

ANÁLISE DA QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE SULFAMETOXAZOL E TRIMETOPRIMA COMERCIAIS EM FARMÁCIAS NA CIDADE DE JUAZEIRO DO NORTE, CEARÁ, BRASIL

ANALYSIS OF THE PHYSICAL AND CHEMICAL QUALITY OF COMMERCIAL SULFAMETOXAZOL AND TRIMETOPRIMA IN DRUG STORE IN THE CITY OF JUAZEIRO DO NORTE, CEARÁ, BRAZIL

DOI: <http://dx.doi.org/10.16891/2317-434X.v9.e1.a2021.pp833-839a> Recebido em: 08.06.2020 | Aceito em: 11.09.2020

Rayane Silva Alves^a, Gustavo de Oliveira Alencar^a, José Leonardo Gomes Coelho^{*b}, Bruno Pinheiro Maximo^b, Rute Nillene Mendes da Costa^b, Rafael de Carvalho Mendes^b, Francisco Leonardo da Silva Feitosa^c, Maria do Socorro da Silva^b

**Faculdade de Juazeiro do Norte - FJN^a
Centro Universitário de Juazeiro do Norte – UNIJUAZEIRO^b
Centro Universitário Dr. Leão Sampaio – UNILEÃO^c
E-mail: leonardo-coelho-10@hotmail.com**

RESUMO

A associação do sulfametoxazol à trimetoprima é uma forma de tratamento com ação antibiótica distribuída e comercializada em estabelecimentos de saúde e farmácias comerciais, apresentando-se em duas formas farmacêuticas, solução e comprimidos. O objetivo deste trabalho foi analisar a qualidade físico-química do antimicrobiano sulfametoxazol e trimetoprima 400/80 mg comercializado em farmácias comerciais na cidade de Juazeiro do Norte. Tratou-se de um estudo experimental, laboratorial de abordagem de análise quantitativa e comparativa, realizado no mês de novembro de 2019. Todos os testes seguiram a Farmacopeia Brasileira 6ª edição e foram efetuados no Laboratório da Faculdade de Juazeiro do Norte (FJN). No teste do peso médio todos os comprimidos ficaram dentro do intervalo de $\pm 5\%$ para cada amostra. Já na resistência mecânica tais como dureza e friabilidade os resultados respectivamente foram amostra A (83,20N / 0,513%), amostra B (74,50 N / 0,760%), amostra C (130,45 N / 0,360%). O tempo de desintegração dos comprimidos mostraram-se todos abaixo do limite de 30 minutos. No teste de doseamento todas as amostras ficaram dentro do intervalo de 93% e 107%. Conforme observado, as três amostras de sulfametoxazol e trimetoprima atenderam às especificações da Farmacopeia Brasileira, proporcionando segurança, eficácia e qualidade desejadas, mostrando o seguimento das boas práticas de fabricação de medicamentos pelas indústrias.

Palavras-chave: Antibiótico; Físico-química; Controle de Qualidade.

ABSTRACT

The association of sulfamethoxazole with trimethoprim is a form of treatment with antibiotic action distributed and marketed in health establishments and commercial drug store, presented in two pharmaceutical forms, solution and tablets. objective of this work was to analyze the physical-chemical quality of the antimicrobial sulfamethoxazole and trimethoprim 400/80 mg sold in commercial drug store in the city of Juazeiro do Norte. This was an experimental, laboratory study with a quantitative and comparative analysis approach, carried out in the month of November 2019. All tests followed the Brazilian Pharmacopoeia 6th edition and were carried out in the Laboratory of the Faculty of Juazeiro do Norte (FJN). In the mean weight test, all tablets were within $\pm 5\%$ for each sample. In the mechanical resistance, such as hardness and friability, the results were, respectively, sample A (83.20N / 0.513%), sample B (74.50 N / 0.760%), sample C (130.45 N / 0.360%). The disintegration times of the tablets were all shown below the 30 minute limit. In the assay test all samples were within the range of 93% and 107%. As noted, the three samples of sulfamethoxazole and trimethoprim met the specifications of the Brazilian Pharmacopoeia, providing the desired safety, efficacy and quality, showing the follow-up of good practices in the manufacture of medicines by the industries.

