
Estudos de equivalência farmacêutica para registro de medicamentos genéricos no Brasil

— Chin Yi Su —
Renato Kanda Maalouf

“Equivalentes Farmacêuticos são medicamentos que contêm o mesmo fármaco, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, mesma forma farmacêutica e via de administração e são idênticos em relação à potência ou concentração.”

ANVISA

- Medicamentos Genéricos - Lei Nº 9.787, de 10 de Fevereiro de 1999
- Medicamentos Similares - RDC nº 135, de 29 de Maio de 2003

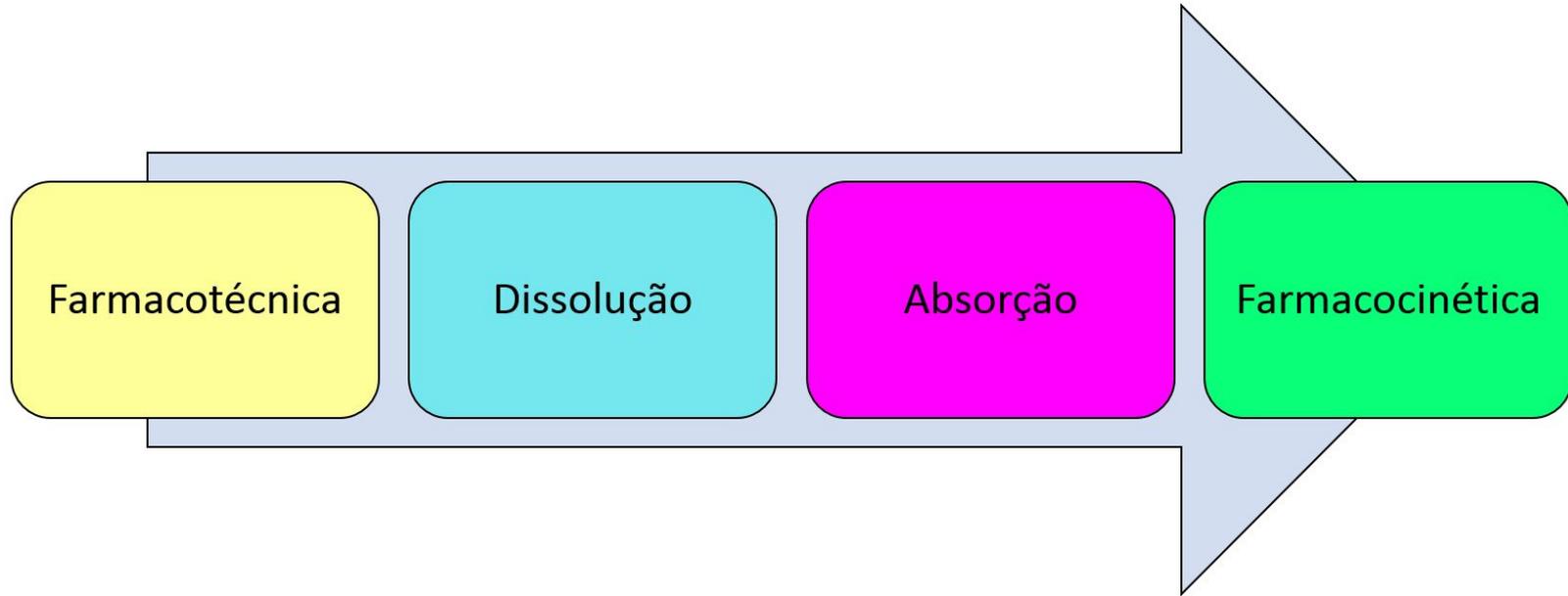
ESTABELECIMENTO DE PARÂMETROS

- Variabilidade dos processamentos



BIODISPONIBILIDADE

- Sólidos



INFLUÊNCIAS

- Polimorfismo
- Tamanho de partícula
- Excipientes
- Revestimentos
- Processamento Industrial

da SILVA JA. Dissolução de comprimidos: estudo comparativo de apresentações genéricas contendo diazepam. Monografia (Pós-Graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas). Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro. 2013.

