

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

MEDICAMENTOS GENÉRICOS E O PERFIL DE DISSOLUÇÃO COMPARATIVO

Ivan José dos Santos Filho

São Carlos

2024

IVAN JOSÉ DOS SANTOS FILHO

MEDICAMENTOS GENÉRICOS E O PERFIL DE DISSOLUÇÃO COMPARATIVO

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Química da Universidade Federal de São Carlos como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr. Renato Lajarim Carneiro

São Carlos

2024

José dos Santos Filho, Ivan

Medicamentos genéricos e o perfil de dissolução
comparativo / Ivan José dos Santos Filho -- 2024.
38f.

TCC (Graduação) - Universidade Federal de São Carlos,
campus São Carlos, São Carlos
Orientador (a): Renato Lajarim Carneiro
Banca Examinadora: Fillipe Vieira Rocha, Fernando Cruz
Moraes
Bibliografia

1. Fármacos. 2. Medicamentos genéricos. 3. Perfil de
dissolução comparativo. I. José dos Santos Filho, Ivan. II.
Título.

Ficha catalográfica desenvolvida pela Secretaria Geral de Informática
(SIn)

DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR

Bibliotecário responsável: Arildo Martins - CRB/8 7180



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - DQ/CCET

Rod. Washington Luís km 235 - SP-310, s/n - Bairro Monjolinho, São Carlos/SP, CEP 13565-905

Telefone: (16) 33518206 - <http://www.ufscar.br>

DP-TCC-FA nº 14/2024/DQ/CCET

Graduação: Defesa Pública de Trabalho de Conclusão de Curso

Folha Aprovação (GDP-TCC-FA)

FOLHA DE APROVAÇÃO

IVAN JOSÉ DOS SANTOS FILHO

MEDICAMENTOS GENÉRICOS E O PERFIL DE DISSOLUÇÃO COMPARATIVO

Trabalho de Conclusão de Curso

Universidade Federal de São Carlos – Campus São Carlos

São Carlos, 17 de maio de 2024

ASSINATURAS E CIÊNCIAS

Cargo/Função	Nome Completo
Orientador	Prof. Dr. Renato Lajarim Carneiro
Membro da Banca 1	Prof. Dr. Fillipe Vieira Rocha
Membro da Banca 2	Prof. Dr. Fernando Cruz Moraes



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo Samuel Schwab, Professor(a)**, em 20/05/2024, às 08:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufscar.br/autenticacao>, informando o código verificador **1465975** e o código CRC **17DC5E27**.

Referência: Caso responda a este documento, indicar expressamente o Processo nº 23112.001933/2024-38

SEI nº 1465975

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a todos que, de alguma forma, colaboraram para que este projeto se tornasse realidade.

Primeiramente, agradeço a Deus por me conceder saúde, força e sabedoria durante toda esta jornada.

Aos meus pais e minhas irmãs, pelo amor incondicional e apoio emocional.

Ao meu marido, Igor, por seu amor, paciência e compreensão. Suas palavras de encorajamento e sua disposição em me ajudar nos momentos mais difíceis foram essenciais. Obrigado por organizar minha mesa de trabalho e minha mente.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Renato Lajarim, por sua orientação persistente e paciência. Suas valiosas sugestões e cobranças constantes foram essenciais para a organização das minhas ideias e elaboração deste trabalho.

Aos meus amigos feitos durante a graduação, em especial, agradeço à minha grande amiga Dra. Kaline Nascimento, pelas inúmeras tardes de estudos regadas a chás e bolos. Obrigado por me ensinar o poder de um abraço.

Aos professores Dr. Ricardo Schwab e Dr. Alejandro Castillo, por compreenderem minha condição neurodivergente. Agradeço a vocês pelo apoio e por acreditarem, até mesmo nos momentos em que eu mesmo já havia desistido.

Gostaria de destacar as dificuldades pessoais enfrentadas durante esta trajetória. Como portador do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), manter a concentração e o foco foi uma luta constante, assim como gerenciar a procrastinação e a impulsividade. Essas dificuldades impactaram meu rendimento acadêmico e tornaram o processo de aprendizado mais longo e árduo. Por isso, levar 13 anos para concluir minha graduação foi um grande desafio pessoal.

Apesar dos obstáculos, foi através do apoio incansável de amigos, familiares e profissionais que consegui superar cada etapa. As palavras de encorajamento, a compreensão e a paciência de todos vocês foram essenciais para que eu pudesse persistir e alcançar este objetivo.

A todos, meu mais sincero muito obrigado.

RESUMO

Este trabalho investiga a relevância do perfil de dissolução comparativo na avaliação de medicamentos genéricos no Brasil, focando na garantia da equivalência terapêutica com seus medicamentos de referência. Inicialmente, são examinados os requisitos regulatórios da ANVISA para comprovar a bioequivalência por meio de testes de dissolução. Esses testes visam demonstrar que os genéricos liberam o princípio ativo de forma semelhante e no mesmo período que o medicamento de referência. A análise estatística dos resultados dos testes de dissolução desempenha um papel fundamental na determinação da significância das diferenças observadas nos perfis de dissolução dos produtos comparados. O método de pesquisa adotado neste estudo é o levantamento bibliográfico, que inclui revisão sistemática de artigos científicos, normas regulatórias e documentos técnicos pertinentes sobre o perfil de dissolução. Essa abordagem proporciona uma análise abrangente das diretrizes e práticas empregadas atualmente na avaliação de bioequivalência, destacando a importância dos testes de dissolução na garantia da qualidade e segurança dos medicamentos genéricos disponíveis no mercado brasileiro.

Palavras-chave: ANVISA, medicamentos genéricos, perfil de dissolução comparativo.

ABSTRACT

This study investigates the relevance of comparative dissolution profile in the evaluation of generic drugs in Brazil, focusing on ensuring therapeutic equivalence with their reference drugs. Initially, the regulatory requirements of ANVISA are examined to prove bioequivalence through dissolution tests. These tests aim to demonstrate that generic drugs release the active ingredient in a similar manner and within the same timeframe as the reference drug. Statistical analysis of the dissolution test results plays a crucial role in determining the significance of differences observed in the dissolution profiles of the compared products. The research method adopted in this study is a literature review, which includes systematic review of scientific articles, regulatory standards, and relevant technical documents on dissolution profile. This approach provides a comprehensive analysis of the current guidelines and practices in bioequivalence assessment, emphasizing the importance of dissolution tests in ensuring the quality and safety of generic drugs available in the Brazilian market.

Keywords: ANVISA, generic drugs, comparative dissolution profile.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Vendas de medicamentos no Brasil nos últimos 5 anos.	17
Figura 2 - Dissolutor Dis-600i.	26
Figura 3 - Aparatos atualmente descritos na Farmacopeia Brasileira.	27
Figura 4 - Simulação de perfis de dissolução semelhantes de medicamentos genérico e referência.....	28
Figura 5 - Simulação de perfis de dissolução não semelhantes de medicamentos genérico e referência.	29
Figura 6 - Exemplo de perfil de dissolução de formulação de liberação imediata.	29
Figura 7 - Exemplos de perfis de dissolução de formulação de liberação prolongada.	30
Figura 8 - Exemplo de perfil de dissolução de uma formulação de liberação retardada.....	31
Figura 9 - Representação gráfica dos perfis de dissolução de medicamentos contendo cimetidina.	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA – Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria

BMZ – Bezoilmetronidazol

CEFAR - Coordenação de Equivalência Farmacêutica

CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamento

COVID-19 – Corona Virus 2019

CV – Coeficiente de Variação

EQFAR – Equivalência Farmacêutica

FDA – Food em Drug Administration

PDC – Perfil de Dissolução Comparativo

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

SBC – Sistema de Classificação Biofarmacêutica

SCMED – Secretaria Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Dados sobre a participação de indústrias farmacêuticas no Brasil em 2002 e 2003.	15
Tabela 2 - Ranking das empresas que mais faturaram com a fabricação de genéricos em 2022.	16
Tabela 3 - Solubilidade da benzoimidazol em diferentes meios.	21
Tabela 4 - Valores de pH em diferentes regiões ao longo do trato gastrointestinal de uma pessoa saudável.	22
Tabela 5 - Composição dos meios de dissolução biorrelevantes FaSSIF e FeSSIF.	23

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS.....	13
3	METODOLOGIA	14
4	REVISÃO BIBLIOGRAFICA.....	14
4.1	O MEDICAMENTO GENERICO NO BRASIL.....	14
4.1.2	A LEGISLAÇÃO	14
4.1.3	O MERCADO	15
4.2	PERFIL DE DISSOLUÇÃO COMPARATIVO/ESTUDO DE EQUIVALENCIA FARMACEUTICA	17
4.2.1	A IMPORTÂNCIA DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO COMPARATIVO 17	
4.2.2	LEGISLAÇÃO E NORMATIVAS.....	19
4.2.3	A ESCOLHA DOS MEIOS E SEUS DESAFIOS	19
4.2.3.1	ESTUDO DE SOLUBILIDADE.....	23
4.2.3.2	O MEIO DE DISSOLUÇÃO	25
4.2.3.3	O PERFIL DE DISSOLUÇÃO COMPARATIVO	28
4.2.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA - MÉTODO DE MODELO INDEPENDENTE SIMPLES.....	31
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, a discussão sobre medicamentos genéricos iniciou-se na década de 70 mas somente no final da década de 90 que foi regulamentada a Lei 9.787, de 10/02/1999, também conhecida como a Lei do Medicamento Genérico, aprovada pelo então presidente Fernando Henrique Cardoso. A lei obrigava a indústria farmacêutica a fornecer em suas embalagens e bulas de medicamentos, os nomes genéricos dos fármacos comercializados no Brasil¹.

