

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Disciplina FBF5777- Tópicos Gerais em Fármacos e Medicamentos.



BIOFARMACOTÉCNICA

Aluno:

Eduard Diego Alonso Aroca Sevillano

Docentes:

Profa. Dra. Jeanine Giarolla Vargas

Prof. Dr. Gabriel Lima Barros de Araújo

Prof. Dr. Felipe Rebello Lourenço

São Paulo 2019

Sumário

1. INTRODUÇÃO	4
2. MEDICAMENTOS.....	5
3. BIODISPONIBILIDADE	5
4. BIOEQUIVALÊNCIA, EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E INTERCAMBIALIDADE DE MEDICAMENTOS	7
5. DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS RELACIONADOS À BD	8
5.1 FÁRMACO	9
5.2 EXCIPIENTES.....	9
5.3 FORMULAÇÃO	10
5.4 ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS	10
5.6 ENSAIO DE BIOEQUIVALÊNCIA.....	10
6. TECNOLOGIAS PARA MELHORAR A BIODISPONIBILIDADE.....	11
6.1 MICRONIZAÇÃO	12
6.2 DISPERSÕES SÓLIDAS.....	12
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	13
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	14

RESUMO

Os problemas mais frequentes na indústria farmacêutica são relacionados à biodisponibilidade dos fármacos, tendo em conta uma série de fatores durante a produção dos medicamentos. Entretanto, a biofarmacotécnica além de considerar o conceito da farmacotécnica, que envolve o processo de fabricação de um medicamento, estuda a biodisponibilidade dos fármacos dando importância a suas propriedades físico-químicas, sendo definida a biodisponibilidade como a quantidade do fármaco que atinge no sítio de ação para exercer o efeito farmacológico. A bioequivalência é a comparação das biodisponibilidades de dois produtos farmacêuticos com a finalidade de garantir a qualidade e intercambialidade do produto genérico em relação ao medicamento de referência. Desse modo, o objetivo desta revisão é abordar sobre o desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas, visando um produto farmacêutico com uma biodisponibilidade adequada do fármaco para assegurar um produto de qualidade.

Palavras chaves: Biofarmacotécnica, biodisponibilidade, bioequivalência.

1. INTRODUÇÃO

Antigamente, a resposta do tratamento farmacológico dependia principalmente do fármaco, não obstante a forma de fabricação do medicamento e os componentes da formulação também podem gerar questionamentos sobre produtos ineficazes, sendo capaz de prejudicar na liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica influenciando diretamente na biodisponibilidade (STORPIRTIS E CONSIGLIERI, 1995; PORTA, 2013).

A farmacotécnica é uma área da farmácia que envolve o processo de fabricação de um medicamento através de uma forma farmacêutica idônea considerando a sua via de administração para obter a eficácia terapêutica. A biofarmacotécnica além de considerar o conceito da farmacotécnica, estuda a biodisponibilidade dos fármacos dando importância a suas propriedades físico-químicas (STORPIRTIS, 1999; 2004).

A biodisponibilidade é a quantidade do fármaco que atinge no local de ação para exercer o efeito farmacológico esperado. Quando um medicamento é administrado de forma intravascular a biodisponibilidade é aproveitada ao 100%, por outro lado quando fosse administrada por via extravascular a quantidade de fármaco disponível será diferente à dose inicial (STORPIRTIS, 2009, FDA 2014).

Os problemas mais frequentes na indústria farmacêutica são relacionados à biodisponibilidade dos fármacos (especialmente classe II e IV), além disso, desconhecer as características dos componentes da formulação e as técnicas aplicadas durante a fabricação, podem influenciar ao momento do desenvolvimento (SHINGAL; CURATOLO, 2004).

O desenvolvimento de uma formulação com as características que o fármaco possa alcançar a sua máxima biodisponibilidade é um desafio na indústria farmacêutica, especificamente para a área da farmacotécnica. O amplo conhecimento que o pesquisador deve ter em relação às propriedades físico-químicas do fármaco e componentes da formulação para poder garantir um medicamento de qualidade (PESSANHA, 2012).

Dessa forma, o objetivo desta revisão é abordar sobre o desenvolvimento de medicamentos de formas farmacêuticas sólidas,

especificamente os comprimidos, visando um produto farmacêutico com uma biodisponibilidade adequada do fármaco para assegurar a eficácia e a segurança.