REGISTRO

Monografia em Farmacopeia Brasileira

Monografia em Farmacopeia Autorizada

“Métodos Gerais”

ANVISA

maria. Resfriar. Adicionar 5 ml. de ácido persulfúrico, 10 ml. de ácido fluorídrico, 10 ml. de ácido sulfúrico e evaporar em chapa de aquecimento. Observa-se fumaça intensa. Resfriar cuidadosamente e transferir para biquêr de 100 ml. com auxílio de alguns mililitros de ácido clorídrico. Evaporar até a secura e resfriar. Adicionar 5 ml. de ácido clorídrico, diluir com água para aproximadamente 40 ml., e aquecer para dissolver qualquer resíduo presente. Resfriar, transferir para balão volumétrico de 100 ml. e completar o volume com água. Utilizar 25 ml. desta solução e proceder conforme descrição em *Ensaio limite para arsênio*. No máximo 0,0003% (1 ppm).

Cloroeto (5.3.2.1). Ferver 5 g da amostra em 50 ml. de água sob refluxo por 2 horas, resfriar e filtrar. Utilizar 7 ml. do filtrado e 2 ml. de ácido clorídrico padrão 0,01 M. Proceder conforme *Ensaio limite para cloreto*. No máximo 0,1% (1000 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método 1*. Transferir 16,7 ml. da solução obtida no ensaio para *Arsênio*, para

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Ajuvante farmacotécnico

DIPIRONA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_{11}H_{16}N_2NaO_5 \cdot H_2O$.

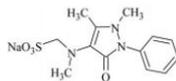
IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Adicionar a 0,5 g do pó, algumas gotas de peróxido de hidrogênio concentrado. Desenvolve-se uma coloração azul, que desaparece rapidamente passando a vermelha intensa (reação fortemente exotérmica).

Farmacopeia Brasileira, 5ª edição 913

DIPIRONA SÓDICA MONOIDRATADA

Dipyrnon natrium monohydricum



$C_{11}H_{16}N_2NaO_5 \cdot H_2O$; 351,335

dipirona sódica monoidratada; 09564

Sal de sódio do ácido 1-[2,3-didro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-yl]metilamino]metanossulfônico hidratado (1:1:1)

[5907-28-0]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de $C_{11}H_{16}N_2NaO_5$ em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, quase branco e inodoro.

Solubilidade. Solúvel em água e metanol, pouco solúvel em etanol, praticamente insolúvel em éter etílico, acetona, benzeno e clorofórmio.

IDENTIFICAÇÃO

A. A 2 ml. da solução oral, adicionar 2 ml. de peróxido de hidrogênio 30% (pp). Desenvolve-se coloração azul, que desaparece rapidamente, passando a vermelho intenso.

B. A 2 ml. da solução oral, adicionar 2 ml. de persulfato de potássio 10% (pv). Desenvolve-se coloração amarela intensa.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da solução. Dissolver 2,5 g da amostra em água destilada de dióxido de carbono e completar o volume para 50 ml. com o mesmo solvente. A solução apresenta-se límpida (5.2.25). Imediatamente após a preparação, comparar 5 ml. da solução da amostra com 5 ml. da *Solução padrão de cor*, descrita a seguir. A cor não é mais intensa que a da solução padrão de cor (5.2.12).

Solução padrão de cor: misturar 0,75 ml. da *Solução (1)*, 0,25 ml. da *Solução (2)*, 0,25 ml. da *Solução (3)* e 48,75 ml. da *Solução (4)*.

Solução (1): dissolver 4,51 g de cloreto férrico com 3,2 ml. de ácido clorídrico M e completar o volume com água

B. Misturar 0,5 g do pó dos comprimidos com algumas gotas de persulfato de potássio a 10% (pv). Desenvolve coloração amarelo intensa após 5 minutos de reação.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de dose unitária (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 500 ml.

Aparelhagem: pás, 50 rpm

Tempo: 45 minutos

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em ácido clorídrico 0,1 M, até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 235 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{11}H_{16}N_2NaO_5 \cdot H_2O$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a solução de dipirona SQR em concentração conhecida, preparada no mesmo solvente.