Considerada um marco importante na indústria farmacêutica brasileira, esta lei contribuiu para o aumento do acesso a medicamentos de qualidade, seguros e eficazes. Ela garante, através da isenção de impostos, que os medicamentos denominados genéricos sejam, no mínimo, 35% mais baratos. Gerando, conseqüentemente, uma também diminuição nos preços dos medicamentos de marca devido à entrada de medicamentos concorrentes.²

Medicamentos genéricos e similares são produtos farmacêuticos que contêm os mesmos princípios ativos, mesma dosagem, mesma forma farmacêutica e mesma via de administração que um medicamento de referência já aprovado no mercado. Eles são desenvolvidos para serem equivalentes ao medicamento de referência em termos de qualidade, segurança e eficácia. As únicas diferenças entre essas duas classificações é que os medicamentos similares possuem uma marca comercial ou um nome, enquanto os medicamentos genéricos, por lei, apresentam apenas o nome de seu princípio ativo e uma tarja amarela com a identificação de medicamento genérico e são geralmente comercializados a um preço mais acessível³.

Os medicamentos de referência, podendo ser inovadores ou líderes de mercado, são medicamentos patenteados que já estão em comercialização no país e conseqüentemente já possuem registro nos órgãos federais competentes e obrigatoriamente possuem estudos de eficácia, segurança e qualidade comprovados cientificamente.⁴

Para garantir que um medicamento genérico seja equivalente ao de referência, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) exige a comprovação de sua equivalência farmacêutica e mesma bioequivalência. Estes devem cumprir com as mesmas especificações da Farmacopeia Brasileira e, na ausência destas, com as de

outras normas da legislação vigente e, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso.⁴

Dentre os vários testes abordados durante um estudo de equivalência farmacêutica, o teste de dissolução serve para demonstrar, *in vitro*, o comportamento do fármaco quando administrado por via oral. É um teste físico-químico que consiste em avaliar a liberação e disponibilização do fármaco no meio de dissolução. Geralmente aplicado a formas farmacêuticas sólidas, como comprimidos e cápsulas, mas não limitados a estes. Por sua vez, o perfil de dissolução é obtido quando mais de dois pontos são coletados durante o teste de dissolução. Com porcentagens de fármaco dissolvido em tempos diferentes de coletas, é possível traçar um perfil de liberação do ativo.⁵

Esse perfil de dissolução possui diferentes classificações, sendo considerado: de liberação imediata, quando 80% do fármaco é liberado em até 15 minutos; liberação rápida, 85% em até 30 minutos; liberação prolongada, 80% do fármaco liberado em até 4 horas e; liberação retardada, onde o medicamento deverá resistir à etapa ácida (HCl 0,1 mol.L⁻¹) por 2 horas sem liberação, liberando o fármaco somente na fase entérica.³

Neste trabalho será realizada uma revisão bibliográfica sobre o estudo de perfil de dissolução comparativo, necessário para o lançamento de um medicamento genérico no mercado brasileiro.

2 OBJETIVOS

Este trabalho é uma pesquisa bibliográfica da literatura sobre Perfil de Dissolução Comparativo e as normativas atualmente vigentes no Brasil no âmbito de desenvolvimento e comercialização de medicamentos genéricos.

3 METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada nas bases eletrônicas como artigos, livros e revistas. Foram utilizadas as seguintes palavras-chaves: Medicamentos genéricos, Legislação, Estudo de equivalência farmacêutica, Perfil de Dissolução Comparativo, Bioisenção, Análise estatística multivariada.

4 REVISÃO BIBLIOGRAFICA

4.1 O MEDICAMENTO GENERICO NO BRASIL

4.1.2 A LEGISLAÇÃO

Bem antes da regulamentação da lei 9.787, já eram discutidas as implicações e o impacto da implementação de uma política de medicamentos genéricos no mercado brasileiro. Uma das maiores preocupações da época era o pouco investimento, não apenas na área da saúde, mas também em pesquisa e desenvolvimento, o que poderia impactar diretamente na qualidade dos medicamentos produzidos. Todos estes fatores somados a uma “inexpressiva vigilância sanitária” com certeza não traria a competitividade esperada e evidenciada em países como Estados Unidos, Índia e vários outros que já haviam aderido a uma política para os genéricos.⁶

Pouco antes da implementação da Lei de medicamento genérico, foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). A ANVISA foi criada com a finalidade institucional de promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados.⁷ É hoje reconhecida mundialmente pelo trabalho que exerce na fiscalização e regulamentação da produção e qualidade de medicamentos.⁸

Por lei, a produção do medicamento genérico deve ocorrer apenas após a expiração da patente do medicamento referência. A patente dá ao seu detentor o direito de propriedade de uso exclusivo pelo período de até 20 anos, podendo haver exceções em casos quando o detentor da patente não é capaz de suprir o mercado nacional ou em caso de emergência nacional e internacional, como vimos recentemente durante a pandemia, onde algumas patentes de medicamentos importantes na luta

contra a Covid-19 tiveram suas patentes licenciadas compulsoriamente a fim de suprir a demanda mundial.⁹ Uma vez expirado este prazo, abre-se a possibilidade de se produzir formulações genéricas com aquele ativo.

4.1.3 O MERCADO

Em 2003 foi criada a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Seu principal objetivo era regular os preços dos medicamentos no mercado e garantir a competitividade dos preços.¹⁰

As primeiras empresas a iniciarem a produção de medicamentos genéricos no Brasil (Tabela 1) se consolidaram rapidamente e hoje se mantem líderes do mercado neste seguimento.¹¹

Tabela 1- Dados sobre a participação de indústrias farmacêuticas no Brasil em 2002 e 2003.

Participação das empresas no mercado de medicamentos genéricos, em %, agosto 2002.		Principais farmacêuticas no Brasil, mercado total em 2003, faturamento (US\$ mil).	
Medley	27,46	Pfizer	274.518
EMS Sigma Pharma	18,05	Aventis Pharma	239.815
Biosintética	17,92	Novartis	237.412
Eurofarma	11,12	Aché	209.792
Ranbaxy	10,3	Roche	168.334
Novartis	4,31	Ems Sigma Pharma	160.754
Merck	2,74	Merck Sharp & Dohme	136.665
Hexal do Brasil	1,58	Schering-Plough	136.494
Germed	0,17	Schering do Brasil	136.068
Mepha	0,07	Boehringer	133.261

Fonte: QUENTAL, Cristiane; DE ABREU, Jussanã Cristina; BOMTEMPO, José Vitor; GADELHA, Carlos Augusto Grabois. Medicamentos genéricos no Brasil: impacto das políticas públicas sobre a indústria nacional. Ciência e saúde coletiva, [S. l.], v. 13, p. 619–628, 2008.

Como pode ser observado na Tabela 1, as empresas pioneiras como Medley (Aventis Pharma), EMS (Grupo NC farma) e Biosintética (Aché) tiveram um faturamento total de US\$ 239 mi, US\$ 160 mi e US\$ 209 mi, respectivamente, no ano de 2003.¹²

Para ilustrar a evolução do mercado, somente no ano de 2022 cada uma destas empresas obtiveram um faturamento estimado entre R\$ 1 bilhão e R\$ 3 bilhões somente com a fabricação de genéricos (Tabela 2).¹³

Tabela 2 - Ranking das empresas que mais faturaram com a fabricação de genéricos em 2022.

Ranking	Grupo Econômico	Classificação
1	GRUPO NC FARMA (Nac.)	> R\$ 3 bilhões
2	GRUPO PFIZER/WYETH (Internac.)	> R\$ 3 bilhões
3	GRUPO HYPERA (Nac.)	> R\$ 3 bilhões
4	GRUPO SANOFI/MEDLEY/GENZYME (Internac.)	> R\$ 3 bilhões
5	GRUPO EUROFARMA/MOMENTA (Nac.)	> R\$ 3 bilhões
6	GRUPO SANDOZ/NOVARTIS (Internac.)	> R\$ 3 bilhões
7	GRUPO ACHÉ/BIOSINTÉTICA (Nac.)	> R\$ 3 bilhões
8	GRUPO JOHNSON & JOHNSON/JANSSEN-CILAG (Internac.)	> R\$ 3 bilhões
9	GRUPO ASTRAZENECA/ALEXION (Internac.)	> R\$ 3 bilhões
10	GRUPO GLAXO/STIEFEL/PF CONSUMER (Internac.)	> R\$ 3 bilhões
11	GRUPO/BMS (Internac.)	R\$ 1 bilhão < > R\$ 3 bilhões
12	GRUPO BAYER/SCHERING DO BRASIL (Internac.)	R\$ 1 bilhão < > R\$ 3 bilhões
13	GRUPO ABBVIE/ALLERGAN (Internac.)	R\$ 1 bilhão < > R\$ 3 bilhões
14	GRUPO RANBAXY/SUN (Internac.)	R\$ 1 bilhão < > R\$ 3 bilhões
15	GRUPO CIMED/1FARMA (Nac.)	R\$ 1 bilhão < > R\$ 3 bilhões
16	GRUPO AMGEM/BERGAMO (Internac.)	< R\$ 1 bilhão
17	GRUPO HIPOLABOR/SANVAL (Nac.)	< R\$ 1 bilhão
18	GRUPO BEKER/ABL (Nac.)	< R\$ 1 bilhão
19	GRUPO MARJAN/DROXTER (Nac.)	< R\$ 1 bilhão
20	GRUPO CIFARMA/MABRA (Nac.)	< R\$ 1 bilhão

Fonte: SCMED, Secretaria Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Anuário estatístico do mercado farmacêutico 2022.