Keyword: Analyze; Antibiotic; Physicochemical; Quality.

INTRODUÇÃO

O Brasil ocupa o quarto lugar no consumo de fármacos (superado apenas por Estados Unidos, China e Japão) e a comercialização dos antimicrobianos correspondem a 40% do total, segundo o Sindicato das Indústrias Farmacêuticas (NOVARETTI et al., 2014).

Até o ano de 2010, não havia a necessidade de prescrição médica para aquisição de antibióticos, em farmácias e drogarias, a partir disso, surgiu a resolução de nº 20/2011 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. O crescimento do uso destes pelos indivíduos exclui os microrganismos patogênicos mais fracos selecionando os mais fortes, levando ao surgimento de superbactérias altamente resistentes, sendo comprovado que o aumento da resistência bacteriana cresce simultaneamente com a elevação do uso de antimicrobianos pela população (MICAS et al., 2010).

Os medicamentos são todas substâncias com propriedades profilática e curativa com finalidade de combater enfermidades em seres humanos (XAVIER et al., 2013). O grande marco no tratamento das infecções bacterianas ocorreu com a descoberta da penicilina, por Alexander Fleming, em 1928 (NOVARETTI et al., 2014). A atividade da penicilina era superior à das sulfas que foram testadas pela primeira vez nos anos 1930 como fármacos antibacterianos. Um exemplo de sulfonamidas utilizada na terapêutica é o sulfametoxazol, em associação com o trimetoprima, para o tratamento de pacientes com infecções no trato urinário e também para pacientes portadores do vírus HIV que apresentam infecções por *Pneumocystis carinii*. (BRÖTZ-OESTERHELT, 2008).

Um dos grupos farmacológicos mais relevantes no tratamento de doenças infecciosas é o antibiótico (BARROS et al., 2016). Estas são substâncias químicas com características bacteriostáticas e/ou bactericidas capazes de evitar o crescimento bacteriano ou de destruí-las totalmente, dessa maneira são utilizados com a função de prevenir ou tratar quadros infecciosos causados por microrganismos patogênicos (OLIVEIRA et al., 2017).

Dentre os antibacterianos tem-se o grupo das sulfonamidas, caracterizado pelo ácido paraaminobenzóico (PABA), no qual o mecanismo é definido por uma competição enzimática, estabelecendo dessa forma o porquê de apresentarem maior afinidade com o mesmo, evitando assim o crescimento bacteriano (OLIVEIRA, 2005). Destaque-se a junção do sulfametoxazol com a trimetoprima, na qual ambos

possuem um perfil farmacológico equivalente, possibilita a combinação dos medicamentos em doses fixas, cujo resultado é o amplo espectro e o aumento na atividade farmacológica. Inclusive, essa associação é muito aplicada no tratamento de infecções por bactérias Gram-negativas e Gram-positivas (COSTA, 2015).

Para que fármacos sejam liberados para comercialização e consumo pela população é necessário implementar um controle de qualidade, que é realizado por profissionais treinados e destinado a assegurar que os ensaios necessários sejam executados e que o material não seja disponibilizado até que o mesmo cumpra com as especificações estabelecidas (VIEIRA, 2009).

Em relação a algumas propriedades, os comprimidos devem apresentar estabilidade física e química. Para isso existe o controle de qualidade, que através de um conjunto de operações (espessura, diâmetro, tamanho, peso, forma, dureza e características de desintegração), é possível verificar a conformidade do produto em relação às farmacopeias. A isenção dessa conformidade atribui a empresa prejuízos como perda da credibilidade, podendo também ser cassada a licença de funcionamento e do registro do produto, além de impor riscos à saúde do paciente (KÖHLER et al., 2009).

Levantamentos iniciais apontam que não existem muitos trabalhos comparativos com os ensaios preconizados pela farmacopeia brasileira e as substâncias específicas do atual estudo. É de considerável relevância a análise deste antibiótico, uma vez que o mesmo é amplamente utilizado pela população, já que o mesmo deva apresentar eficácia, segurança, pureza dos laboratórios comercializados em farmácias, já que a qualidade deve ser julgada satisfatória em relação aos parâmetros farmacopéicos.