Tolerância: não menos do que 70% (Q) da quantidade declarada de $C_{11}H_{16}N_2NaO_5 \cdot H_2O$ se dissolvem em 45 minutos.

DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar quantidade do pó equivalente a 0,35 g de $C_{11}H_{16}N_2NaO_5 \cdot H_2O$ e transferir, quantitativamente, para erlenmeyer. Adicionar 25 ml. de água, 5 ml. de ácido acético glacial e agitar até dispersão homogênea. Titular com sódio 0,05 M SV, em temperatura abaixo de 15 °C, utilizando 1 ml. de amido SI, como indicador. Cada ml. de sódio 0,05 M SV equivale a 17,570 mg de $C_{11}H_{16}N_2NaO_5 \cdot H_2O$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

d

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira 5ª Edição – Volume 2. p 912-913, 2010.

Comprovação de Equivalência Farmacêutica.....

...exclusivamente por Centros devidamente habilitados pela Anvisa

RDC Nº 31, de 11 de Agosto de 2010



Ir para o conteúdo 1 Ir para o menu 2 Ir para a busca 3 Ir para o rodapé 4

ACESSIBILIDADE ALTO CONTRASTE MAPA DO SITE

ENGLISH

ANVISA

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Buscar no portal

Webmail

Perguntas Frequentes | Legislação | Contato | Serviços da Anvisa | Dados Abertos | Área de Imprensa

VOCÊ ESTÁ AQUI: PÁGINA INICIAL / ATUAÇÃO / REGISTROS E AUTORIZAÇÕES / MEDICAMENTOS / PRODUTOS / EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