2. MEDICAMENTOS

O medicamento é uma forma farmacêutica que se compõe pela mistura de um fármaco ou fármacos com excipientes, produzido com a finalidade de prevenir ou curar doenças. No Brasil, os medicamentos estão registrados como genéricos, similares e de referência segundo o órgão regulador a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2003)

Quadro 1. Tipos de medicamentos no Brasil

Medicamentos	
Referência	Medicamento denominado inovador ou de marca, possui segurança e eficácia científica previamente certificada ao registro da ANVISA, agência reguladora.
Similar	Identificado pelo nome comercial, não obstante possui a mesma concentração molar ou dose de ingrediente farmacêutico ativo (IFA), forma farmacêutica (mesma via de administração) do que os medicamentos de referência. As diferenças que apresenta são no tipo de embalagem primário ou secundário, validade, componentes da formulação, formatação do comprimido, sendo testados em provas de qualidade pela ANVISA em comparação com a referência.
Genérico	Contém o mesmo IFA em comparação a referência e comprovada a sua qualidade (ANVISA), eles são fabricados após do vencimento da patente do medicamento. O medicamento genérico é identificado pelo nome do princípio ativo, sendo de preço razoável.

Fonte: Adaptado da ANVISA, 2003, WHO, 2012.

3. BIODISPONIBILIDADE

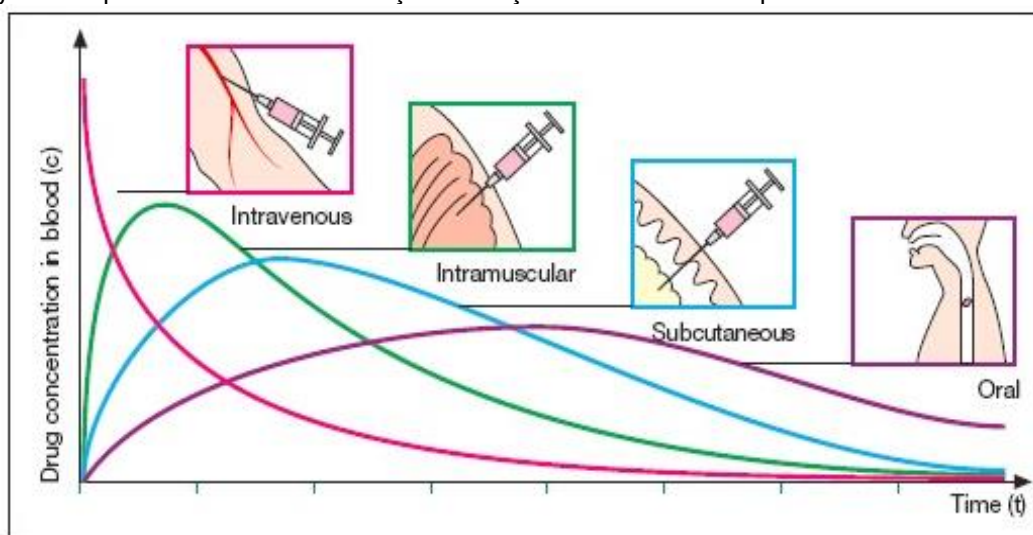
Entre os anos 60 e 70, evidências associadas ineficácia terapêutica e intoxicações em medicamentos alertaram às autoridades sanitárias que propor novos critérios para registrar um medicamento no mercado, as quais incorporam estudos de biodisponibilidade para garantir a segurança e a eficácia do medicamento (BORGE, 2018; PORTA, 2013).

A biodisponibilidade (BD) é a velocidade e a quantidade de um IFA que através do fenômeno da absorção atinge à circulação sistêmica ou no sítio de ação. Para calcular a BD é necessário conhecer diferentes parâmetros farmacocinéticos como a área sob a curva (ASC) em função do tempo (t), a

qual representa a extensão do fármaco absorvido depois da administração de uma dose (BORGE, 2018; PORTA, 2013; STORPIRTIS; GONCALVES; CHIANN; GAI, 2009).

Quando um medicamento é administrado em forma de injetável (IV) é garantido que sua BD será máxima (1.1), em contrapartida se fosse administrado por via oral (EV) é lógico que o rendimento não seria total (1.2), sendo possível que o medicamento se alterou durante o processo de metabolização no trato gastrointestinal. Sabendo que, F na equação 1.2 é o parâmetro conhecido como biodisponibilidade, depois da administração de uma dose por via extravascular (STORPIRTIS; GONÇALVES; CHIANN; GAI, 2009).

