

Avaliação de Controle de Qualidade Físico-química para Análises de Comprimidos Contendo Metformina.

Carlos Henrique da Silva^{1*}

Mateus Ferreira Pessoa^{2**}

Lidiany da Paixão Siqueira^{3***}

RESUMO

A grande preocupação dos órgãos fiscalizadores e também dos consumidores é referente à aplicação de medidas para fins de investigações da qualidade dos medicamentos. Com a grande quantidade de indústrias farmacêuticas e uma vasta variedade de medicamentos contendo o mesmo princípio ativo (Genéricos, referência e similares), levou-se a pensar se ao utilizar estas drogas obteria o mesmo efeito terapêutico de acordo com sua equivalência. Diante disso, esse trabalho objetivou a realização de ensaios de controle de qualidade físico-químicos para fins de comparação do cloridrato de metformina 500mg referência com seus respectivos genéricos e também verificar se está todo descrito como de acordo com os critérios farmacopeicos para ser livremente comercializado. Os comprimidos foram analisados de acordo com sua dureza, peso médio, aspecto e desintegração. Os três tipos de genéricos estudados, apresentaram-se propriedades adequadas, de acordo com os ensaios realizados para fins de uso terapêutico.

Palavras-chave: Cloridrato de metformina; Ensaios físico-químicos; Medicamentos de referência e Medicamentos genéricos

ABSTRACT

The great concern of the supervisory bodies and also of the consumers concerns the application of measures for the purpose of investigations of the quality of medicines. With the large number of pharmaceutical industries and a wide variety of drugs containing the same active principle (Generic, reference and similar), it was considered if using these drugs would obtain the same therapeutic effect according to their equivalence. The objective of this study was to perform physical-chemical quality control tests for the purpose of comparing metformin hydrochloride 500mg with their generic counterparts and also to verify if it is all described as according to the pharmacopoeial criteria to be freely marketed. The tablets were analyzed according to their hardness, average weight, appearance and disintegration. The three types of generics studied presented adequate properties, according to the tests performed for therapeutic purposes.

Keywords: Metformin hydrochloride; Physicochemical test; Reference medicines e Generic drugs.

INTRODUÇÃO

A *diabetes mellitus* é uma doença endócrina muito comum e prevalente em todo o mundo, tendo grande impacto na qualidade da vida humana. É uma importante causa de

^{1*}Graduando do 10º Período do curso de Farmácia UNIFAVIP-WYDEN. E-mail: carlosh.caique@hotmail.com

^{2**}Graduando do 10º Período do curso de Farmácia UNIFAVIP-WYDEN. E-mail: mateus.f_19@yahoo.com.br

^{3***}Docente Dra em Ciências Farmacêuticas: Lidiany da Paixão Siqueira. E-mail: lidianypaixao.farmacia@gmail.com. Fone: +55 (81) 9 99645-6900.

morbidade na população adulta, resultando em hipoglicemia, hiperglicemia, disfunção renal e complicações cardiovasculares (BERTOLDI, et al., 2013; WHITING, et al., 2011).

A *Diabetes mellitus* é uma síndrome poli casual, que impossibilita a insulina exercer seu papel ou da ausência da mesma. Define-se por altas taxas de glicemia resultante em disfunções do metabolismo lipídico e proteico. Existem dois tipos, a do tipo 1 que é uma doença autoimune e a do tipo 2 que está associada a fatores genéticos. (MARÇAL et al., 2018; NOGUEIRA et al., 2019).

Os sintomas desta doença são fadiga muscular, fome e sedes intensivas, aumento da glicose na urina e redução de peso (GODOY P. 2000). O paciente é diagnosticado como diabético quando o exame de glicemia em jejum é acima de 126mg/dl, onde pode ser feito outros exames para fins comprobatórios. Também existe o teste de hemoglobina glicada que é feito por meio de uma máquina biossensorial usando o sangue do paciente e sendo diagnosticado quando o valor de referência é igual ou superior a 6,5% (BOAS et al., 2012; RODRIGUES, ÁLVARES, 2017.).