Consulte a situação de documentos

Peticionamento Eletrônico

Alertas

Consultas públicas

SNGPC

REGISTROS E AUTORIZAÇÕES

Agrotóxicos

Alimentos

Cosméticos

Embarcações

Farmácias e Drogarias

Insumos farmacêuticos

Medicamentos

Portos, Aeroportos e Fronteiras

Produtos para a saúde

Saneantes

Regularização de Produtos - Medicamentos

Equivalência Farmacêutica



Análise de Estudos



Centros



Informes



Legislação



Nota Técnica/Ofícios



Formulários e procedimentos



Roteiros

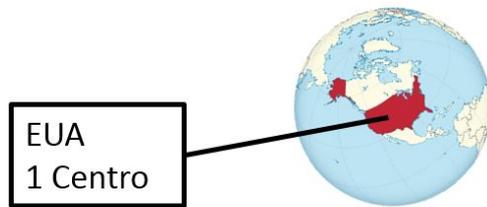
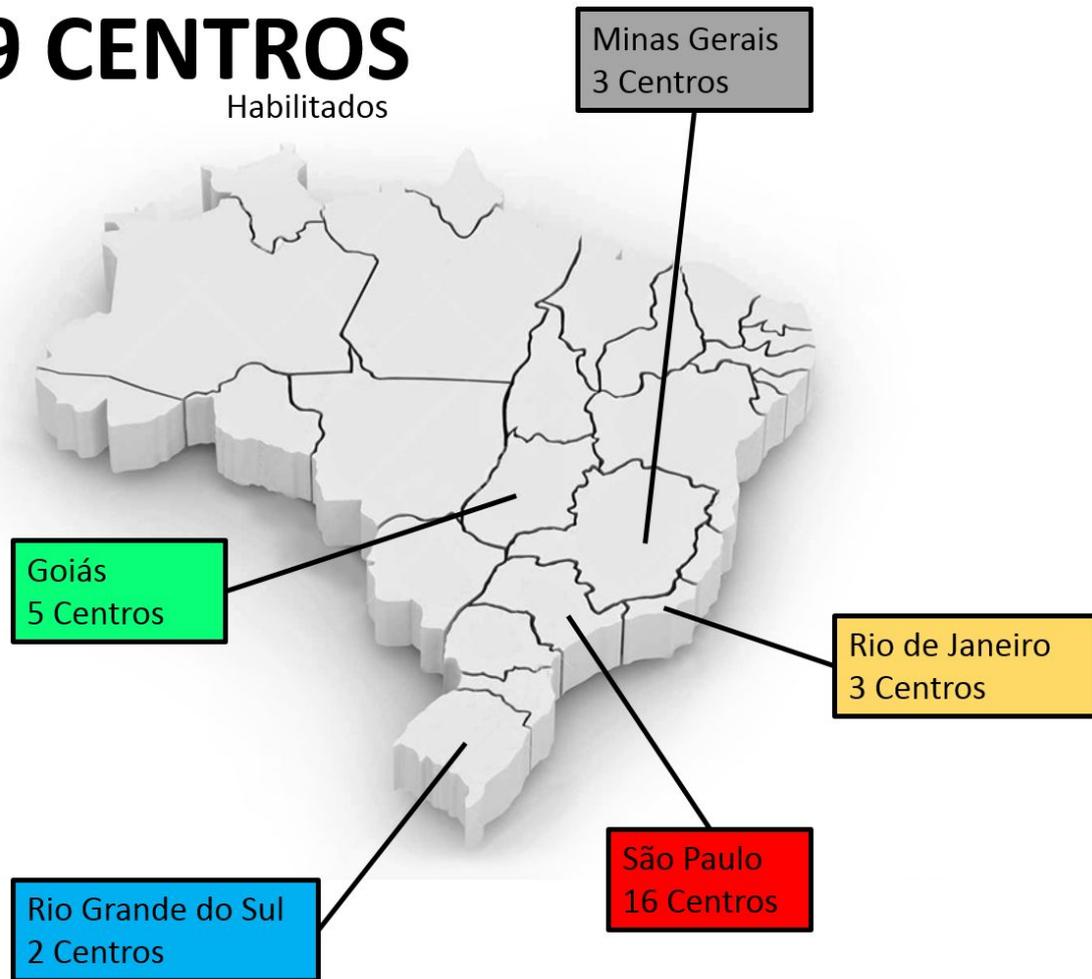


Perguntas Frequentes

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Centros de Equivalência Farmacêutica. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/centros-de-equivalencia-farmacutica>>

29 CENTROS

Habilitados



Habilitação Suspensa	4
Habilitação Cancelada	37

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Centros de Equivalência Farmacêutica. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/centros-de-equivalencia-farmacêutica>>. Visitado em 15 de Abril de 2017

- Suspensão
 - Descumprimento de Boas Práticas
 - Desvio de Qualidade
- Cancelamento
 - Descumprimento de Boas Práticas
 - Vencimento
 - Exclusão de todos escopos de ensaios habilitados
 - Voluntário

RDC Nº 67, de 23 de Março de 2016

Consulte a situação de documentos

Peticionamento Eletrônico

Alertas

Consultas públicas

SNGPC

MEDICAMENTOS

↳ Consultas e Serviços

↳ Cidadão

↳ Empresas

↳ Serviços e Profissionais de Saúde

↳ Informações Técnicas

↳ Atividades

Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)