Figura 1. Tipos de via de administração e relação com a sua biodisponibilidade.



Fonte: www.interacaomedicamentosa.com/2016/09/biodisponibilidade-e-bioequivalencia.html

$$ASC(IV) = \frac{Dose(IV)}{clearance} \quad (1.1) \quad ASC(EV) = \frac{F \times Dose(EV)}{clearance} \quad (1.2)$$

A BD absoluta é a fração absorvida de uma forma farmacêutica (inovador) administrada de forma extravascular em comparação com um medicamento de referência administrado em forma intravascular (1.3).

$$F = \frac{ASC_{0-t}(EV)}{ASC_{0-t}(IV)} \quad (1.3)$$

A BD relativa é a comparação da quantidade de IFA absorvido a partir da administração extravascular, sendo aplicável para medicamentos inovadores, similares e genéricos baseado em critérios de aceitação de

bioequivalência, pode-se utilizar um medicamento teste e uma referência (1.4) (STORPIRTIS; GONÇALVES; CHIANN; GAI, 2009).

$$F = \frac{ASC_{0-t}(T)}{ASC_{0-t}(R)} \quad (1.4)$$

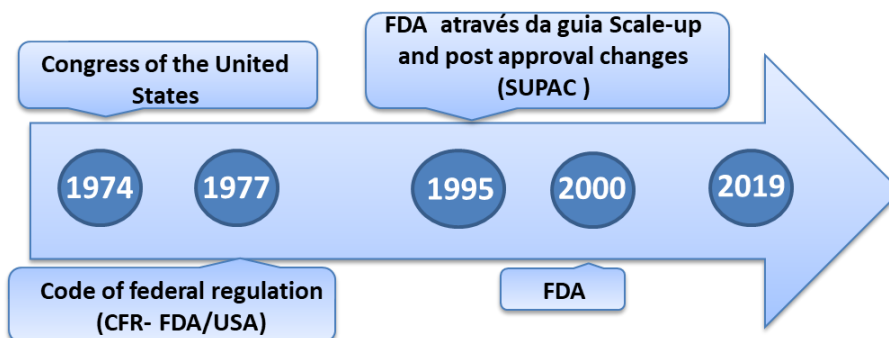
4. BIOEQUIVALÊNCIA, EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E INTERCAMBIALIDADE DE MEDICAMENTOS

No século XX, nos Estados Unidos foi organizada uma assembleia conformada por profissionais da área da saúde para debater sobre os estudos de bioequivalência (BE) concernente a medicamentos genéricos em comparação com a referência. Concluindo-se que para registrar medicamentos novos (genéricos) surgiram-se ensaios de BE pelos problemas associados à equivalência terapêutica em aquela época (CONGRESS OF USA, 1974).

O Code of Federal Regulation elaboraram um regime relacionado à BD e à BE, no qual recomendam que os medicamentos de administração intravascular sejam isentos de ensaio de BE. As formas farmacêuticas sólidas com a dosagem baixa de administração extravascular (orais de liberação imediata) serão isentas, uma vez que os estudos de BE sejam realizados nos mesmos medicamentos com a maior dosagem que seria comercializada no mercado (SHARGEL, 2005).

A Food and Drug Administration (FDA) através da guia Scale-up and post-approval change sugere não realizar ensaios de BE em alguns produtos após do registro, no caso surgira alguma alteração poderá ser empregado ensaios *invitro* (FDA, 1995).

Figura 2. Os principais acontecimentos sobre bioequivalência na época.



Fonte: Próprio do autor.

No ano 2000 a FDA adotou o termo bioisenção fundamentado no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) proposto por Amidon. Permitindo o registro de medicamentos da classe I do SCB (FDA, 2000). O termo BE é a comparação das BD de dois produtos farmacêuticos, nas mesmas condições, com a finalidade de garantir a qualidade e intercambialidade do produto genérico em relação ao medicamento de referência (BORGE, 2018; STORPIRTIS; GONCALVES; CHIANN; GAI, 2009).

