o medicamento referência. O genérico G2 foi o medicamento com melhor ED e o similar S1 apresentou eficiência de dissolução diferente estatisticamente de todos os demais.

De acordo com os resultados apresentados, considera-se que a eficiência de dissolução é um método de comparação mais discriminativo que o fator  $f$ , conforme já descrito na literatura por Costa e Lobo (2001). Entretanto, em análises de rotina, a aplicação do fator  $f$  é mais simples, direta e prática, além de ser bem aceita pelos órgãos regulatórios.

## COMPARAÇÃO DE PREÇO DAS ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS ANALISADAS

Quando se avalia o preço unitário dos medicamentos, pode-se observar que os genéricos (Tabela 5) apresentam um custo menor que o medicamento referência, em média, 38,48%, em consonância com a legislação vigente, que estipula um valor inferior a 30%.

Com exceção do Similar 1, todos os demais possuem o mesmo perfil de dissolução que o medicamento referência, quando avaliados segundo as normas vigentes no País, o que não garante, mas é um bom indício de possível intercambialidade. Sendo assim, conclui-se que existem, no Brasil, boas alternativas para a intercambialidade de medicamentos contendo loratadina 10 mg, mas que, em algumas situações, a eficácia do produto pode não ser a mesma, em caso de substituição, como é o caso do similar S1.

**Tabela 5** - Preço médio, por unidade, dos comprimidos de loratadina 10 mg.  
Valores expressos em reais com data base maio de 2017.

Produtos	Comprimidos/ Embalagem	Preço máximo ao consumidor (R\$)	Preço médio por unidade (R\$)	Diferença de preço (%)*
R	12	48,80	4,07	-
G1	12	26,73	2,23	45,20
G2	12	24,99	2,08	48,89
G3	12	21,62	1,80	55,77
G4	12	21,24	1,77	56,51
S1	12	25,56	2,13	47,67
S2	10	36,86	3,69	9,34
S3	6	19,56	3,26	19,90
S4	12	12,45	1,04	74,45
S5	12	15,42	1,29	68,30

\*Diferença de preço, em %, em relação ao medicamento referência (R)

## CONCLUSÕES

A partir dos resultados das análises dos perfis de dissolução, conforme as determinações da RDC 31, pôde-se concluir que o medicamento referência liberou mais 85% do ativo em 15 minutos,

assim como todos os genéricos analisados e os similares S2, S3, S4 e S5, sendo que a dissolução não foi um fator limitante para a absorção do ativo. Somente o S1 não liberou 85% do seu ativo em 15 minutos, não apresentando, então, perfil de dissolução semelhante ao medicamento referência. Quando avaliados pela eficiência de dissolução, somente os produtos G4, S2, S4 e S3 são comparáveis ao medicamento referência. O genérico G2 e o similar S1 foram os medicamentos com melhor e pior eficiência de dissolução, respectivamente.

Em relação ao custo-benefício, entende-se que existem boas alternativas para a intercambiabilidade de loratadina 10 mg no mercado brasileiro, mas, em algumas situações, a eficácia do produto pode não ser a mesma, em caso de substituição.

## REFERÊNCIAS

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. 677 p.

BORTOLUZI, P.; LAPORTA, L. V. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos contendo cimetidina. **Disciplinarum Scientia**. Série: Ciências da Saúde, v. 8, n. 1, p. 21-38, 2008.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 92, de 23 de outubro de 2000. Modifica a Resolução ANVS nº 510 de 1º de outubro de 1999, publicada no Diário Oficial da União de 4 de outubro de 1999 e republicada em 18 de novembro de 1999. **Diário Oficial da União**, Brasília, 24 de outubro de 2000.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 36, de 15 de março de 2001. Dispõe sobre a proibição de comercialização de medicamentos similares no Brasil, com denominação genérica. **Diário Oficial da União**, Brasília, 16 março de 2001.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 134, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. **Diário Oficial da União**, Brasília, 02 de junho de 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17, de 02 de março de 2007. Dispõe sobre o registro de medicamento similar e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 03 de março de 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 31, de 31 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. **Diário Oficial da União**, Brasília, 12 de agosto de 2010.

BRUM, T. F. et. al. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. **Revista de Ciência Farmacêutica Básica e Aplicada**, v. 33, n. 3, p. 373-378, 2012.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Modeling and comparacion of dissolution profiles. **European Journal Pharmaceutical Sciences**, v. 13, p. 123-133, 2001.

CRUZ, A. P. et al. Estudo de equivalência farmacêutica de comprimidos de hidroclorotiazida. **Revista Ciências da Saúde**, v. 24, p. 19-27, 2005.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2010.

GENNARO, A. R. **Remington**: the science and practice of pharmacy. 20. ed. Philadelphia: University of the Sciences in Philadelphia, 2000. 2077p.

GUERREIRO, C. A. M. et al. Considerações e recomendações para o uso de formulações de drogas antiepilépticas. **Journal Epilepsy Clinical Neurophysiology**, n. 3, v. 14, p. 129-133, 2008.

PITA, N. O. G.; PRATES, E. C.; FERRAZ, H. G. Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de ciprofloxacino 250 mg comercializados como similares do Brasil. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 40, n. 3, p. 309-315, 2004.

PUGENS, A. M.; DONADUZZI, C. M.; MELO, E. B. Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. **Revista eletrônica de Farmácia**, v. 1, n. 5, p. 32-45, 2008.

RODRIGUES, P. O. et al. Equivalência farmacêutica entre comprimidos de propranolol comercializados no mercado nacional. **Infarma**, v. 18, n. 3/4, p. 16-21, 2006.

SIMONS, F. E. R. H1-Antihistamines: more relevant than ever in the tratament of allergic disorders. **Journal Allergy Clinical Immunology**, v. 112, n. 4, p. S42-S52, 2003.

STORPIRTIS, S. et al. Equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. **Infarma**, v. 16, p. 51-56, 2004.

VALENTE, B. R. et al. Estudo comparativo dos perfis de dissolução de cápsulas de cloridrato de fluoxetina. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 10, n. 3, p. 01-10, 2013.

VARILLAS, M. A. et al. Estudio comparativo de comprimidos de loratadina. **Latin American Journal Pharmacy**, v. 27, n. 4, p. 492-7, 2008.

VIEIRA, F. S.; ZUCCHI, P. Diferenças de preços entre medicamentos genéricos e de referência no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. 3, p. 444-449, 2006.

VIÑAS, M. A.; QUIROGA, E.; KLENA, D. Equivalência farmacêutica de comprimidos de carbamazepina comercializados na Argentina. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 19, n. 1, p. 59-63, 2000.

YUKSEL, N.; KANI, A. E.; BAYKARA, T. Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and independent methods. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 209, p. 57-67, 2000.