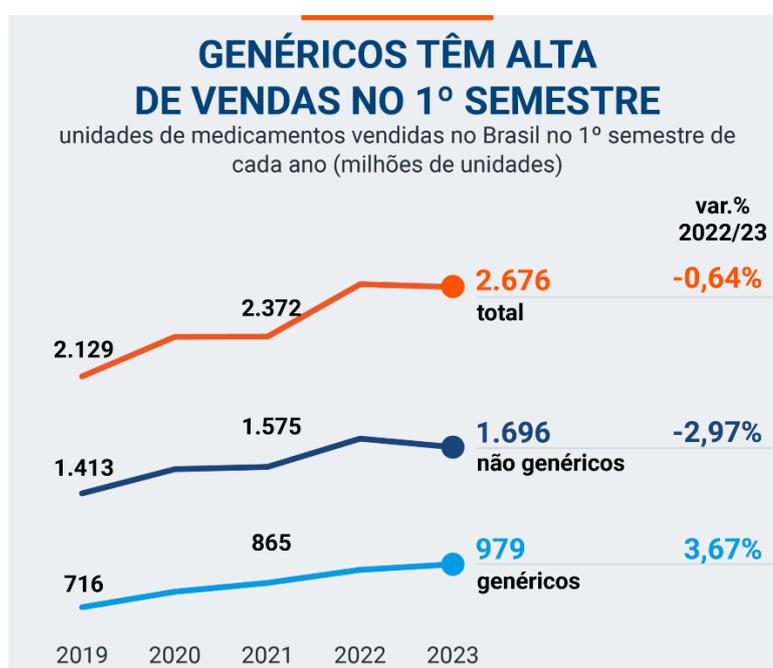
A eficiente fiscalização aliada à garantia de preços competitivos, trouxeram muita credibilidade aos medicamentos genéricos, que acabaram caindo no gosto popular por serem tão confiáveis quanto os medicamentos de referência.

Atualmente no Brasil a venda de medicamentos genéricos representa 36,6% da venda total de medicamentos¹¹. Estima-se que de cada 100 anti-hipertensivo vendidos 73 são genéricos. A preferência pelos genéricos também é notada para outras

classes de medicamentos de uso crônico como os ansiolíticos e os antidepressivos, que representam 71,85% e 64,66% das vendas, respectivamente.¹⁴

Somente no primeiro semestre de 2023 um total de 979,4 milhões de unidades de medicamentos genéricos foram comercializadas (Figura 1), movimentando cerca de R\$ 8,8 bi no mesmo período. Na mesma figura é possível observar que houve uma variação positiva na venda de genéricos, enquanto foi observada uma queda na venda de medicamentos não-genéricos, de 2022 a 2023.¹¹

Figura 1 - Vendas de medicamentos no Brasil nos últimos 5 anos.



Fonte: PINTO, Paulo Silva. Venda de genéricos tem alta de 3,67% no 1o semestre. 2023.¹⁵

Em seus 24 anos de existência, os medicamentos genéricos geraram uma economia de R\$ 241 bi à população.¹⁴

4.2 PERFIL DE DISSOLUÇÃO COMPARATIVO/ESTUDO DE EQUIVALENCIA FARMACEUTICA

4.2.1 A IMPORTÂNCIA DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO COMPARATIVO

Amplamente utilizado no desenvolvimento de novos produtos, alterações pós-registro e para isenção de estudo de bioequivalência, o estudo de perfil de dissolução comparativo (PDC) é o ensaio analítico comparativo de duas formulações e surgiu a

partir da necessidade de avaliar abrangentemente a liberação de princípios ativos em diferentes formulações farmacêuticas. É uma extensão do teste de dissolução, onde durante a dissolução, vários pontos são coletados e quantificados a fim avaliar a dissolução dos fármacos em função do tempo. Ele mostra a velocidade com que o fármaco se torna disponível no meio, e estará diretamente relacionado à sua biodisponibilidade e absorção *in vivo*.¹⁶

A compreensão da importância do perfil de dissolução comparativo na demonstração de equivalência terapêutica entre medicamentos, assim como na garantia da qualidade e consistência dos produtos, foi refinada ao longo do tempo.¹⁷ Revisões e orientações emitidas por agências regulatórias, como a Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos, têm contribuído para a consolidação da metodologia e interpretação dos resultados dessa análise.¹⁷

Por outro lado, o estudo de bioequivalência *in vivo* avalia efetivamente o comportamento dos medicamentos genérico e referência e sua biodisponibilidade e segurança em organismos vivos em ordem de traçar um perfil comparativo e garantir a intercambialidade entre medicamentos. Devido ao custo dos estudos de bioequivalência *in vivo*, as empresas somente o realizam quando obrigatório, podendo em alguns casos substituir por estudos *in vitro* (perfil de dissolução comparativo) através da bioisenção.¹⁸

A bioisenção pode ser concedida em alguns dos seguintes casos:

- De acordo com a forma farmacêutica: Medicamentos de administração oral, otológico, nasal, oftalmológico, parenteral, tópico não sistêmico, pó para reconstituição e fármacos com ação no trato gastrointestinal.¹⁹
- Classificação biofarmacêutica: Medicamentos orais de liberação imediata que apresentem liberação rápida do estudo de PDC e cujo fármaco apresente alta solubilidade.¹⁹
- Para demais dosagens: Medicamentos de liberação imediata de formulações proporcionais produzidas pelo mesmo fabricante e medicamentos de liberação modificada (retardada ou prolongada) que possuam a mesma forma farmacêutica, mesmo mecanismo de liberação e de formulações proporcionais, desde que sejam do mesmo fabricante e local de fabricação.¹⁹

4.2.2 LEGISLAÇÃO E NORMATIVAS

Atualmente no Brasil utiliza-se a RDC 31/2010 como guia sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo¹⁶, ela traz consigo critérios importantes para o desenvolvimento de método de perfil de dissolução, além de um método estatístico para a comparação dos perfis.

Logo no Capítulo II, Seção I, Artigo 3º da norma, é estabelecido que somente centros de equivalência farmacêutica reconhecidos e habilitados pela ANVISA poderão realizar este tipo de estudo, e os medicamentos a serem comparados, teste e referência, devem atender plenamente aos critérios de sua monografia individual.¹⁶

Para a ANVISA, o método de dissolução adotado deverá estar descrito em compêndios oficiais por ela reconhecidos, mas sempre que um método de dissolução não oficial for utilizado, seja por inexistência ou por não ser adequado ao produto, a mesma exige um relatório de desenvolvimento e validação do método, conforme normas nacionais ou internacionais e que seja demonstrado através dos dados obtidos que o método é discriminativo. Vale ressaltar que o método desenvolvido deverá ser capaz de caracterizar tanto o medicamento genérico quanto o referência¹⁶, uma vez que o método será empregado para verificar a equivalência entre ambos os medicamentos.

4.2.3 A ESCOLHA DOS MEIOS E SEUS DESAFIOS

A seleção do meio de dissolução deve ser baseada em múltiplos critérios, abrangendo a natureza química do princípio ativo, a forma farmacêutica do medicamento e as propriedades previstas do processo de dissolução. Essa seleção é orientada pela intenção de replicar as condições fisiológicas nas quais o fármaco será administrado, objetivando assegurar a pertinência dos resultados para a eficácia terapêutica.²⁰

Considerando que fármacos, em sua maioria, são ácidos ou bases orgânicas, em solução, estarão em sua forma ionizada ou não ionizada. A forma não ionizada é habitualmente lipofílica e difunde-se imediatamente através de membranas celulares. Enquanto a forma ionizada é hidrofílica e tem baixa lipossolubilidade e, por isso, não pode penetrar facilmente na membrana celular. A proporção de forma não ionizada

existente é determinada pelo pH do ambiente e pKa (constante de dissociação ácida) do fármaco.²¹

Através da Equação 1, conhecida como equação de Henderson-Hasselbach, é possível inferir que quando o pH é mais baixo que o pKa, predomina a forma não ionizada de um ácido fraco; porém, no caso de uma base fraca, é a forma ionizada que predomina.²²

Equação 1 - Equação de Henderson-Hasselbach para um ácido fraco monoprótico.

$$pH = pKa + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

onde, pKa = - log da constante de dissociação do ácido; [A⁻] = concentração (mol/L) da espécie desprotonada (base conjugada), [HA] = concentração (mol/L) da espécie protonada.