Quando nos referimos à equivalência farmacêutica estima-se a comparação de um medicamento teste e de referência na mesma forma farmacêutica, mesma dosagem, as quais cumprem os códigos vigentes relacionados à qualidade. A intercambialidade de medicamentos abrange à equivalência farmacêutica relacionada a produtos genéricos de alta qualidade (PORTA, 2013; STORPIRTIS; GONCALVES; CHIANN; GAI, 2009).

5. DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS RELACIONADOS À BD

A indústria farmacêutica, especificamente na área do desenvolvimento farmacotécnico encarrega-se de inserir uma IFA em uma formulação farmacêutica, empregando-se conhecimento prévio sobre as propriedades físico-químicas das matérias primas, dessa forma garantirem a sua qualidade do produto e minimizando os possíveis efeitos que possam prejudicar ao paciente (VIANA, 2006).

Por outro lado, os fatores mais relevantes que podem afetar à BD são os relacionados ao indivíduo como o estado de saúde, sexo e idade. As vias de administração também são importantes considerar quando for calcular a BD e finalmente o medicamento (características do fármaco, processos de produção e forma farmacêutica) (SHARGEL et al. 2005)

A etapa pré-formulação inicia-se após do recebimento das matérias primas, onde são aplicadas diferentes técnicas para a caracterização de nosso fármaco e os excipientes.

5.1 FÁRMACO

O fármaco é a substância farmacologicamente ativa, a qual exercerá o efeito terapêutico no seu sítio de ação. As principais propriedades físico-químicas dos fármacos relacionadas a problemas de BD são: solubilidade, tamanho de partícula e polimorfismo (PESSANHA, 2012).

A solubilidade de um fármaco é definida como o volume de um solvente, expressado em mililitros, capaz de dissolver uma quantidade de soluto, expressada em miligramas (AMIDOM, 1995). O tamanho de partícula influencia na velocidade de dissolução do fármaco. A superfície de contato de um pó aumenta quando o diâmetro dele é menor (EMSHANOVA, 2008).

O polimorfismo em medicamentos é considerado como a capacidade de um sólido em apresentar diferentes arranjos conformacionais, mantendo a sua identidade química. O problema mais frequente nos polimorfos de um fármaco são as diferenças na estabilidade e solubilidade afetando diretamente na BD e a qualidade do produto. Existem técnicas para avaliar as propriedades físico-químicas dos polimorfos, entre elas: difração de raios X, análises termoanalíticas, microscopia de varredura, entre outras (ARAUJO, 2012).

5.2 EXCIPIENTES

A importância de caracterizar tanto os IFA quanto os excipientes permitirá a otimização da formulação e reduzir possíveis investimentos em futuras pesquisas associados a problemas de incompatibilidade na formulação.

Quadro 2. Tipos e quantidades permitidas de excipientes em uma forma farmacêutica sólida

Excipiente	Função	Exemplos	Concentração (%)
Diluyente	Volume adequado	Celulosa Microcristalina	20-90
Deslizantes	Melhorar fluidez	Dióxido de silício coloidal	0.1-0.5
Aglutinantes	Formação de grânulos	Sacarose	*2-20
			**50-67
Lubrificantes	Fluidez na matriz	Estearato de magnésio	0.25-5

Fonte: Adaptado do HandBook Pharmaceutical Excipients, *granulado seco, **molhado.

A seleção dos excipientes será baseada na forma farmacêutica final (liberação imediata, prolongada, orodispersível, mastigável entre outros). As quantidades utilizadas podem modificar a liberação do fármaco, a metilcelulosa

reduz a área sob a curva (ASC), porque ele é usado como um agente para liberação modificada.

5.3 FORMULAÇÃO

O estágio da formulação ou produção de comprimidos (forma farmacêuticas sólidas) compreende diferentes processos, entre os mais importantes são a compressão direta e ou granulação úmida. As vantagens da compressão direta é eliminação de etapas durante a realização, como a secagem. A compressão por via úmida, a partir da incorporação de um aglutinante forma-se um granulado dos componentes da formulação para posteriormente obter um comprimido com adequadas características de friabilidade e dureza (STORPIRTIS; GONÇALVES; CHIANN; GAI, 2009, 2005; EMSHANOVA, 2008; BACHER, 2008).