Segundo a resolução 135/2003 da ANVISA, esclarece que o medicamento de referência é o primeiro medicamento, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente. O genérico apresenta os mesmos critérios dos mesmos através de estudos de bioequivalência. Já o similar possui o mesmo princípio ativo apresenta mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, sendo equivalente com o de referência, no entanto podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo.

Nessa perspectiva, o objetivo do presente trabalho foi analisar a qualidade físico-química de sulfametoxazol e trimetoprima 400/80 mg comercializado em farmácias comerciais na cidade de

Juazeiro do Norte, Ceará, avaliando as amostras referência, genérica e similar.

MATERIAL E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo experimental, laboratorial de abordagem de análise quantitativa e comparativa. O estudo foi realizado no laboratório de química da Faculdade de Juazeiro do Norte (FJN), no mês de novembro de 2019. Foram incluídas amostras do medicamento referência, genérico e similar de sulfametoxazol e trimetoprima 400/80mg disponíveis em farmácias do centro do Juazeiro do Norte- CE. Localizada no Sul do estado do Ceará, a 491 km da capital Fortaleza, a população do município é estimada em 274.207 habitantes (IBGE, 2019). Os medicamentos envolvidos apresentaram dentro do prazo de validade, mesmos lotes e laboratórios farmacêuticos. Todos os testes seguiram a metodologia da Farmacopeia Brasileira 6ª edição e monografia para comprimidos e as amostras foram identificadas como: A (referência), B (Genérico) e C (Similar).

Teste do Peso Médio

O teste consistiu em pesar individualmente na balança analítica (BIOPRECISA JA3003N) 20 comprimidos e determinar o peso médio. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados na Farmacopeia brasileira 6ª edição, porém nenhuma destas poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. Para comprimidos acima de 250 mg a porcentagem de variação é de $\pm 5\%$ (BRASIL, 2019).

Teste de Dureza

No teste de dureza permite-se determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sobre pressão radial. A dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. O teste foi realizado com auxílio de durômetro digital portátil (298-DGP, Ethik, Brasil), utilizando 10 comprimidos para as determinações. Os comprimidos tiveram eventuais resíduos superficiais eliminados e testados individualmente, obedecendo sempre à mesma orientação da forma, ranhura e gravação existente. O resultado foi expresso por meio da média dos valores das determinações, valores nos quais de caráter informativo (BRASIL, 2019).

Teste da Friabilidade

O teste de friabilidade visa demonstrar a resistência dos comprimidos à ruptura provocada por quedas, fricção ou desgastes. Foram pesados 20 comprimidos, posteriormente introduzidos no aparelho de Friabilidade (300, Ethik, Brasil) e submetidos à ação do friabilômetro com a velocidade de 25 rotações por minuto. Depois de removido o resíduo de poeira dos comprimidos, eles foram submetidos novamente a posteriores análises. A diferença entre o peso inicial e o final dos comprimidos representa a friabilidade em função da porcentagem de pó perdido, mas nenhum comprimido pode apresentar-se, ao final do teste, quebrado, lascado, rachado ou partido. São considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso (BRASIL, 2019).

Teste de Desintegração

Foram utilizados seis comprimidos no desintegrador (301 AC, Ethik, Brasil), colocando 1 comprimido em cada um dos seis tubos da cesta e adicionado o disco, utilizando água mantida a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ como líquido de imersão. Ao final do teste, todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados. O limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos não revestidos é de 30 minutos (BRASIL, 2019).

Teste da Identificação

Foram pesados e pulverizados 20 comprimidos. Transferiu a quantidade do pó equivalente a 4 mg de trimetoprima para balão volumétrico de 10 mL, adicionou 8 mL de álcool metílico e agitou mecanicamente por 15 minutos. Completou o volume com álcool metílico, homogeneizou e filtrou. Utilizando a sílica gel G, como suporte, e a mistura de clorofórmio, álcool isopropílico e dietilamina (60:50:10), como fase móvel. Aplicou, separadamente, à placa, 20 μL de cada uma das amostras (BRASIL, 2019).