Por exemplo, no plasma (pH 7,4), a razão das formas não ionizadas para as ionizadas de um ácido fraco (p. ex., com pKa de 4,4) é 1:1.000; no suco gástrico (pH 1,4), a razão é inversa (1.000:1). Portanto, quando se administra um ácido fraco por via oral, a maior parte do fármaco no estômago está na forma não ionizada, favorecendo a difusão através da mucosa gástrica. Para uma base fraca com pKa de 4,4, o resultado é o inverso, ou seja, no estômago, a maior parte do fármaco está na forma ionizada.²¹ Assim, fármacos que são bases fracas terão menor dissolução em pHs mais altos e maior dissolução em pHs mais baixos, sendo o oposto para fármacos que são ácidos fracos.²³

Um estudo de desenvolvimento de método de dissolução realizado na Universidade do Pampa em 2014, mostra a dependência direta da solubilidade do fármaco bezoilmetronidazol (BMZ) e pH (Tabela 3). O ativo é uma base fraca, pKa 2,5 quando protonado e ionizado, o BMZ torna-se menos solúvel conforme o pH do meio aumenta devido à desprotonação do anel imidazol.²⁴

A hipótese de partição por pH para absorção de fármacos, sugere que a absorção de um eletrólito fraco acontece onde o fármaco está presente em sua forma não ionizada, uma vez que as paredes do trato gastrointestinal (TGI) agem como uma barreira lipídica aos fármacos absorvidos por difusão passiva.²⁵ Teoricamente, fármacos que são ácidos fracos (por exemplo, ácido acetilsalicílico) são mais rapidamente absorvidos de um meio ácido (estômago) que fármacos que são bases fracas (por

exemplo, quinidina). Contudo, independentemente de o fármaco ser ácido ou básico, a maior parte da absorção ocorre no intestino delgado, uma vez que a área de superfície é mais ampla, as membranas são mais permeáveis e o tempo de permanência é relativamente maior.²¹

Tabela 3 - Solubilidade da benzoilimidazol em diferentes meios.

Meios de dissolução	µg/ml	% de dissolução
HCl 0,01 mol.L ⁻¹	8,55	64,14
HCl 0,01 mol.L ⁻¹ + 1,0% LSS	13,48	101,13
HCl 0,1 mol.L ⁻¹	13,35	100,15
HCl 0,1 mol.L ⁻¹ + 0,1% LSS	13,37	100,3
HCl 0,1 mol.L ⁻¹ + 0,5% LSS	13,29	99,7
HCl 0,1 mol.L ⁻¹ + 1,0% LSS	13,41	100,6
HCl 0,1 mol.L ⁻¹ + 0,1% POL80	12,96	97,22
HCl 0,1 mol.L ⁻¹ + 0,5% POL80	12,87	96,55
HCl 0,1 mol.L ⁻¹ + 1,0% POL80	13,08	98,12
FG (sem pepsina)	13,24	99,32
78FG (com pepsina)	12,72	95,14
Tampão acetato pH 4,5	3,5	26,26
Tampão acetato pH 4,5 + 1,0% LSS	13,31	99,85
Tampão fosfato pH 5,8	3,88	29,1
Tampão fosfato pH 5,8 + 1,0% LSS	12,08	90,62
Tampão fosfato pH 6,8	3,98	29,86
Tampão fosfato pH 6,8 + 1,0% LSS	11,07	83,05
luido intestinal pH 7,5 (sem pancreatina)	4,97	37,28
Fluido intestinal pH 7,5 (sem pancreatina) + 1,0%LSS	9,16	68,72

Adaptado de: DA SILVA, Aline Santos. DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO DE DISSOLUÇÃO DE SUSPENSÕES DE BENZOILMETRONIDAZOL E PERFIL DE DISSOLUÇÃO. UNNIVERSIDADE DO PAMPA, Uruguiana, RS, Brasil, 2014.

Como é possível observar na Tabela 4, o TGI de um ser humano saudável sofre diversas variações de pH ao longo de sua extensão e também ao longo do dia, de acordo com a ingestão de alimentos.²⁶ Por isso torna-se necessário a investigação do comportamento da formulação em meios que simulem estas condições, uma vez que pH poderá interferir diretamente na biodisponibilidade.

Tabela 4 - Valores de pH em diferentes regiões ao longo do trato gastrointestinal de uma pessoa saudável.

Local do TGI	pH em jejum	pH após alimentação
Estômago	1,0 - 2,0	2,0 - 5,0
Duodeno	4,0 - 5,4	4,9 - 5,9
Jejuno	4,4 - 6,5	5,2 - 6,0
Íleo	6,8 - 8,0	6,8 - 7,8
Cólon	5,5 - 7,0	6,5 - 8,0

Fonte: DE LEMOS, Hemiliano. Uso de meios biorrelevantes como método preditivo de biodisponibilidade oral. 2019. Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

Os meios de pHs fisiológicos geralmente usados durante o desenvolvimento de método de dissolução são:

- Ácido clorídrico 0,1 mol.L⁻¹: Embora somente cerca de 10% das formulações tenham ação no estômago, é neste sítio que o processo de dissolução se inicia, salvo em casos de formulação de liberação retardada.²⁶
- Tampão pH 4,5: Nesta condição é possível verificar o possível comportamento da formulação no duodeno, onde a maioria dos processos de adsorção acontecem²⁶.
- Tampão pH 6,8: Este pH simularia a última porção do TGI, nela ocorre a absorção dos fármacos que não foram absorvidas nas porções anteriores.²⁶

Existem, ainda, os chamados meios biorrelevantes, que são meios contendo componentes similares àqueles presentes em regiões específicas do TGI, simulando não apenas o pH, mas também outros fatores como osmolaridade e tensão superficial.²⁵

Os meios biorrelevantes mais conhecidos são: FaSSIF (fasted-state simulated intestinal fluid), que simula o fluido intestinal em estado de jejum, e FeSSIF (fed-state simulated intestinal fluid), que simula o estado alimentado, FaSSGF (fasted-state simulated gastric fluid) e FeSSGF (fed-state simulated gastric fluid). Estes meios de dissolução possuem em sua composição surfactantes como lecitina e teorocolato de sódio (Tabela 5), que são encontrados no organismo.²⁶

Tabela 5 - Composição dos meios de dissolução biorrelevantes FaSSiF e FeSSiF.

Composição	FaSSiF	FeSSiF
Taurocolato de sódio (mmol.L ⁻¹)	5,00	4,50
Lecitina (mmol.L ⁻¹)	1,50	0,5
Hidróxido de Sódio (mmol.L ⁻¹)	qsp pH = 6,8	72,0
Fosfato de potássio dibásico (mol.L ⁻¹)	0,03	-
Cloreto de potássio (mol.L ⁻¹)	0,22	-
Monoolenato de glicerina (mol.L ⁻¹)	-	1,00
Oleato de sódio (mmol.L ⁻¹)	-	0,8
Ácido maleico (mmol.L ⁻¹)	-	58,9
Cloreto de sódio (mmol.L ⁻¹)	-	51,00

Fonte: DE LEMOS, Hemiliano. Uso de meios biorrelevantes como método preditivo de biodisponibilidade oral. 2019. Fundação Osvaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

Tendo o exposto, antes da escolha do meio de dissolução adequado é necessário avaliar a solubilidade do fármaco para garantir que os resultados obtidos na dissolução *in vitro* sejam confiáveis.²⁰

4.2.3.1 ESTUDO DE SOLUBILIDADE

Em termos de solubilidade, os fármacos são classificados em quatro classes de acordo com o seu grau de solubilidade aquosa e de permeabilidade.²³

- Classe I: Alta solubilidade e alta permeabilidade
- Classe II: Baixa solubilidade e alta permeabilidade
- Classe III: Alta solubilidade e baixa permeabilidade
- Classe IV: Baixa solubilidade e baixa permeabilidade

A solubilidade aquosa determina a habilidade do fármaco em se particionar do meio lipídico ao meio aquoso. Tal comportamento se dá em função do pH do solvente interferir diretamente na ionização da molécula²³ e conseqüentemente nos mecanismos farmacocinéticos como absorção, distribuição e metabolismo.²⁸ Já a permeabilidade é a capacidade de permeação do fármaco através do trato gastrointestinal. Ambas, solubilidade aquosa e permeabilidade, são os principais fatores que controlam a extensão e velocidade de absorção.²⁶

A RDC 31/2010 não estabelece um método específico de solubilidade, apenas cita como exemplo o método de diagrama de fases. Tal procedimento é descrito na íntegra na 5ª edição da farmacopeia Brasileira²⁹, mas após estudo realizado pela Coordenação de Equivalência Farmacêutica (CEFAR) baseado em dificuldades apresentadas pelos centros de equivalência em seguir na íntegra o método, devido à complexidade e o uso de vidrarias específicas, em nota, a agência anunciou a não recomendação da técnica para os estudos de Equivalência farmacêutica (Eqfar) e PDC, recomendando então a técnica *Shake Flask*.³⁰

O método *Shake Flask* é amplamente utilizado pela comunidade científica e muito bem aceito para fins regulatórios. Tendo apenas como obrigatoriedade a utilização de uma mesa agitadora orbital com temperatura controlada, pois além de permitir o controle e manutenção da temperatura durante todo o estudo, ela também garante uma melhor agitação³⁰.