Em relação à BD, as formas farmacêuticas solidas que alcançam melhor absorção depois da desintegração e dissolução são os granulados, capsulas, comprimidos, comprimidos revestidos e comprimidos de liberação prolongada

5.4 ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Após o desenvolvimento do produto farmacêutico é avaliada a sua qualidade através dos testes físicos como: Friabilidade, dureza, desintegração, dissolução entre outras. Para garantir a qualidade do medicamento, existem alguns compêndios internacionais (farmacopeia americana), no quais as formas farmacêuticas desenvolvidas devem satisfazer algumas especificações mencionadas em eles (STULZER; SILVA, 2007).

5.6 ENSAIO DE BIOEQUIVALÊNCIA

A necessidade de garantir medicamentos seguros, eficazes e de qualidade para a população empregando ensaios de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade ou bioequivalência e assegurar a intercambialidade entre medicamentos novos e de referência. Nesse cenário, a

legislação brasileira através da lei 9787, do 10 de fevereiro de 1999, atribui critérios de aceitação para os ensaios mencionados.

Os ensaios de equivalência farmacêuticas são realizados entre dois medicamentos (mesmas condições), sendo realizados testes *in vitro* para avaliar se eles contêm a mesma quantidade do fármaco, cujos resultados podem ser um indicativo de BE. Os ensaios de BD relativa ou BE são realizadas em voluntários (sadios) com a finalidade de quantificar uma concentração de IFA em diferentes amostras de sangue, plasma ou urina. As três etapas que compreende este ensaio são: clínicas, analíticas e estatísticas (BRASIL, 2003; PORTA 2013).

A etapa clínica descreve a seleção, administração de medicamentos e coleta da amostra em voluntários sadios. A etapa analítica enfoca-se na análise de amostra coleta na etapa anterior através de métodos bioanalíticos de compêndios ou desenvolvidos e regidos sob a legislação vigente. A última etapa estatística abarca os cálculos dos parâmetros farmacocinéticos requeridos, considerando teste de hipóteses, intervalos de confiança de 90% entre outras, empregando-se software validados (BRASIL, 2003; PORTA 2013).

Os custos de medicamentos no Brasil vêm aumentando consideravelmente nos últimos anos, portanto, a estratégia de reduzir os custos, é através da introdução e aquisição de medicamentos genéricos no mercado. A importância dos estudos de BE é demonstrar que os medicamentos genéricos são eficazes, seguros e de qualidade quanto ao de referência (PORTA 2013; MIDHA; MCKAY, 2009).

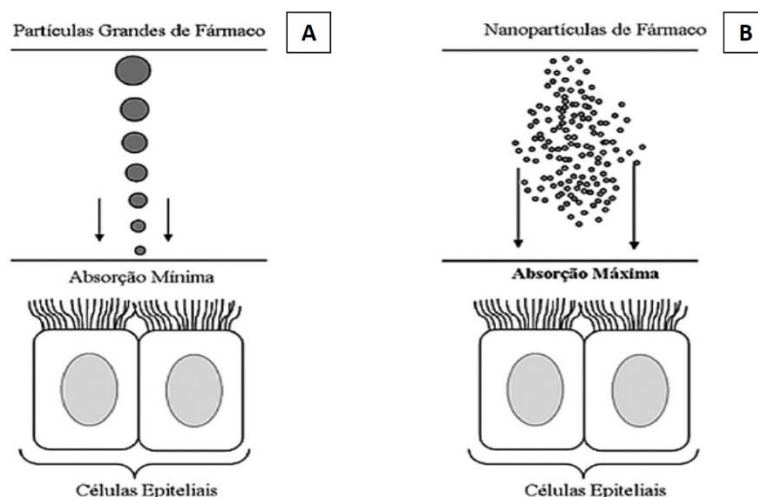
6. TECNOLOGIAS PARA MELHORAR A BIODISPONIBILIDADE

Na atualidade, existem diversas técnicas para atingir a BD de um fármaco que apresentam baixa solubilidade baseado no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), sendo para eles a dissolução um fator que pode influenciar na absorção (AMIDON, 1995).

6.1 MICRONIZAÇÃO

Diminuir o tamanho das partículas de um fármaco, o qual apresenta problemas de solubilidade, favorece consideravelmente na absorção pelo fato de aumentar a superfície de contato. Existem equipamentos especializados para estes processos, os quais promovem a quebra das partículas do material; é uma das tecnologias mais viáveis dentro da indústria farmacêutica considerada de baixo custo. Não obstante, a relevância do manuseio dos pós, torna em casos especiais muito dificultoso (DURAN, 2010).