Teste do Doseamento

Foram pesados e pulverizados 20 comprimidos e pesada uma quantidade de pó de cada uma das amostras equivalentes a 500 mg de sulfametoxazol em mistura de 20 mL de ácido acético glacial e 40 mL de água e adicionar 15 mL de ácido clorídrico. Resfriou a mistura a 15°C foi imediatamente titulada com nitrito de sódio 0,1 M SV. Determinou o ponto final potenciométricamente.

Cada mL de nitrito de sódio 0,1 M SV (solução padronizada com fator de correção = 0,99) equivale a 25,330 mg de C10H11N3O3S. Teste realizado em triplicata (BRASIL, 2019).

Para o doseamento da trimetoprima, pesou e pulverizou 20 comprimidos. Transferiu a quantidade do pó equivalente a 50 mg de trimetoprima para balão volumétrico de 25 mL, dissolver em hidróxido de sódio 0,1 M e completou o volume com o mesmo solvente. Transferiu, quantitativamente, a solução para funil de separação, extraiu quatro porções de 50 mL de clorofórmio, lavando cada extrato com 20 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. Reuniu os extratos clorofórmicos e extraiu com quatro porções de 60 mL de ácido acético 6%. Os extratos ácidos foram reunidos, e lavados com 5 mL de clorofórmio e foi procedida a diluição em extrato aquoso para 250 mL com ácido acético M. As soluções foram transferidas 10 mL dessa solução para um balão volumétrico de 100 mL, com uma adição posterior de 10 mL de ácido acético 6% e volume foi aferido com água. As absorvâncias foram medidas no comprimento de onda de 271 nm, utilizando ácido acético 0,1 M para ajuste do zero. A quantidade de trimetoprima foi calculada (C14H18N4O3) nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Teste realizado em triplicata

(BRASIL, 2019).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segue na tabela 1 os resultados dos testes da avaliação do controle de qualidade físico-químico dos 20 comprimidos de sulfametoxazol e trimetoprima de um mesmo lote de fabricação e mesmo laboratórios farmacêuticos. Antes de qualquer procedimento específico, foi executada a identificação para confirmação da presença dos princípios ativos sulfametoxazol e trimetoprima, sendo esta medicação responsável pela possibilidade de cura de diversas infecções do sistema respiratório, digestivo e urinário (LÉO et al., 2009).

O peso médio está relacionado com a quantidade de princípio ativo e excipientes, sendo esses, responsáveis pela variação do peso. Todas as amostra estão dentro do especificado pela farmacopeia já que a mesma deixa claro que apenas duas unidades podem estar fora do valor de $\pm 5\%$ em relação ao peso médio. E nenhum comprimido apresentou peso acima ou abaixo do dobro de 5%, promovendo assim homogeneidade de peso, boa mistura, bom fluxo, baixa aderência e adequada força de compressão (ROCHA et al., 2013).

Tabela 1. Resultado Comparativo dos Testes Físicos de Comprimidos de Sulfametoxazol+Trimetoprima 400mg/80mg de Referência, Genérico e Similar.

	Especificações da Farmacopeia 6 ^o edição	Amostra A Referência	Amostra B Genérico	Amostra C Similar
Peso Médio	Variação de $\pm 5\%$	0,507 \pm 0,0072	0,578 \pm 0,0035	0,569 \pm 0,054
Dureza	Informativo (N)	85,50 \pm 12,526	74,50 \pm 19,944	130,45 \pm 19,513
Friabilidade	< 1,5%	0,513	0,760	0,360
Desintegração	< 30 Minutos	1:09	0:32	6:45

Legenda: N (Newtons).

Os testes realizados da resistência mecânica tais como dureza e friabilidade podem ser vistos na tabela I respectivamente, que visam demonstrar a resistência dos comprimidos à ruptura provocada por quedas ou fricção. A dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. Nesse teste foi submetido 10 comprimidos, individualmente, à ação do durômetro portátil com precisão de 1 Newton (1N). No ensaio foram obtidos apenas valores informativos de todas as amostras

(BRASIL, 2019b).

O teste de friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, que de acordo com a Farmacopeia Brasileira, o valor da massa máxima perdida aceitável é de 1,5 %. No ensaio para determinação da friabilidade, os 20 comprimidos foram submetidos a rotações do friabilometro durante 4 minutos (BRASIL, 2019b).