Publicações

Notícias

Perguntas Frequentes

ATUAÇÃO

Regulamentação

Registros e Autorizações

Fiscalização e Monitoramento

Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

Educação e Pesquisa

ASSUNTOS

Agrotóxicos

Centros de Equivalência Farmacêutica



Centro Equivalência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro - Programa de Biofarmácia e Farmacometria - LabCQ	
HABILITAÇÃO: Anexo à Resolução – RE nº 3.479, de 29 de dezembro de 2016	
Validade da Habilitação: 02/01/2019 LICENSE: RE #3479, December 29th, 2016	
HISTORICO HISTORY	
EQUIPAMENTOS EQUIPMENTS	
RESPONSAVEIS RESPONSIBLE PERSONNEL	
COORDENADOR DO CENTRO: CENTRE CO-ORDINATOR:	Valéria Pereira de Sousa
RESPONSAVEL DA QUALIDADE: QUALITY RESPONSIBLE:	Ana Luiza Ferreira Macedo Soares
RESPONSAVEL DA QUALIDADE SUBSTITUTO: QUALITY RESPONSIBLE SUBSTITUTE:	Lúcio Mendes Cabral
RESPONSAVEL TECNICO: TECHNICAL RESPONSIBLE:	Valéria Pereira de Sousa
RESPONSAVEL TECNICO SUBSTITUTO: TECHNICAL RESPONSIBLE SUBSTITUTE:	Tailane Sant'Anna Moreira
SEDE DO CENTRO DE EQUIVALENCIA FARMCEUTICA HEADQUARTER	
Endereço (ADDRESS): Av Carlos Chagas Filho, 373, CCS, Bloco B ss, salas 14, 15 e 36, Bloco A 2º andar sala 24. Cidade Universitária Rio de Janeiro- RJ CEP (ZIP CODE): 21 941-902 Telfax (PHONEFAX): 21 2280-1784 r211 E-mail: valeria@pharma.ufjr.br e labcoqgarantia@pharma.ufjr.br	
ESCOPO (SCOPE OS ANALYSIS)	
Realização de Ensaio de Equivalência Farmacêutica de Medicamentos de Formas Farmacêuticas em conformidade com as Resoluções da Anvisa:	
<ul style="list-style-type: none"> • Ensaio físico-químicos de formas farmacêuticas sólidas; • Ensaio físico-químicos de formas farmacêuticas semi-sólidas; • Ensaio físico-químicos de formas farmacêuticas líquidas; • Ensaio microbiológicos para produtos não-estéreis: contagem do número total de micro-organismos mesofílicos e pesquisa de microrganismos patogênicos; incluindo:	
<ul style="list-style-type: none"> • Ensaio em medicamentos antineoplásicos; • Ensaio de formas farmacêuticas especiais: <ul style="list-style-type: none"> • Transdermicos; • Lipossomas; 	

CENTROS DE EQUIVALENCIA FARMACEUTICA

Cancelados

Habilitados internacionais

- Habilitados nacionais

+ Estados

Suspensos

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Centros de Equivalência Farmacêutica. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/centros-de-equivalencia-farmacutica>>. Visitado em 15 de Abril de 2017

Métodos Gerais

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira
5ª Edição – Volume 1. 2010.

IDENTIFICAÇÃO

- Método Cromatográfico
 - Cromatografia de Camada Delgada
 - Cromatografia Gasosa
 - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

- Método Espectrofotométrico

- Titulação

Métodos Gerais aplicados a comprimidos de liberação imediata

Determinação de Peso

A pesagem das formas farmacêuticas são realizadas em balanças de sensibilidade adequada ao teste.

- 20 comprimidos são pesados para a determinação do peso médio. Não se pode tolerar mais que duas unidades fora dos limites expressos na Tabela 1.

Tabela 1 - Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária

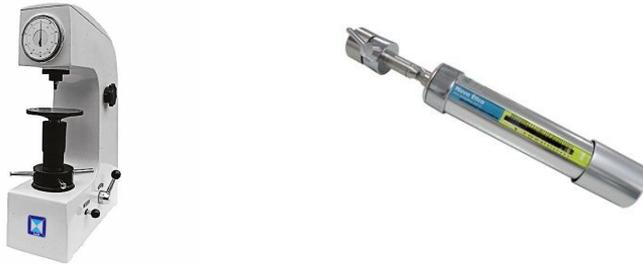
<i>Formas farmacêuticas em dose unitária</i>	<i>Peso médio</i>	<i>Limites de variação</i>
Comprimidos não revestidos ou revestidos com filme, comprimidos efervescentes, comprimidos sublinguais, comprimidos vaginais e pastilhas	80 mg ou menos	± 10,0%
	mais que 80 mg e menos que 250 mg	± 7,5%
	250 mg ou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

Determinação da resistência mecânica

Envolvem testes de **dureza** e **friabilidade**

Estudar a resistência à quebra/ruptura do comprimido causada por queda ou fricção.