Figura 3. Fármacos pouco solúveis em água, A) Partículas maiores que apresentam baixa solubilidade e mínima absorção; B) Micronização de partículas que apresentam maior solubilidade e máxima absorção.



Fonte: DURAN, 2010.

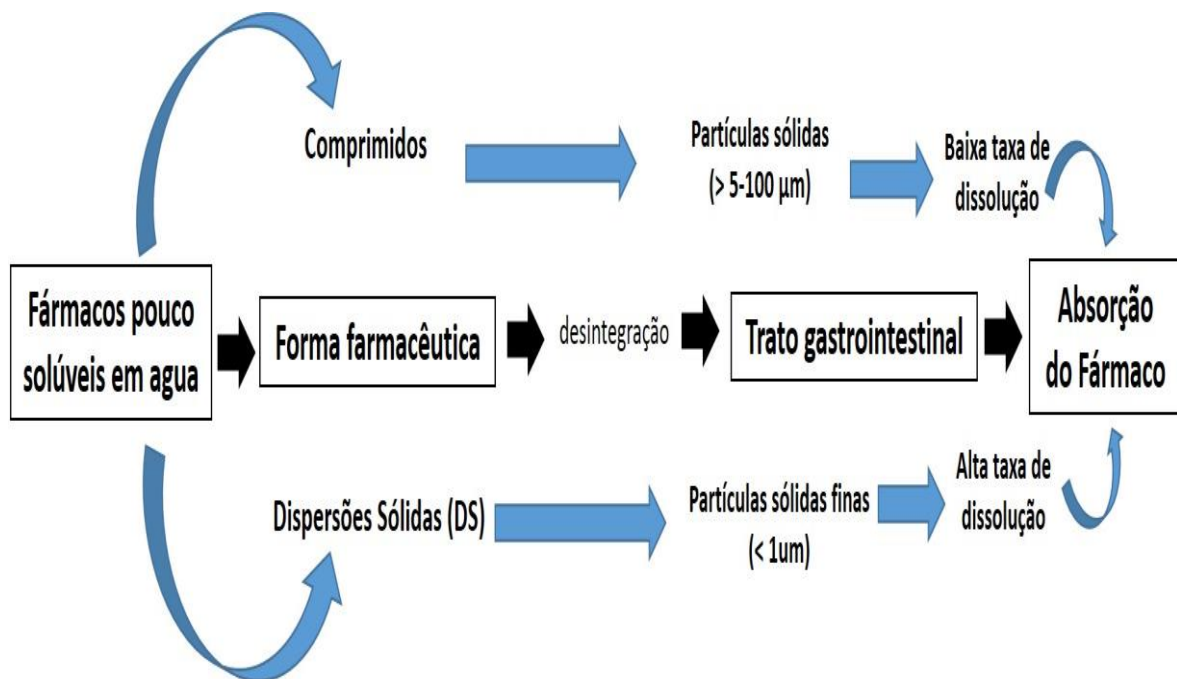
6.2 DISPERSÕES SÓLIDAS

Os avanços tecnológicos, entre eles a estratégia de dispersar o fármaco dentro um polímero (carregador) hidrofílico para conseguir uma biodisponibilidade adequada em relação a um composto farmacologicamente ativo pouco solúvel, faz referência às dispersões sólidas (DS), esta técnica diminui o tamanho de partícula, aumentando a uniformidade e a área superficial (ALVEZ, 2012).

A evolução e aperfeiçoamento de esta técnica de DS vêm através do tempo. No ano de 1960, a primeira geração de DS, os carregadores cristalinos que incluíam açúcares e ureia além de ser poucos solúveis, impedindo a rápida

liberação do fármaco. A segunda geração (1970) no intento de melhorar o problema anterior foram propostos carregadores amorfos como polietilenoglicol (PEG), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP), dentre outros. Na terceira geração, os estudos realizados para melhorar o perfil de dissolução empregando-se a adição de tensoativos ou surfactantes, produz sinergia dos componentes, alcançando o máximo grau de BD (ALVEZ, 2012).