O cloridrato de metformina é um dos principais recursos terapêutico, e está no topo das prescrições médicas para tratamento da *diabetes mellitus tipo 2*. É de uso oral, na forma farmacêutica de comprimido, sendo efetivo na diminuição da concentração da glicemia que é liberada pelo fígado, sobretudo, também restringe a captação da glicose pelo trato gastrintestinal. Eleva a interação dos tecidos à insulina e impede a gliconeogênese. Estudos relacionados a farmacocinética e farmacodinâmica demonstram que o uso de 1g a 2,5mg ao dia, reduz a síntese base da glicose em 9-30% (RODRIGUES NETO et al., 2015; MAGALHÃES; FERREIRA; MENDES, 2015).

Dentro os medicamentos disponíveis para a população, de acordo com a RDC, encontram-se os medicamentos de referência, genéricos e similares. O medicamento de referência é o fármaco recentemente patenteado na entidade federal encarregada, pela vigilância sanitária e vendido no país, onde sua efetividade garantia e particularidade tenha sido fundamentada por ensaios científicos unidos ao órgão federal executor por circunstância do registro (MORAIS et al., 2015; SILVA; ROCHA, 2016).

O medicamento genérico é o fármaco paralelo a uma droga de referência ou recente, que possa ser trocado por um de referência, normalmente gerado logo após o vencimento ou a quebra patentária. Entre esses tipos de medicamentos existe a intercambialidade que nada mais é uma troca segura realizada entre o medicamento genérico por um de referência, ou um similar por um de referência (BRASIL, 2007a). A Lei de Medicamentos Genéricos deu início

no ano 1999 neste País, com o propósito de incentivar a competição no mercado brasileiro, aperfeiçoar as características das drogas e auxiliar a aquisição para todas as classes sociais da população ao recurso terapêutico do medicamento (BERTOLDI, et al., 2016; VASCONCELOS et al., 2017). Essa introdução dessa política possibilitou a inserção e o debate de princípios que antes nunca foram pensados para o registro de remédios no Brasil: equivalência farmacêutica, biodisponibilidade, bioisemção, sistema de classificação bioequivalência, medicamentos genéricos e biofarmacêutica (ARAÚJO, et al., 2010; BRASIL, 1999; LUIZ et al., 2015; SILVA; ROCHA, 2016).

O Medicamento similar é aquele que contém o mesmo ou os mesmos ativos para exercer o efeito terapêutico, apresenta sua forma igual, concentração, posologia e indicação terapêutica, via de administração e que é correspondente ao medicamento inscrito no órgão federal (BRASIL, 2007b).

O controle de qualidade que está dentro das Boas Práticas de Fabricação nos últimos anos teve um grande avanço tecnológico na indústria farmacêutica, resultando em medicamentos cada vez mais seguros e eficazes para a população. Deve conter em suas propriedades: integridade, superfície brilhante e lisa, estabilidade química e física, possuir uma desintegração de acordo com o tempo estabelecido, não apresentar defeitos como fissuras e falhas. Os comprimidos podem passar por variações, em relação ao tamanho, dureza, peso, diâmetro e espessura. Por esse motivo, é de grande importância a avaliação quantitativa e qualitativa das propriedades físicas e químicas dos comprimidos, durante sua produção. Esses fatores devem ser verificados para garantir uma eficácia terapêutica e sua qualidade, proporcionando medicamentos para a sociedade. (PORTELA, et al., 2010; ROCHA, SILVA, BRAGA, 2015; MARIANO et al., 2015; OLIVEIRA; CAMPOS, 2014; ESERIAN; LOMBARDO, 2015; KUROVSKI, OLIVEIRA, 2018.)

O presente trabalho tem como objetivo avaliar e comparar a qualidade físico-química de comprimidos de referência e genérico contendo o mesmo princípio ativo que é o cloridrato de metformina 500mg.

MATERIAL E MÉTODOS

Para as realizações dos testes foram avaliados um medicamento de referência (R1) lotes BR103033, e três amostras de medicamentos genéricos de empresas diferentes (G1, G2 E G3) com seus respectivos lotes 007492, 18011096, 2647752, respectivamente. Foram utilizados os equipamentos: balança analítica (Weblabord[®], modelo M214AI), durômetro

portátil (Ethiktechnology[®], modelo 298 DGP), friabilômetro (Ethiktechnology[®], modelo 300) e desintegrador (Ethiktechnology[®], modelo 301-ID).