A avaliação da solubilidade de um medicamento envolve dissolver a dose mais elevada do fármaco em 250 mL de uma solução tampão com pH variando de 1,0 a 8,0, sob agitação constante, por um período de 24 a 48 horas. Por exemplo, o medicamento possui concentrações de 100 mg, 250 mg e 500 mg. A maior dose posológica a ser administrada, descrita em bula, é de 1000 mg, uma vez ao dia, ou seja, 2 comprimidos de 500 mg. Logo, a solubilidade, para fins de classificação biofarmacêutica, será determinada com a concentração de 1000 mg. Ele será considerado altamente solúvel se solubilizar em 250 mL ou menos, e alta permeabilidade se sua biodisponibilidade absoluta for maior que 90%.³¹

A escolha dos meios para estudo da solubilidade é um ponto de extrema importância, para isso deve-se levar em consideração alguns fatores como: a estrutura do fármaco, constantes de dissociação ácida (pKa), farmacocinética e a via de administração.³⁰

A ANVISA preconiza que sejam testados no mínimo 3 meios diferentes para avaliação da solubilidade, em diferentes pHs fisiológicos, que podem variar de 1,2 à 6,8. Em estudos realizados em faixas diferentes destas, será necessário uma justificativa técnica baseada na literatura científica e em ensaios experimentais.¹⁶ Nesta etapa, analisa-se também a estabilidade do fármaco nos meios escolhidos. A depender da estrutura do fármaco e o pH em estudo, interações químicas podem ocorrer,

levando a transformação de sua molécula original em uma outra, os chamados produtos de degradação. O ideal é que o fármaco seja estável nos meios escolhidos por pelo menos o período de duração do teste de solubilidade.³²

Em caso de IFAs pouco solúveis está previsto o uso de tensoativos para aumentar sua solubilidade, desde que comprovado através de dados experimentais a real necessidade e que o tensoativo escolhido esteja na menor concentração possível.³²

4.2.3.2 O MEIO DE DISSOLUÇÃO

O Meio de dissolução ideal é aquele capaz de reproduzir com uma maior precisão as condições fisiológicas do sítio de ação que é relevante à formulação em questão, sem causar a sua degradação e que permita que todo fármaco presente na formulação seja solubilizado.³²

E como visto anteriormente, as características fisiológicas do TGI varia ao longo de sua extensão, não somente em termo de pH, mas também devido a presença de comida, surfactantes endógenos e enzimas. Sendo assim, por vezes, a adição de surfactantes e enzimas faz-se necessário para que os objetivos acima sejam alcançados.

Para a definição do meio de dissolução deverão ser considerados apenas os meios que se mostraram adequados durante o teste de solubilidade.²⁰ Neste momento serão construídas curvas de dissolução do fármaco nos meios escolhidos na etapa anterior e será avaliada a quantidade de ativo liberada pela formulação em função do tempo, para isso é utilizado um dissolutor (Figura 2). Neste equipamento são feitas coletas de tempos em tempos até que haja dissolução de, no mínimo, 80% do fármaco, ou até que se atinja um platô de dissolução. Vale ressaltar que nem sempre a dissolução de 80% é alcançada, pois depende de outros fatores, por exemplo, dos mecanismos de liberação do ativo, portanto a obtenção do platô de dissolução já indicaria o término da dissolução para fins práticos.²⁰

Um dissolutor, é composto por um conjunto de cubas de vidro de fundo semi-esférico e tampas móveis imersos em um banho com temperatura controlada. Possui um sistema móvel que possibilita a movimentação das hastes acopladas a ela. As hastes por sua vez estão conectadas a um sistema de rotação variável bastante

preciso e que pode ser controlado através de um visor presente no próprio equipamento ou através de software pelo computador.

Figura 2 - Dissolutor Dis-600i.



Fonte: Introduction to Dissolution Testing - Accessories & Methods. 2019. Disponível em: <https://antech.ie/introduction-to-dissolution-testing/>. Acesso em: 07 jan. 2024.³³

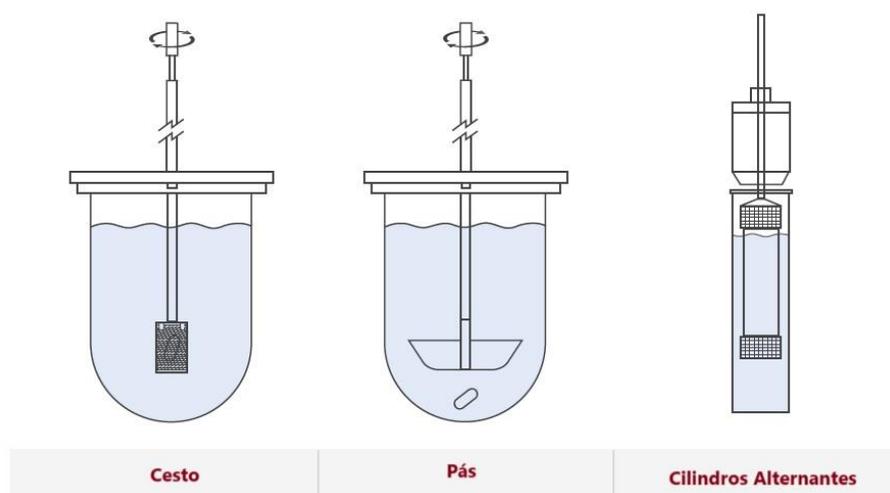
Segundo a RDC 31 os intervalos entre as coletas podem variar de acordo com a classificação de liberação do ativo, e elas devem ser representativas do processo de dissolução da droga.¹⁶

Para a definição do meio de dissolução mais adequado, outros parâmetros devem ser avaliados. Sendo eles:

- **Temperatura:** Uma vez que a solubilidade dos fármacos pode ser afetada pela temperatura do meio, a mesma deve ser controlada durante todo o ensaio. O teste deve ser conduzido a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.
- **Volume do meio:** É preciso garantir que a quantidade de meio utilizado possibilite a solubilização total do fármaco. O volume de meio utilizado, a princípio, não poderá ser menor que três vezes o volume necessário para se obter uma solução saturada do IFA (Condição *Sink*).²⁰
- **Aparato de agitação:** O aparato mais adequado será aquele que melhor mimetizar a condição *in vivo* do medicamento e também irá depender da forma farmacêutica e do tipo de liberação. Os aparatos, também chamados de

Métodos, citados atualmente pela Farmacopeia Brasileira, e apresentados na Figura 3, são: Cestos ou Método 1 (geralmente adequado a formulações que tenham tendência a flutuar na superfície do meio); Pás ou Método 2; e Cilindros Alternantes (Bio-Dis) ou Método 3 (geralmente adequado a formas farmacêuticas de liberação prolongada e/ou que o perfil de dissolução seja dependente da variação de pH).^{20,34}

Figura 3 - Aparatos atualmente descritos na Farmacopeia Brasileira.



Fonte Introduction to Dissolution Testing - Accessories & Methods. 2019. Disponível em: <https://antech.ie/introduction-to-dissolution-testing/>. Acesso em: 23 dez. 2023.³³

- **Velocidade de agitação:** A faixa de velocidade de agitação pode variar de 25-150 rpm, conforme o aparato e a forma farmacêutica. Velocidades muito baixas ou muito altas podem fazer com que o método perca seu poder discriminativo, pois pode haver mistura inconsistente do meio.²⁰
- **Filtros:** O filtro deverá ser capaz de remover toda e qualquer partícula de fármaco ou excipiente não solubilizado, sem adsorver o IFA dissolvido.²⁰
- **Deaeração do meio:** As bolhas de ar presentes no meio de dissolução podem agir como barreira, impedindo a interação da formulação com o meio, gerando resultados inconsistentes. A deaeração pode ser feita através de aquecimento, ultrassom e filtração à vácuo.²⁰

Os parâmetros a serem avaliados a fim de determinar a melhor condição do ensaio de dissolução podem variar, e sua utilização ou não deverá estar comprovada

cientificamente e embasada em pesquisas em compêndios oficiais reconhecidos pela ANVISA.³⁰

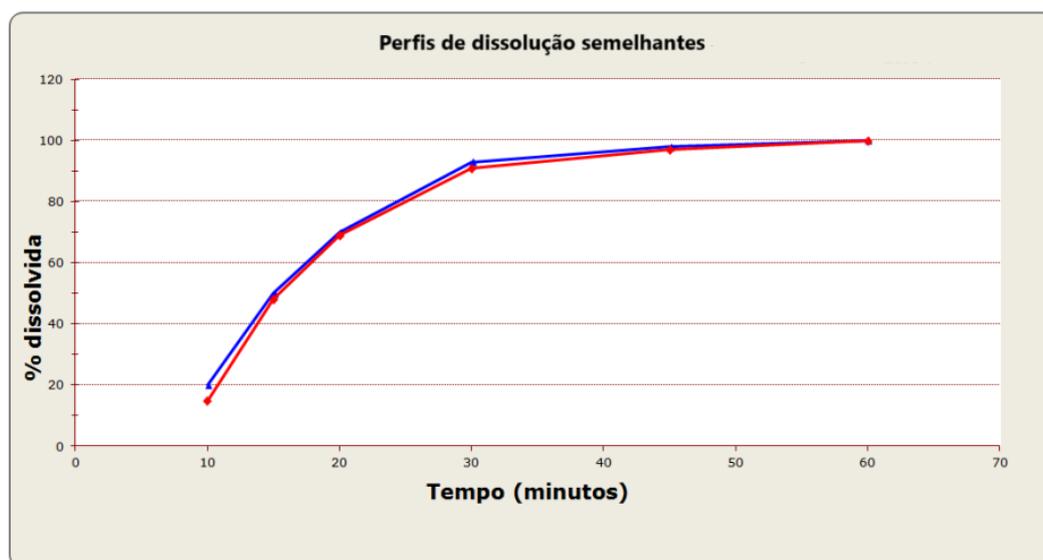
4.2.3.3 O PERFIL DE DISSOLUÇÃO COMPARATIVO

Uma vez escolhido o meio e definidas as condições de dissolução, é realizado o teste de perfil de dissolução de ambos medicamentos (genérico e referência), e faz-se um comparativo entre seus perfis, como ilustrado nas Figuras 4 e 5.