Teste de dureza



- consiste na aplicação de força diametralmente sobre o comprimido, necessária para o seu esmagamento ou ruptura
- manual ou mecânica
- 10 comprimidos
- resultado é expresso pela média dos valores obtidos

Teste de friabilidade



- resistência dos comprimidos à abrasão, quando são submetidos à ação mecânica do friabilômetro manual ou mecânica
- velocidade: **25 rpm e tempo de 4 minutos.**
- aceitabilidade: unidades com **perda igual ou inferior a 1,5%** do seu peso ou segundo a porcentagem estabelecida na monografia.

Teste de desintegração

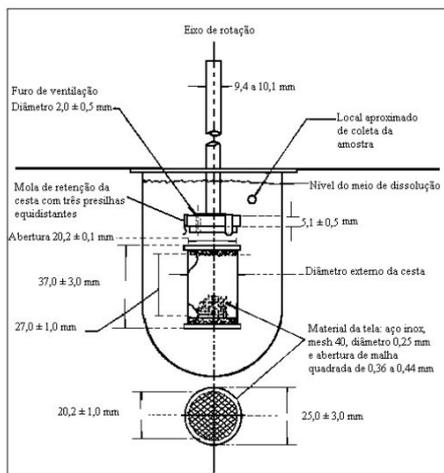


O teste permite avaliar se os comprimidos e as cápsulas se desintegram na faixa de tempo especificado.

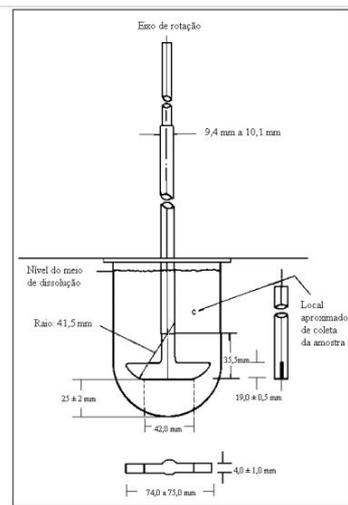
- 6 unidades no teste, colocados em cada tubo do aparelho;
- líquido de imersão: água, a 37 ± 1 °C, ou outro líquido especificado na monografia
- final da operação, observar se todas unidades foram desintegradas.
- para comprimidos não revestidos: até 30 minutos, a menos que esteja especificado na monografia individual.

Teste de dissolução

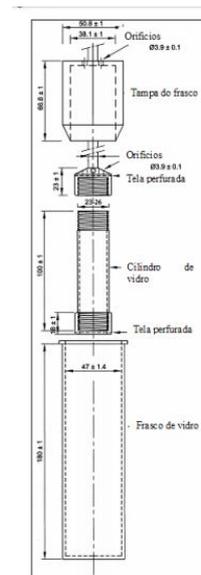
Permite determinar a quantidade de ativo dissolvido no meio de dissolução, sob condições e aparelhagens específicas e deve atender aos limites de especificação descritos na monografia.



Cestas



Pás



Critérios de aceitação na dissolução

Tabela 3 - Critérios de aceitação para formas farmacêuticas de liberação imediata

<i>Estágios</i>	<i>Nº de amostras testadas</i>	<i>Critérios de aceitação</i>
E_1	06	Cada unidade apresenta resultado maior ou igual a $Q + 5\%$
E_2	06	Média de 12 unidades ($E_1 + E_2$) é igual ou maior que Q e nenhuma unidade apresenta resultado inferior a $Q - 15\%$.
E_3	12	Média de 24 unidades ($E_1 + E_2 + E_3$) é igual ou maior do que Q , não mais que duas unidades apresentam resultados inferiores a $Q - 15\%$ e nenhuma unidade apresenta resultado inferior a $Q - 25\%$.