Características Macroscópicas

Foram analisados os comprimidos de cada laboratório farmacêutico quanto as suas particularidades externas, a existência de revestimento, cor, formato e gravações (RODRIGUES, ÁLVARES, 2017).

Determinação de Peso

Para a determinação do peso médio, foram pesados 20 (vinte) comprimidos de cada lote, em uma balança analítica. Os pesos dos comprimidos de cada lote foram somados e divididos pela quantidade pesada, obtendo assim uma média. (FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5^a ed., 2010)

Dureza

O teste de dureza determina a resistência do comprimido ao esmagamento, onde consiste em submeter o comprimido à ação do durômetro (Ethiktechnology[®], modelo 298 DGP), medindo a força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. A força é expressa em newtons. Para o teste, foram usados 10 (dez) comprimidos de cada lote, sendo calculada a dureza média. Os comprimidos obedeceram sempre na mesma orientação. Antes de cada determinação, foi eliminado qualquer resíduo superficial do aparelho. (FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5^a ed., 2010).

Friabilidade

Para esse teste, utilizou-se o friabilômetro (Ethiktechnology[®], modelo 300) com as especificações da farmacopeia brasileira volume 1. Foi-se utilizados 20 (vinte) comprimidos, o preconizado para comprimidos com peso médio igual ou inferior que 0,65g. Colocou os comprimidos, previamente pesados, no aparelho e ajustou a velocidade para 25 rotações por minutos (rpm), pelo tempo de 4 minutos. Ao finalizar, removeu os pós e os resíduos da superfície dos comprimidos, onde foram pesados novamente. A porcentagem de friabilidade foi calculada utilizando a equação: % *Friabilidade* = $(P1 - P2 / P1) \times 100$, onde P1 é o peso inicial dos comprimidos antes do teste; P2 é peso final dos comprimidos após o teste (FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5^a ed., 2010).

Desintegração

No teste de desintegração foram utilizados 6 (seis) comprimidos para o procedimento, onde foram colocados um em cada tubo da cesta do desintegrador (Ethiktechnology[®], modelo 301-ID). Utilizou água mantida a $37\pm 1^{\circ}\text{C}$, como líquido de imersão. Ligou o aparelho, e observou o tempo em que todos os comprimidos foram completamente desintegrados. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considera-se que medicamentos preparados em forma farmacêutica iguais, mesma quantidade de princípio ativo, possa expressar múltiplas diferenças de que pode variar de fabricante para fabricante, e entre lotes de um só fabricante, dentre essas variações pode-se destacar, métodos de fabricação que foram utilizados, adesão de boas práticas de produção, dimensão das porções das substancias que a compõem, propriedade dos tipos de matérias-primas que foram utilizadas (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

No decorrer da fabricação de comprimidos algumas condições precisam ser padronizadas, para fins de garantir o aspecto do produto final e a sua ação terapêutica. Dessa forma, as amostras foram contrastadas de acordo com os critérios da farmacopeia (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010.; HCNG et al, 2000).

Como se pode observar na imagem abaixo (Figura 1.) nas características macroscópicas, não detectou alterações na cor e odor das amostras testadas. Observou também, que os comprimidos eram de forma circular e esféricos. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

FIGURA 1.





Medicamento referência: R, Medicamento genérico 1: G1; Medicamento genérico 2: G2; Medicamento genérico 3: G3.

Fonte: Autoria própria.

É de suma relevância todas as etapas no decorrer do processo de produção dos comprimidos. Na prensagem, por exemplo, um erro no ajuste do equipamento pode comprometer o peso do comprimido, interferindo na dosagem do princípio ativo. Isso irá assegurar ao produto a quantidade exata que vai compor ele e, posteriormente a sua eficácia na sua ação sob o organismo do indivíduo. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Com base nos resultados atingidos para os pesos das amostras unitárias descobertas e dos cálculos do peso médio, foi definido a limitante variante, estando-se, à vista disso $\pm 5\%$. Na tabela abaixo pode se observar os valores (Tabela 1) e nenhuma das amostras analisadas verificou-se estar fora dos padrões farmacopeicos estabelecidos em relação à oscilação do peso médio, onde o que mais se aproximou do mínimo foi o medicamento G1 com 0,518, porém o mesmo ainda se encontra dentro dos limites aceitos.