O comportamento dos medicamentos é avaliado em duas instâncias, tanto na curva de dissolução como um todo, quanto em cada ponto coletado.²⁰

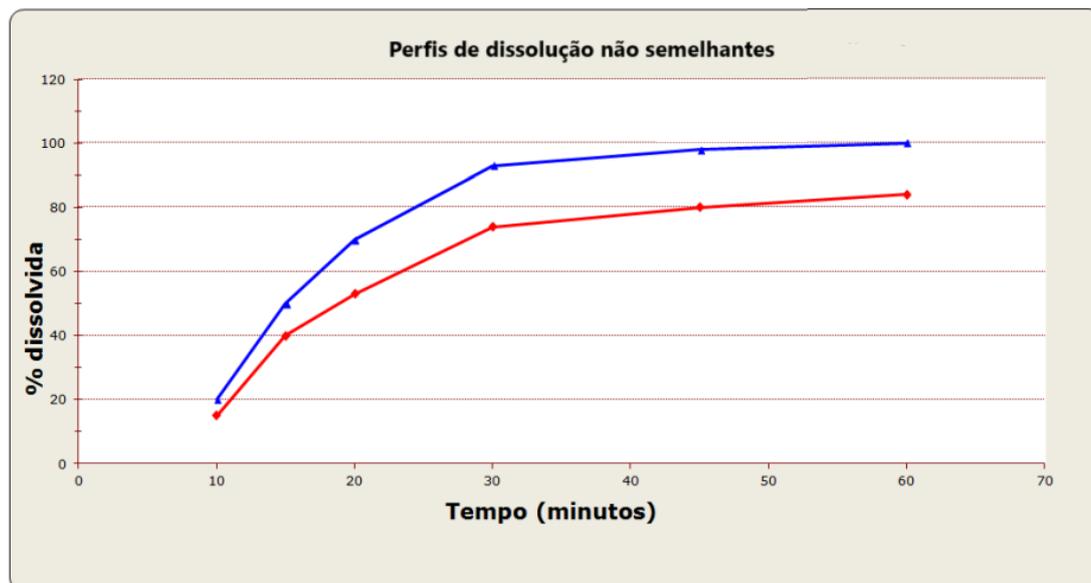
A ANVISA determina que o número de pontos deve ser representativo do processo de dissolução do fármaco até que se obtenha um platô, e o intervalo entre elas irá depender do tipo de liberação da formulação.¹⁶

Figura 4 - Simulação de perfis de dissolução semelhantes de medicamentos genérico e referência.



Fonte: ANVISA. Guia de Dissolução Aplicável a Medicamentos Genéricos, Novos e Similares. 2021. Adaptado

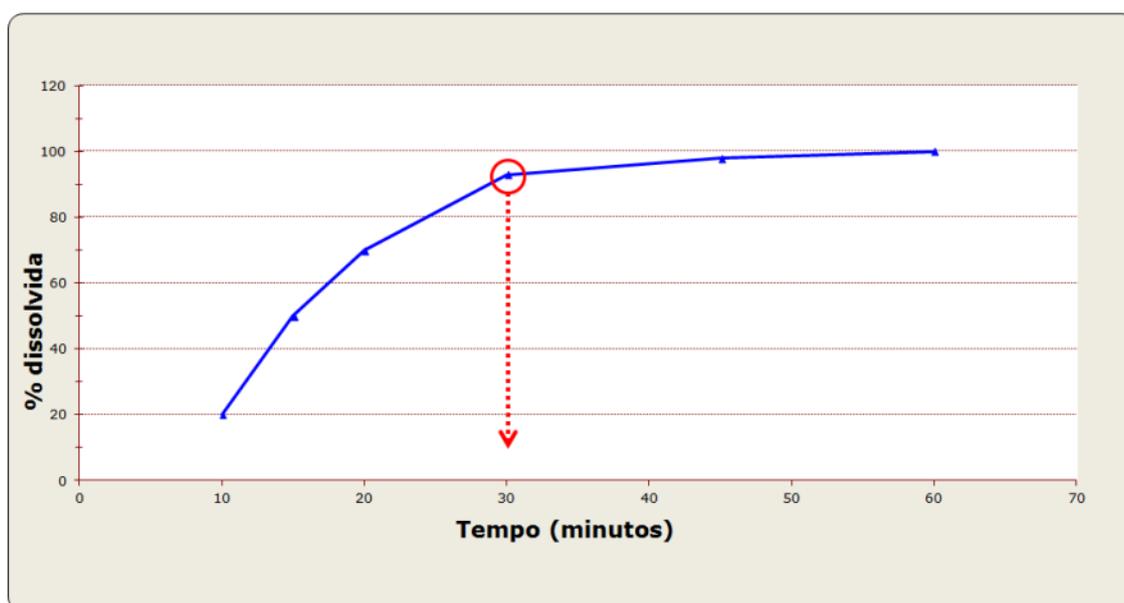
Figura 5 - Simulação de perfis de dissolução não semelhantes de medicamentos genérico e referência.



Fonte: ANVISA. Guia de Dissolução Aplicável a Medicamentos Genéricos, Novos e Similares. 2021. Adaptado.

Formulações de liberação imediata (Figura 6) geralmente apresentam um tempo total de dissolução que varia de 30 a 60 minutos, alcançando o platô entre 30 e 45 minutos.²⁰

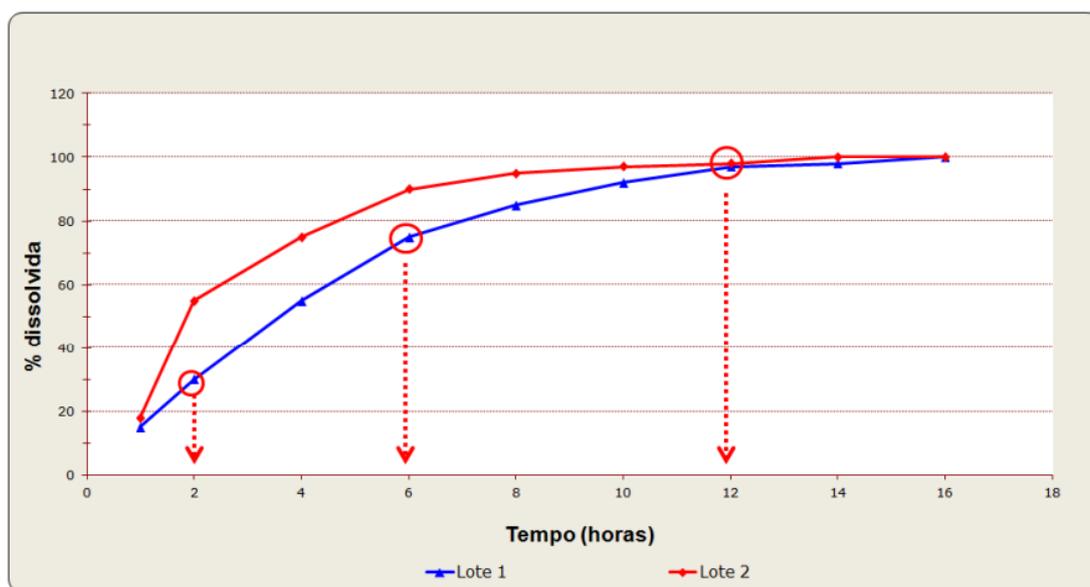
Figura 6 - Exemplo de perfil de dissolução de formulação de liberação imediata.



Fonte: ANVISA. Guia de Dissolução Aplicável a Medicamentos Genéricos, Novos e Similares. 2021.

No caso de formulações com liberação prolongada, onde a substância ativa é liberada no meio de forma gradativa por um maior período de tempo, é recomendado que as primeiras coletas tenham intervalos de uma hora e as demais coletas ocorram a cada duas horas até que se atinja o platô (Figura 7).^{16,20}

Figura 7 - Exemplos de perfis de dissolução de formulação de liberação prolongada.