Pode-se observar na tabela I que todos os comprimidos apresentaram-se com percentuais

inferiores ao limite. Todos os comprimidos de sulfametoxazol e trimetoprima referência, genérico e similar apresentaram perda de massa inferior a 1,5%, tendo o genérico alcançado maior perda. Contudo é importante ressaltar que não houveram comprimidos quebrados, lascados, rachados ou partidos nas diferentes amostras no final do teste. Todos os comprimidos avaliados possuem friabilidade adequada sendo resistentes aos choques mecânicos.

A desintegração de comprimidos é um fator de grande importância pois pode influenciar na absorção, na biodisponibilidade e na ação terapêutica do fármaco. Para que o fármaco exerça a sua ação farmacológica rapidamente, é necessário que ocorra a desintegração adequada do comprimido em pequenas partículas, favorecendo, portanto, a absorção e a biodisponibilidade adequada do fármaco no organismo (ROCHA et al.,

2013). Os comprimidos usados nesse teste apresentaram resultados conforme tabela I, amostra A (1m 09s), amostra B (0m 32s), amostra C (6m 45s). Foi visto que todas as amostras estavam dentro dos padrões estabelecidos da farmacopeia brasileira tendo o limite de 30 minutos.

Os procedimentos de doseamento, realizado em triplicata, foram necessário para a obtenção da média de cada amostra em relação ao volume gasto estabelecendo assim a concentração dos componentes essenciais de cada amostra de laboratórios diferentes possuindo uma tolerância de no mínimo, 70% (Q) da quantidade declarada de sulfametoxazol (C₁₀H₁₁N₃O₃S) e trimetoprima (C₁₄H₁₈N₄O₃) se dissolveram em 60 minutos. Com isso, pode ser visto na Tabela II que todos as amostra foram aprovadas, conforme parâmetros estabelecidos pela literatura vigente (BRASIL, 2010b).

Tabela 2. Resultado Comparativo dos Testes Químicos de Comprimidos de Sulfametoxazol+Trimetoprima 400mg/80mg de Referência, Genérico e Similar.

	Especificações da Farmacopeia	Amostra A Referência	Amostra B Genérico	Amostra C Similar
Identificação	Coloração Amarelada (CCD)	+	+	+
Doseamento (Sulfametoxazol)		102,81 ± 0,082	101,97 ± 0,125	103,14 ± 0,170
Doseamento (Trimetoprima)	93% - 107%	101,79 ± 0,0008	102,25 ± 0,0005	101,79 ± 0

Legenda: CCD (Cromatografia em Camada Delgada).

CONCLUSÃO

Conforme análises, todas as três amostras de sulfametoxazol e trimetoprima 400/80 atenderam às especificações da Farmacopeia Brasileira, apresentando ao paciente segurança, eficácia e qualidade, conforme

as análises. Portanto, as boas práticas de fabricação dos medicamentos devem ser obedecidas, indicando assim, que foram produzidos de forma adequada, com a utilização das matérias-primas e excipientes de qualidade e em quantidades necessárias.

REFERÊNCIAS

BARROS, L. E. F.; NASCIMENTO, A. P. F. **Análise da qualidade de cápsulas de amoxicilina, comercializadas na cidade de Palmares-PE.** 2016. Disponível em: <http://repositorio.asc.es.edu.br/bitstream/123456789/637/1/AN%C3%81LISE%20DA%20QUALIDADE%20DE%20C%C3%81PSULAS%20DE%20AMOXICILI>

NA-%20ARTIGO%20FINAL.pdf.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**, Volume II – Monografias Insumos Farmacêuticos e Especialidades. Brasília: Anvisa, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. RDC nº. 135, de 29 de

Maio de 2003. Brasília: Ministério da Saúde, **Diário Oficial da União**, 2003. Disponível em: https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao_sanitaria/135.pdf.

BRASIL. Ministério da Saúde. RDC nº. 20, de 5 de Maio de 2011. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. Brasília: Ministério da Saúde, **Diário Oficial da União**, 2011. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/rdc0020_05_05_2011.pdf.