TABELA 1. Determinação de parâmetros físicos de peso.

Amostra	Peso individual (g)	Peso médio (g)	Referência
R	0,520 a 0,536	0,525	0,499 a 0,552
G1	0,518 a 0,560	0,545	0,518 a 0,572
G2	0,598 a 0,619	0,611	0,580 a 0,641
G3	0,633 a 0,648	0,639	0,607 a 0,671

Desvio Padrão R: 0,004236; G1: 0,009104; G2: 0,005322 e G3: 0,0044.

Fonte: Autoria própria.

Para fins de comprovação de firmeza dos comprimidos de cloridrato de metformina 500mg, realizou-se o teste de dureza que se baseia no esmagamento ou a quebra sob determinada compressão radial. Expôs à amostra a atividade de um equipamento que meça a potência aplicada diametralmente, sendo obrigatório o esmagamento/ruptura. No decorrer do processo, definições de dureza são executadas para fins de averiguar a carência de alterações no equipamento de compressão, sendo os resultados de caráter informativo (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Observou-se que as amostras de acordo com a Tabela 2, foram quebradas com força média acima de 100N, observada pelas determinações da monografia oficial diz que a dureza positiva durante a avaliação, obtendo-se assim que as amostras analisadas com maior dureza média terá mais resistência apropriada ao transporte, distribuição, manuseio, armazenamentos, as curetagens e as pressões sofridas durante a sua fabricação (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

TABELA 2. Limitações de parâmetros físicos de dureza.

Amostra	Dureza individual (N)	Dureza média (N)
R	95,5 a 131	110,2
G1	189,5 a 283,5	233,35
G2	370 a 419	366,75
G3	125 a 170	142,05

Desvio Padrão R: 12,08764; G1: 28,61934; G2: 15,40608 e G3: 15,18305.

Fonte: Autoria própria.

Os ensaios de friabilidade consistem para determinar se o comprimido em estudo sofre perda de conteúdo no seu transporte, manuseio e no seu armazenamento (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Com base na 5ª edição da farmacopeia brasileira, o máximo permitido de perda de conteúdo das amostras é de até 1,5%, sabendo-se disso e como são mostrados na tabela (Tabela 3) as amostras em estudo não sofreram perdas significativas. O medicamento G2 foi o que menos teve sua porcentagem em perda de conteúdo durante o teste, e o que mais apresentou essa perda foi o medicamento G1.

TABELA 3. Determinação dos parâmetros do teste de friabilidade.

Amostra	Média do Peso Inicial em g	Média do Peso Final em g	Friabilidade %
R	0,530	0,529	0,19
G1	0,551	0,548	0,56
G2	0,621	0,611	0,13
G3	0,641	0,638	0,46

Desvio Padrão R: 0,014849; G1: 0,043841; G2: 0,012021 e G3: 0,042426.

Fonte: Autoria própria.

Com a finalidade de que o ativo em estudo fique acessível para ser absorvido e atinja a sua ação terapêutica, é indispensável que suceda a desintegração do comprimido em minúsculas porções, elevando-se assim a área de contato com o intermédio de dissolução contribuindo para a biodisponibilidade do medicamento no organismo.

A desintegração é estabelecida, com a circunstância na qual quaisquer resquícios das unidades empregadas (comprimidos) continuem na tela metálica do equipamento utilizado para fazer a desintegração (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Nas deliberações do tempo em que os comprimidos de cloridrato de metformina 500mg têm a sua desintegração total, observou-se a desintegração por completa de todas as amostras e ocorreu-se antes de 30 minutos. O medicamento que se desintegrou em menos

tempo foi o G2 com 10min20s, e o medicamento que mais demorou em se desintegrar foi o G3 com 13min33s como é exposto na tabela 4. Esses resultados é o que se preconiza na farmacopeia brasileira 5ª edição, sendo assim, os lotes estão dentro do padrão adequado.

TABELA 4. Limitações de parâmetros físicos de desintegração. Caruaru, 2019.