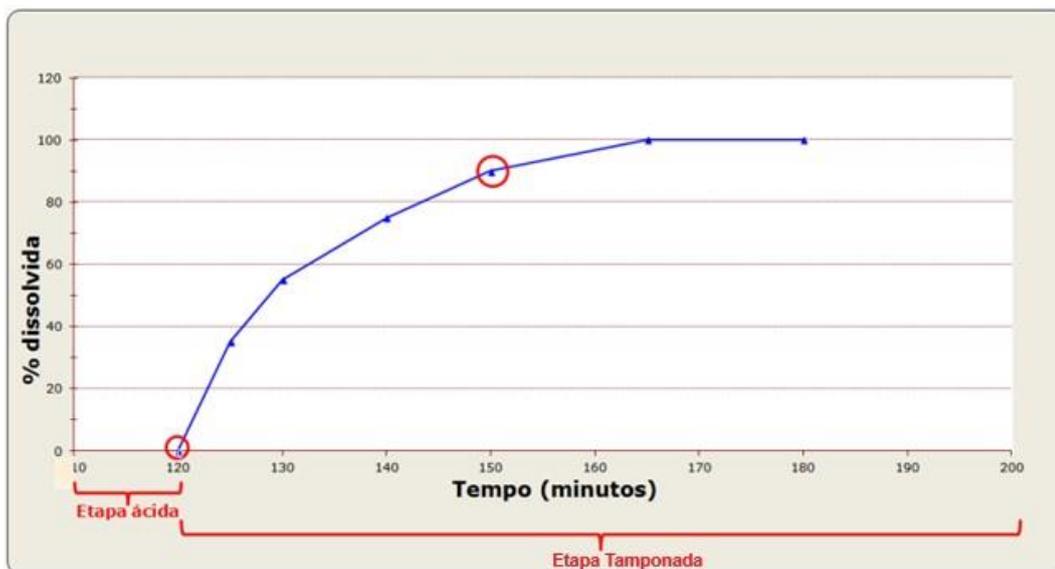


Fonte: ANVISA. Guia de Dissolução Aplicável a Medicamentos Genéricos, Novos e Similares. 2021.

Em formulações de liberação retardada, como as com revestimento gastro-resistentes, a dissolução deverá ocorrer em duas etapas¹⁶ (Figura 8): etapa ácida, simulando os fluidos gástricos e desafiando a resistência gástrica do revestimento, e em seguida, a etapa tamponada simulando o fluido intestinal e demonstrando sua dissolução propriamente dita.²⁰

Primeiramente a dissolução é realizada por duas horas em meio HCl 0,1 mol.L⁻¹, após este tempo é coletado o primeiro ponto e logo em seguida inicia-se a etapa tamponada em meio pH 6,8.¹⁶ Nesta última etapa a liberação do fármaco tende a ser igual a uma formulação de liberação imediata, portando os mesmos critérios de frequência de coletas podem ser aplicados.²⁰

Figura 8 - Exemplo de perfil de dissolução de uma formulação de liberação retardada.



Fonte: ANVISA. Guia de Dissolução Aplicável a Medicamentos Genéricos, Novos e Similares. 2021.

4.2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA - MÉTODO DE MODELO INDEPENDENTE SIMPLES

O Método Modelo Independente Simples de fator de similaridade F2 é o método estatístico adotado atualmente pela ANVISA.¹⁶ Considerado uma ótima ferramenta de classificação de semelhança de perfil devido ao seu cálculo simples e critérios de fácil compreensão, além de ser aceito mundialmente por órgãos regulatórios.¹⁷

Como pode ser observado na Equação 4, o fator F2 nada mais é que a medida da semelhança entre as porcentagens dissolvidas dos dois perfis.¹⁶

Embora para a criação de um perfil de dissolução sejam necessários um mínimo de 5 pontos de coletas, para critério de cálculo de F2 serão utilizados os três primeiros pontos, com exceção do tempo 0, e apenas um ponto após a dissolução atingir 85% de fármaco liberado. Isso deve-se ao fato de que após 85% de liberação, a diferença entre as coletas tende a diminuir cada vez que se aproxima do platô, portanto o poder do teste em detectar esta diferença também diminui.³⁵

Equação 2: Equação matemática para cálculo do fator de similaridade F2.³⁶

$$F_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \cdot 100 \right\}$$

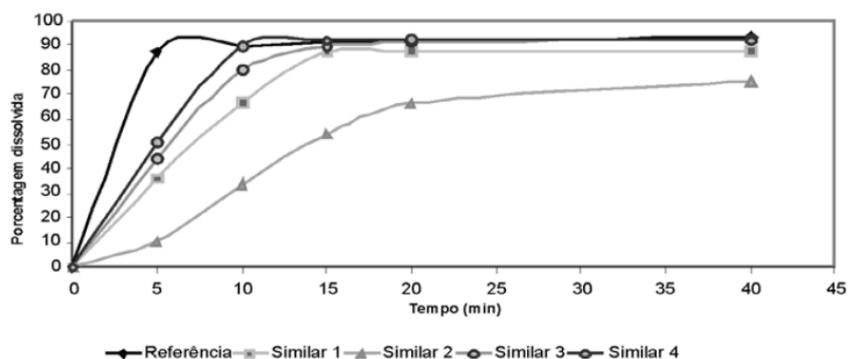
onde: n = número de tempos de coleta; R_t = valor de porcentagem dissolvida no tempo t , obtido com o medicamento de referência ou com a formulação original; T_t = valor de porcentagem dissolvida do produto teste ou da formulação modificada, no tempo t .

Segundo a RDC 31, para que os perfis sejam considerados semelhantes, ambos os medicamentos devem possuir o mesmo perfil de dissolução, ou seja, não seria possível comparar um medicamento cujo perfil apresentou dissolução rápida (média de 85% de dissolução em 30 minutos) com um outro que apresentou uma média de dissolução de 85% em 15 minutos (dissolução muito rápida). Além disso, o F2 calculado deverá estar entre 50 e 100. Um valor de F2 igual a 100 significa que as curvas são idênticas ($R_t = T_t$), e conforme as diferenças entre elas aumentam, este valor diminui tendo zero como limite, com a diferença tendendo ao infinito.³⁶

Para formulações que apresentarem liberação imediata e que o princípio ativo seja de alta solubilidade, ou seja, 80% de liberação em até 15 minutos, o fator F2 perde seu poder discriminativo, portanto, não precisa ser calculado. Neste caso a comparação entre os medicamentos será através da curva de dissolução com coletas de 5, 10, 15, 20 e 30 minutos, com um coeficiente de variação de no máximo 10% no ponto 15 minutos.¹⁶

Em um estudo publicado em 2008 foram comparados os perfis de dissolução de medicamentos referência e similares contendo cimetidina, um fármaco globalmente utilizado no tratamento de ulcera péptica. Neste estudo, um dos quatro similares testados apresenta perfil de dissolução diferente dos demais (Figura 9), levando a conclusão de que os perfis não somente, não são comparáveis, mas também podem ter sua intercambialidade comprometida. E dentre os perfis comparáveis entre si, por serem classificados de liberação imediata, não houve a necessidade de se calcular o fator de semelhança F2.³⁷

Figura 9 - Representação gráfica dos perfis de dissolução de medicamentos contendo cimetidina.



Fonte: BORTOLUZI, Patrícia; LAPORTA, Luciane Varini. EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E ESTUDO COMPARATIVO DOS PERFIS DE DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS CONTENDO CIMETIDINA. *Disciplinarum Scientia*, V. 8, n. 1, [S. l.], p. 21–38, 2008.

Para fins de comparação e aplicação do modelo estatístico, a ANVISA estabelece que deverão ser analisados 12 unidades de cada um dos medicamentos, teste e referência. E pelo fato do modelo matemático se basear nas médias de liberação entre as 12 unidades em cada ponto, é estipulado também os coeficientes de variação (CV) entre as unidades (Equação 5), sendo de no máximo 20% para os primeiros pontos de coleta (40 % do total de pontos), e de 10% para os demais pontos.¹⁶

O coeficiente de variação, ou desvio padrão relativo percentual (DPR%), é o valor em percentual do desvio padrão (s) em relação à média.²²

Equação 3 – Coeficiente de variação

$$cv (\%) = \frac{s \cdot 100}{\bar{x}}$$

onde: s = desvio padrão; \bar{x} : médias dos valores das replicatas.

Um coeficiente de variação muito alto resulta em uma média inadequada, uma vez que o cálculo de F2 baseia-se no valor médio de fármaco dissolvido em cada ponto.²⁰ Portanto, em casos onde o fármaco tem como característica a alta variabilidade na velocidade e extensão da liberação/absorção, como por exemplo aqueles classificados como III e IV pela SBC²⁶, o mais adequado será o método de modelo independente multivariado¹¹. Este método por sua vez, permite a análise simultânea

de medidas múltiplas para cada fenômeno observado e, assim como outros métodos estatísticos, tem como base o conceito de distância euclidiana mas leva em consideração as variâncias entre os resultados, medindo o que é conhecido por Distância de Mahalanobis.³⁸ Contudo, este método é utilizado somente em casos pontuais e não está incluído em resoluções da ANVISA.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, o perfil de dissolução desempenha um papel fundamental tanto no desenvolvimento de novos medicamentos quanto no lançamento de medicamentos genéricos.

Para novos medicamentos, o perfil de dissolução é uma ferramenta essencial para prever o comportamento in vivo e a biodisponibilidade, ajudando a refinar formulações antes de ensaios clínicos.