Figura 4. Dispersões sólidas



Fonte: Adaptado de ALVEZ, 2012.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Compreender a relevância da biofarmacotécnica, a qual abrange desde o desenvolvimento da forma farmacêutica, a partir do conhecimento aprofundado das características físico-químicas do fármaco e dos excipientes que são componentes indispensáveis na formulação, cuja finalidade é fabricar um medicamento de alta qualidade atingindo especificações sanitárias do país, com perspectivas de que o medicamento desenvolvido possa atenuar problemas de saúde da população.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVEZ, L. D. S.; LYRA, M. A. M.; ROLIM, L. A.; et al. Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. V. 33, n. 1, p. 17-25; 2012.

AMIDON, G. L. et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res. New York*, v. 12, n.3, p. 413-420, 1995.

ARAUJO, G. L. B. Polimorfismo na produção de medicamentos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicada*, v.33, n. 1, p. 27-36, 2012.

BACHER, C.; OLSEN, P. M.; BERTELSEN, P.; SONNERGAARD, J. M. Compressibility and compactibility of granules produced by wet and dry granulation. *International Journal of Pharmaceutics*, V. 358, P. 69-74, 2008.

BORGE, F. L. Análise comparativa de perfis de dissolução de dissolução in vitro e in silico de comprimidos de liberação modificada contendo metformina. *Teses de Mestrado. Universidade de São Paulo*, 2018

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 135 de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de medicamentos genéricos. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*, 02 de junho 2003.

CONGRESS OF THE UNITED STATES, 1974, Washington. Office of Technology Assessment. Washington: Drug Bioequivalence study panel report, 1974. 78p.

DURÁN, N.; DURÁN, M.; TASIC, J.; MARCATO, P. Tecnologias de nanocristais em fármacos. *Quim. Nova*. V. 33, n. 1, p. 151-158, 2010.

EMSHANOVA, S. E. Drug synthesis methods and production Technologies. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, v. 42, n. 2, p. 38-43, 2008.

FDA, The Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs General

Considerations. Departamento de Saude e Servicos Humanos, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2014.

FDA, The Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Scale-up and Post-approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In vitro dissolution testing and in vivo bioequivalence documentation. Departamento de Saude e Servicos Humanos, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 1995.

FDA, The Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system. Departamento de Saude e Servicos Humanos, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2000.

MIDHA K. K.; MCKAY, G. Bioequivalence, its history, practice, and future. AAPS J. p. 11: 664-670. 2009.

PESSANHA, A. F. V.; ROLIM, L. A.; PEIXOTO, M. S.; SILVA, M. F.; NETO, P.J. Influência dos excipientes multifuncionais no desempenho dos fármacos em formas farmacêuticas. Revista Brasileira de Farmacia Braziliam Journal of Pharmacy. V. 93, n. 2, p. 136-145, 2012.

PORTA, V. Métodos Bi farmacêuticos na Garantia de Eficácia e Segurança de Medicamentos. Texto Sistematizado (Livre Docência) em Farmácia. Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, p. 107, 2013.

SHARGEL, L.; KANFER, I. Generic Drug Product Development-Solid Oral Dossage Forms. New York: Marcel Dekker, 2005.

SINGHAL, D.; CURATOLO, W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 56, n. 3, p. 335-347, 2004.

STORPIRTIS, S; GONCALVES, J. E.; CHIANN, C.; GAI, M. N. Biofarmacotécnica, Texto Sistematizado em Ciências Farmacêuticas.

Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, p.3-19; 66-71; 109-114. 2009.

STORPIRTIS, S. BiOfarmacotécnica: fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos. São Paulo, 1999.

STORPIRTIS, S.; CONSIGLIERI, V.O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: Aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. Revista Farmacêutica Bioquímica Universidade São Paulo, 31: 63-70, 1995.

STORPIRTIS, S.; MACROLONGO, R.; GASPAROTTO, F. VILANOVA, C. A Equivalência farmacêutica contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: Bases técnicas e científicas. Infarma, v. 16, n 9-10, 2004.

STULZER, H. K.; SILVA, M. A. S. Desenvolvimento e Avaliação de Comprimidos de Captopril de Liberação Prolongada. Latin American Journal of Pharmacy, v. 26, n. 2, p. 259-265, 2007

VIANA, O. S. et al. Desenvolvimento de formulações e tecnologia de obtenção de comprimidos revestidos de efavirez terapia anti – HIV. Revista brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 42, n. 4, p. 505-511, 2006.

WHO. World Health Organization. Forty-sixth report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. Geneva: World Health Organization; 2012. 235p. (WHO technical report series n. 970)