Uniformidade de doses unitárias

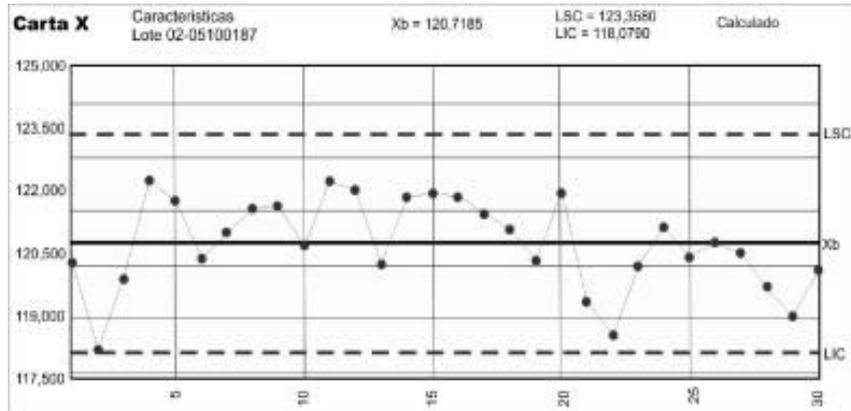
- verificar se há uma distribuição homogênea de quantidade de ativos nas unidades testadas
- garantir que todas as unidades do lote apresentem quantidade de ativo próxima da dose declarada.

Tabela 4 - Aplicação do método de Uniformidade de Conteúdo (UC) ou de Variação de Peso (VP) de acordo com a forma farmacêutica,

<i>Forma Farmacêutica</i>	<i>Tipo</i>	<i>Subtipo</i>	<i>Dose e proporção do fármaco</i>	
			≥ 25 mg e $\geq 25\%$	< 25 mg ou $< 25\%$
Comprimidos	não revestidos		VP	UC
	revestidos	filme	VP	UC
		outros	UC	UC
Cápsulas	duras		VP	UC
	moles	suspensões, emulsões ou géis soluções	UC	UC
			VP	VP
Sólidos acondicionados em recipientes para dose única	componente único		VP	VP
	múltiplos componentes	solução liofilizada no recipiente final	VP	VP
		outros	UC	UC
Soluções acondicionadas em recipientes para dose única			VP	VP
Outros			UC	UC

Uniformidade de Conteúdo

- baseia-se no doseamento do conteúdo individual do componente ativo de um número de doses unitárias para determinar se o conteúdo individual está dentro dos limites especificados.



Variação de Peso

- teste no qual é estimado quantidade de fármaco por unidade a partir do resultado do doseamento e dos pesos individuais



Métodos Gerais aplicados a injetável de aplicação intravascular

Determinação de volume

Injetáveis de dose única

Número de unidades testadas varia com o volume de cada unidade

- o conteúdo de cada unidade é removido com auxílio de uma seringa acoplada a uma agulha e transferido para uma proveta seca calibrada que não apresente volume 2,5 vezes maior que o volume a ser medido.
- Alternativa: transferir o conteúdo da seringa para bquer seco tarado, sendo o volume calculado pelo peso do líquido, em gramas, dividido pela sua densidade.



Injetáveis de dose múltipla

Para injetáveis de doses múltiplas rotulados para conter um número específico de doses de um determinado volume, selecionar um uma unidade e proceder as medições para cada dose, conforme descrito para injetáveis de dose única.

Injetáveis em cartuchos ou seringas pré-carregadas

Transferir o conteúdo de cada recipiente, utilizando os acessórios necessários (agulha, êmbolo, corpo de seringa) sem esvaziar a agulha, para béquer seco tarado. Calcular o volume pela sua densidade.

Injetáveis de grande volume (soluções parenterais)

Selecionar duas unidades e transferir o conteúdo de cada recipiente para provetas secas calibradas de capacidade que não exceda 2,5 vezes o volume a ser medido.



Determinação de viscosidade

Na determinação da viscosidade, a especificação da temperatura para realização do ensaio é imprescindível.