Amostra	Média de tempo (Min/Seg)
R	12'24"
G1	11'31"
G2	10'20"
G3	13'33"

Desvio Padrão R: 0,098945; G1: 0,60953; G2: 0,054413 e G3: 0,217641.

Fonte: Autoria própria.

CONCLUSÃO

Nos dias atuais e futuramente, sempre será necessária a comprovação dos produtos das indústrias farmacêuticas mostrando que são medicamentos de qualidades e que surta o seu efeito terapêutico. Tendo isso em vista, contribui para um melhoramento de confiabilidade das empresas, e também da população de consumidores. Com as diversas classes sociais se torna proveitoso os medicamentos genéricos e também os similares, como forma aos de referência para fins de recurso terapêutico de enfermidades crônicas ou agudas, contanto que todos (Referência e genérico) tenham a segurança equivalente e ação terapêutica comprovada.

As amostras em estudo, que foram os comprimidos contendo como princípio ativo o cloridrato de metformina de 500mg, quando analisadas não mostraram nenhuma discrepância da qual a literatura não permitisse, ou sejam, encontraram-se dentro dos parâmetros estabelecidos, sendo assim de total confiança para serem comercializados e utilizados.

REFERÊNCIAS

Ansel HCNG, Popovich LV, Allen Júnior LV. Formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos. 6ª ed. São Paulo: Premier; 2000.

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

BERTOLDI, Andréa D et, al. Epidemiology, management, complications and costs associated with type 2 diabetes in Brazil: a comprehensive literature review. **Globalization And Health**, [s.l.], v. 9, n. 1, p.110-154, 2013.

Bertoldi AD, Arrais PSD, Tavares NUL, Ramos LR, Luiza VL, Mengue SS, et al. Utilização de medicamentos genéricos na população brasileira: uma avaliação da PNAUM 2014. *Rev Saude Publica*. 2016;50(supl 2):11s.

BOAS, Lilian Cristiane Gomes-villas et al. Relação entre apoio social, adesão aos tratamentos e controle metabólico de pessoas com diabetes mellitus. **Rev. Latino-am. Enfermagem**, Ribeirão Preto - Sp, v. 20, n. 1, p.01-09, fev. 2012.

BRASIL. Constituição (1999). Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Lei Nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 10 fev. 1999.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada n. 16, de 02 de março de 2007. Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos, anexo I. Acompanha esse Regulamento o Anexo II, intitulado “Folha de rosto do processo de registro e pós-registro de medicamentos genéricos”. Diário Oficial da União. Brasília, 05 de março de 2007a.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada n. 17, de 03 de março de 2007. Aprova o Regulamento Técnico, em anexo, para registro de Medicamento Similar. Diário Oficial da União. Brasília, 05 de março de 2007b.

ESERIAN, Jaqueline Kalleian; LOMBARDO, Márcia. MONITORAMENTO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE CLONAZEPAM DISTRIBUÍDOS NA REDE PÚBLICA ESTADUAL DE SÃO PAULO E SUA CONTRIBUIÇÃO PARA O SUCESSO

TERAPÊUTICO. **Revista Eletrônica de Farmácia**, [s.l.], v. 12, n. 4, p.57-64, 31 dez. 2015. Universidade Federal de Goiás.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5ª ed. Brasília: Fiocruz, 2010.

Godoy P. Pâncreas Endócrino. In: Bogliolo L. Patologia. 6a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.p.1004-8.

HERMAN, W. H.; ZIMMET, P. Type 2 Diabetes: An Epidemic Requiring Global Attention and Urgent Action. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 35, n. 5, p.943-944, 19 abr. 2012.

KUROVSKI, Dianeffe; OLIVEIRA, Vinícius Bednarczuk. AVALIAÇÃO DA EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS DE NIMESULIDA. **Visão Acadêmica**, [s.l.], v. 19, n. 3, p.38-45, 28 dez. 2018. Universidade Federal do Parana.

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.

LUIZ, Lc et al. Utilizando Espectroscopia de Energia Dispersiva (EDS) para Comparação de Medicamentos Genéricos e Similar com o seu Referência. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, [s.l.], v. 19, n. 3, p.179-186, 2015. Portal de Periodicos UFPB.