BRÖTZ-OESTERHELT, H.; BRUNNER, N. A.; Curr. Opin. Pharmacol. 2008, 8, 564

LÉO, V. F.; CAMPOS, V. F. DABUS, D. F. LIMA, D. M. M. et al. Farmacocinética e farmacodinâmica da associação das sulfas e trimetoprim. **Revista Científica Eletrônica De Medicina Veterinária**, Garça, v. 7, n. 12, p. 1-7, 2009.

COSTA, T. C. M. L. **Reintrodução de sulfametoxazol + trimetoprima em pessoas adultas vivendo com HIV/AIDS com história de reação adversa à sulfa**. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso), Universidade de Brasília, Brasília, 2015. Disponível em: http://bdm.unb.br/bitstream/10483/13298/1/2015_ThaisCristinaMarquesLimaCosta.pdf.

FRANCO, J. M. P. L.; MENDES, R. C.; CABRAL, F. R. F.; MENEZES, C. D. A. O papel do farmacêutico frente à resistência bacteriana ocasionada pelo uso irracional de antimicrobianos. **Revista Científica Semana Acadêmica**, n. 72, v. 1, p. 1-17, 2015.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Áreas dos municípios: Juazeiro do Norte**. 2018. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ce/juazeiro-do-norte/panorama>. Acesso em: 24 nov. 2019.

KÖHLER, L. F.; NASCIMENTO, H. D.; SCHWENGBER, E. L. L.; BANDEIRA, Z. M. P.; PAZIN, G. V.; MACHADO, S. R. P. Avaliação Biofarmacotécnica e Perfil de Dissolução de Comprimidos de Dipirona: Equivalências Farmacêutica entre Medicamentos de Referência, Genéricos e Similares. **Revista Brasília de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 90, n. 4, p. 309-315,

2009.

MICAS, R. F.; RAU, C. **Controle da dispensação de antibióticos – Panorama atual no Brasil**. 2010. Disponível em: <http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/8mostra/Artigos/SAUDE%20E%20BIOLOGICAS/CONTROLE%20DA%20DISPENSA%20C3%87%20C3%83O%20DE%20ANTI%20BI%20C3%93TICOS%20E%2080%93%20PANORAM%20ATUAL%20NO%20BRASIL.pdf>.

NOVARETTI, M. C. Z.; AQUINO, S.; PISCOPO, M. R. Controle de vendas de antibióticos no Brasil: análise do efeito dos atos regulatórios no uso abusivo pelos consumidores. **Revista Acadêmica São Marcos**, v. 4, n. 2, p. 25-39, 2014.

OLIVEIRA, H. J. P.; ARAÚJO, M. A. D.; FEITOZA, N. T. M.; CHAGAS, P. D. G.; SOUZA, W. D. A. S. SILVA, F. P. Educação em saúde como forma preventiva do uso indiscriminado dos antibióticos. **Revista Saúde- UNG**, v. 11, n. 1, p. 52, 2017.

OLIVEIRA, K. N. D. **Caracterização e avaliação biológica de sulfonamidas e sulfonilidrazonas**. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas. Programa de Pós-graduação em Química, 2005. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/103057/220919.pdf>.

RIGOBELLO, C.; GASPARETTO, V. A.; DINIZ, A.; RABITO, M. F.; NERY, M. M. F. Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos de cloridrato de propranolol. **Acta Scientiarum**, v. 35, n. 1, p. 85-90, 2013.

ROCHA, A. C. **Análise da qualidade físico-química de comprimidos de cloridrato de propranolol dispensados pelo programa farmácia popular do Brasil**. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso), apresentado ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro Campus Realengo como requisito do Bacharelado em Farmácia. 2013. 18f.

VIEIRA, C. A. **Controle de qualidade físico-químico de medicamentos similares (captopril 25 mg)**. 2009. Disponível em: <http://www.abq.org.br/cbq/2009/trabalhos/4/4-531-113.htm>. Acesso em: 15 mai. 2019.

XAVIER, M. P.; SOUZA, S. F. Análise do teor de ácido acetilsalicílico 100mg em comprimidos

comercializados no município de Gurupi- TO. **Revista Amazônia**, n. 3, v. 1, p. 35-42, 2013.