Viscosímetro de Ostwald



Viscosímetro de Ubbelohde



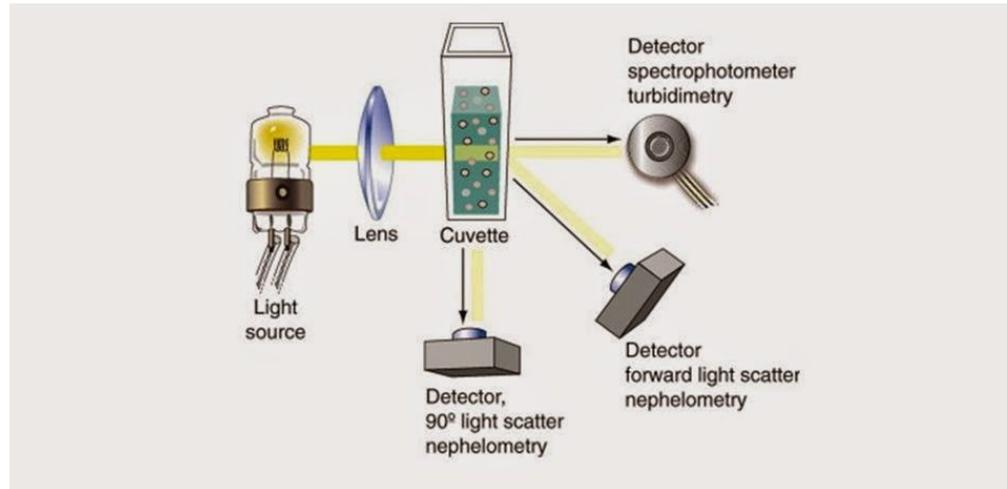
Viscosímetro de Höppler

Métodos Gerais aplicados a Suspensões Orais

- Uniformidade de Dose Unitária
- Determinação de Volume*
 - Demanda agitação
- Teste de Dissolução**
 - Método das Pás
 - Influência da viscosidade e composição

Turbidimetria e Nefelometria

- Métodos complementares
- Variantes Espectrofotométricas
- Preferência por Suspensões diluídas



CONCLUSÃO

Viabilização de Medicamentos Similares e do Programa dos Genéricos

Validação de Processos

Garantia de Segurança e Eficácia

REFERÊNCIAS

ARAÚJO LU, ALBUQUERQUE KT, KATO KC, SILVEIRA GS, MACIEL NR, SPÓSITO PA, et al. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. Rev Panam Salud Publica. 2010; 28(6):480–92.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira 5ª Edição – Volume 1. 2010

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira 5ª Edição – Volume 2. 2010

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE n.897, de 29 de maio de 2003. Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência. Diário Oficial da União, Brasília, 02 jun. 2003b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Centros de Equivalência Farmacêutica. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/centros-de-equivalencia-farmaceutica>>. Acesso em 15 de Abril de 2017.

BRASIL. Lei nº 9787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília. 11 Fevereiro de 1999.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n.135, de 29 de maio de 2003. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. Diário Oficial da União. Brasília. 02 jun. 2003a

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 31, de 11 de Agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo. Diário Oficial da União, Brasília, nº 154, 12 de agosto de 2010. Seção 1. p. 36.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 67, de 23 de Março de 2016. Dispõe sobre as petições de solicitação de habilitação, renovação de habilitação, modificações pós-habilitação, terceirização de ensaio, suspensões e cancelamentos de Centros de Equivalência Farmacêutica e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, nº 154, 24 de Março de 2016. Seção 1. p. 52.

MARCOLONGO, R. Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica. 2003. Dissertação (Mestrado em Produção e Controle Farmacêuticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

NOVARETTI MCZ, QUITÉRIO LM, PISCOPO MR. Desafios na Gestão de Medicamentos Genéricos no Brasil: da Produção ao Mercado Consumidor. XXXVIII Encontro da ANPAD. Rio de Janeiro. 2014
da SILVA JA. Dissolução de comprimidos: estudo comparativo de apresentações genéricas contendo diazepam. Monografia (Pós-Graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas). Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro. 2013.

PEREZ LU. Análises Químico-Instrumentais. Disponível em <http://lauraucros.blogspot.com.br/2014/10/nefelometria_19.html>. Acesso em 17 de Abril de 2017.

SIMCH FH. Testes aplicados em estudos de equivalência farmacêutica área: físico-química. Monografia (Relatório de Conclusão de Curso). Universidade Federal do Paraná. 2013

STORPIRTIS S, MARCOLONGO R, GASPAROTTO FS, VILANOVA CM. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. Infarma. 16 (9-10): 51-56, 2004.