MARÇAL, Danilo Francisco da Silva et al. EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE DIABETES MELLITUS TIPO 1: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS E RANDOMIZADOS. **Journal Of Physical Education**, [s.l.], v. 29, n. 1, p.1-14, 2018.

MAGALHÃES, Ana Rita; FERREIRA, Ana Vaz; MENDES, José Eduardo. Uso da metformina ajustada à função renal – Uma revisão baseada na evidência. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, [s.l.], v. 10, n. 2, p.182-185, jul. 2015. Elsevier B.

MARIANO, Marcos Douglas do Carmo et al. CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO DE COMPRIMIDOS DE DIPIRONA SÓDICA ADQUIRIDOS EM DROGARIAS DE SÃO LUIS DE MONTES BELOS (GO)1. **Revista Faculdade Montes Belos**, Montes Belos - Go, v. 8, n. 1, p.1-10, 2015. Trimestrais.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde (BR). Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília (DF): Ministério da Saúde; p.56, 2006.

MORAIS, Francisca Edivânia de et al. CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO TÉRMICO DOS MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA, GENÉRICO E SIMILAR CONTENDO O ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO COMO PRINCÍPIO ATIVO. **Brazilian Journal Of Thermal Analysis**, [s.l.], v. 4, n. 1-2, p.1-5, 28 jun. 2015.

NOGUEIRA, Beatriz Cristina Murari et al. Aspectos emocionais e autocuidado de pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 em Terapia Renal Substitutiva. **Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional**, [s.l.], v. 27, n. 1, p.127-134, 2019. Editora Cubo Multimidia.

OLIVEIRA, Valonne Camilly Batista de; CAMPOS, Ranieri. ESTUDOS DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS DE IBUPROFENO. **Cadernos da Escola de Saúde**, Curitiba - Pr, v. 1, n. 11, p.56-64, 2014.

PORTELA, Aline da Silva et al. Políticas públicas de medicamentos: trajetória e desafios. *Rev Cienc Farm Basica Apl*, v. 31, n. 1, p. 9-14, 2010.

ROCHA, Ana Cláudia C.; SILVA, Eduardo R.; BRAGA, Raquel R. CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO DE COMPRIMIDOS DE CLORIDRATO DE PROPANOLOL DISPENSADOS PELO PROGRAMA FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL. **Perspectivas da Ciência e Tecnologia**, Rio de Janeiro - RJ, v. 7, n. 1, p.46-54, 2015.

RODRIGUES NETO, Edilson Martins et al. Metformina: Uma Revisão da Literatura. **Saúde e Pesquisa**, [s.l.], v. 8, n. 2, p.355-362, 28 set. 2015. Centro Universitario de Maringa.

RODRIGUES, T.J.; ÁLVARES, A.C.M. Estudo comparativo das propriedades físicoquímicas de comprimidos de cloridrato de metformina comercializados no interior de goiás. **Cient. Sena Aires**, Açu - Rn, v. 6, n. 2, p.127-133, dez. 2017.

SCHMIDT M.I. Diabetes Melito: Diagnóstico, classificação e abordagem inicial. In: DUNCAN B.B; SCHMIDT M.I; GIUGLIANI E.R.J. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências. Porto Alegre (RS): Artmed; v. 3, p.669; 2004.

SILVA, Natália Cristina de Sousa; ROCHA, Luciano Carvalho. MEDICAMENTOS GENÉRICOS:: LEGISLAÇÃO, POLÍTICA E MERCADO.. **Unica Caderno Academicos**, Ipatinga - Mg, v. 3, n. 2, p.1-29, 2016.

SIMCH, F.H. **Testes aplicados em estudos de equivalência farmacêutica área: físico-química**. Palotina – PR. Universidade Federal do Paraná, p.01-04, 2013.

VASCONCELOS, Daniela Moulin Maciel de et al. Política Nacional de Medicamentos em retrospectiva: um balanço de (quase) 20 anos de implementação. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s.l.], v. 22, n. 8, p.2609-2614, ago. 2017. FapUNIFESP (SciELO).

WHITING, David R. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. **Diabetes Research And Clinical Practice**, [s.l.], v. 94, n. 3, p.311-321, dez. 2011.