No entanto, para medicamentos genéricos, o perfil de dissolução não apenas auxilia na formulação inicial, mas também é um requisito regulatório chave para demonstrar que o genérico é bioequivalente ao medicamento de referência. Além disso, a escolha adequada do meio de dissolução e o tratamento estatístico rigoroso dos dados são fundamentais para garantir que o perfil de dissolução do medicamento genérico corresponda ao do medicamento de referência. Provando cientificamente que ambos possuem a mesma eficácia, segurança e desempenho semelhante em termos de biodisponibilidade, facilitando a aprovação regulatória sem a necessidade de estudos clínicos extensivos e custosos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Agência Senado. **Senado Notícias**. 1999 - Disponível na Internet no endereço <<https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/1999/02/10/presidente-sanciona-lei-sobre-nomes-genericos-dos-medicamentos>> Acessado em 30 de Julho de 2023.
- [2] ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos Genéricos. 2023**. Disponível na Internet no endereço <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/genericos>> Acessado em 30 de Julho de 2023.
- [3] BRASIL. **Lei Nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999**. Altera 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] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 11 fev. 1999
- [4] ANVISA. 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, DF, 12 de agosto de 2010.
- [5] MARLUS, Chorilli; SOUZA, Ademir Alves; FELIPE, Corrêa; SALGADO, Hérica Regina Nunes. Estudo de perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula. **Revista de Ciências Farmacêutica Básica e Aplicadas - RCFBA**, [S. l.], v. 31, n. 1, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/>. Acesso em: 22 out. 2023.
- [6] BERMUDEZ, J. **Generic Drugs: An Alternative for the Brazilian Market**. Cad. Saúde Públ. Rio de Janeiro, 10 (3): 368-378, Jul/Sep, 1994.
- [7] BRASIL. **Lei Nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999**. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências.. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 27 jan. 1999.
- [8] **20 anos da Lei dos Genéricos: “A lei deu certo porque não foi uma medida isolada”** – FENAFAR. [s.d.]. Disponível em: <https://fenafar.org.br/2022/05/17/20-anos-da-lei-dos-genericos-a-lei-deu-certo-porque-nao-foi-uma-medida-isolada/>. Acesso em: 28 out. 2023.
- [9] BRASIL. **Lei Nº 9.279, de 14 de maio de 1996**. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 15 mai. 2003.
- [10] BRASIL. **Lei Nº 10.742, de 06 de outubro de 2003**. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED e altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 07 out. 2003.
- [11] **Genéricos crescem 3,67% no primeiro semestre, enquanto indústria recua 0,65%**. 2023. Disponível em: <https://progenericos.org.br/noticias/genericos-crescem-367-no-primeiro-semester-enquanto-industria-recua-065/>. Acesso em: 28 out. 2023.

[12] QUENTAL, Cristiane; DE ABREU, Jussanã Cristina; BOMTEMPO, José Vitor; GADELHA, Carlos Augusto Grabois. Medicamentos genéricos no Brasil: impacto das políticas públicas sobre a indústria nacional. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S. l.], v. 13, p. 619–628, 2008.

[13] SCMED, Secretaria Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. **Anuário estatístico do mercado farmacêutico 2022**. 2023. Acesso em: 7 jan. 2024.

[14] Esfera. **Medicamentos genéricos no Brasil completam 24 anos: um avanço para a sociedade**. 2023. Disponível em: <https://exame.com/esferabrasil/medicamentos-genericos-no-brasil-completam-24-anos-um-avanco-para-a-sociedade/>. Acesso em: 28 out. 2023.

[15] PINTO, Paulo Silva. **Venda de genéricos tem alta de 3,67% no 1o semestre. 2023**. Disponível em: <https://www.poder360.com.br/economia/venda-de-genericos-tem-alta-de-367-no-1o-semester/>. Acesso em: 28 out. 2023

[16] ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução-RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010 - REGULAMENTO TÉCNICO PARA MEDICAMENTOS GENÉRICOS**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 12 de agosto de 2010

[17] DE LACERDA, Dâmaris Laignier. **A importância dos perfis de dissolução em diferentes meios tamponados para comparação de comprimidos contendo cloridrato de propranolol**. 2018. UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO, Ouro Preto, 2018.

[18] FREITAS, Márcia Sayuri Takamatsu. **Intercambialidade entre medicamentos genéricos e similares de um mesmo medicamento de referência**. 2016. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-14122016-093243/publico/Marcia_Sayuri_Takamatsu_Freitas_DO_original.pdf. Acesso em: 10 jan. 2024.

[19] ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução-RDC nº 749, de 05 de setembro de 2022 - Dispõe sobre isenção de estudos de bioequivalência /bio-disponibilidade relativa**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 06 de setembro de 2022.

[20] ANVISA. **Guia de Dissolução Aplicável a Medicamentos Genéricos, Novos e Similares**. 2021. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documentos/10181/3364628/Guia+14_2018_versão+2_+de+29+10+21.pdf/9cecbb40-217e-4b6e-bf2c-0237641edacb. Acesso em: 20 nov. 2023.

[21] Vertzoni M, Augustijns P, Grimm M, et al: **Impact of regional differences along the gastrointestinal tract of healthy adults on oral drug absorption: An UNGAP review**. Eur J Pharm Sci 134:153-175, 2019. Disponível em: https://www.msdsmanuals.com/pt-br/profissional/farmacologia-clinica/farmacocinetica/absorcao-de-farmacos#Administracao-oral_v43449621_pt. Acesso em: 27 mai. 2024

[22] MARTINS DA SILVA, Thalita. **FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ -FIOCRUZ INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS -FARMANGUINHOS**. [s.d.]. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/48026/thalita_silva_far_mest_2019.pdf?sequence=2&isAllowed=y. Acesso em: 8 jan. 2024.

- [23] MARTINEZ, Marilyn N.; AMIDON, Gordon L. **A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals**. *Journal of clinical pharmacology*, [S. l.], v. 42, n. 6, p. 620–643, 2002.
- [24] DA SILVA, Aline Santos. **DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO DE DISSOLUÇÃO DE SUSPENSÕES DE BENZOILMETRONIDAZOL E PERFIL DE DISSOLUÇÃO**. 2014. UNNIVERSIDADE DO PAMPA, Uruguaiana, RS, Brasil. , 2014. Disponível em: <https://repositorio.uni-pampa.edu.br/bitstream/riu/231/1/127110040.pdf>. Acesso em: 14 jan. 2024.
- [25] BONAMICI, Denise. **Sistema de Classificação Biofarmacêutica e Bioisencões**. 2009. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-29032010-151226/publico/Dissertacao_DeniseBonamici.pdf. Acesso em: 8 jan. 2024.
- [26] PARAISO, Rafael Leal Monteiro. **Determinação da solubilidade e permeabilidade de fármacos conforme o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)**. 2012. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-15072013-160559/publico/Rafael_Paraiso_Dissertacao_corrigena.pdf. Acesso em: 7 jan. 2024.
- [27] DE LEMOS, Hemiliano. **Uso de meios biorrelevantes como método preditivo de biodisponibilidade oral**. 2019. Fundação Osvaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/34904/hemilliano_de.pdf?sequence=2&isAllowed=y. Acesso em: 8 jan. 2024.
- [28] MARTINS, Cláudia Rocha; LOPES, Wilson Araújo; ANDRADE, Jailson Bittencourt De. Solubilidade das substâncias orgânicas. **Química Nova**, [S. l.], v. 36, n. 8, p. 1248–1255, 2013.
- [29] ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira**, volume 1. 5ª Ed. Brasília, 2010b Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/arquivos/8000json-file-1>. Acesso em: 15 nov. 2023.
- [30] ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA. **Nota Técnica 003/2003**. Dispõe sobre a avaliação de solubilidade de fármacos e desenvolvimento de métodos de dissolução para estudos de perfil de dissolução comparativo e da outras providencias. Disponível em: <https://antigo.anvisa.gov.br/documents/33836/349757/Nota+técnica+no+03+de+2013+-+CEFAR-GTFAR-GGMED-Anvisa/2c769030-a303-4c8f-adc8-5fd781695725>. Acesso em: 15 nov. 2023.
- [31] ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução-RDC nº 901, de 19 de maio de 2003** - GUIA PARA ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA (FFSOLI). Diário Oficial da União, Brasília, DF, 20 de maio de 2003.
- [32] MONTEIRO, Patrícia Fernanda. **Solubilidade em equilíbrio pelo método da agitação orbital em frascos: padronização e definição dos fármacos controle**. 2014. UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO, Ouro Preto, 2014.
- [33] **Introduction to Dissolution Testing - Accessories & Methods**. 2019. Disponível em: <https://antech.ie/introduction-to-dissolution-testing/>. Acesso em: 23 dez. 2023.

[34] ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira**, volume 1. 6ª Ed. Brasília, 2020 Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/VOLUME1FB6at2Erratapp-dfcomcapa.pdf>. Acesso em: 23 dez. 2023.

[35] LEONARDI, Egle. **RDC 31/10 da Anvisa sobre equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo, comentada**. [s.d.]. Disponível em: <https://ictq.com.br/industria-farmaceutica/875-rdc-31-10-da-anvisa-sobre-equivalencia-farmaceutica-e-perfil-de-dissolucao-comparativo-comentada>. Acesso em: 24 dez. 2023.

[36] BORTOLUZI, Patrícia; LAPORTA, Luciane Varini. EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E ESTUDO COMPARATIVO DOS PERFIS DE DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS CONTENDO CIMETIDINA. **Disciplinarum Scientia**, V. 8, n. 1, [S. l.], p. 21–38, 2008.

[37] BORTOLUZI, Patrícia; LAPORTA, Luciane Varini. EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E ESTUDO COMPARATIVO DOS PERFIS DE DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS CONTENDO CIMETIDINA. **Disciplinarum Scientia**, V. 8, n. 1, [S. l.], p. 21–38, 2008.

[38] JUNIOR, Admir Antônio Betarelli. **Introdução à Estatística Multivariada e Análise dos Dados**. 2014. Disponível em: https://www2.ufjf.br/lates//files/2016/12/Conteúdo-1---N_Introdução-à-Estatística-Multivariada-e-análise-dos-dados.pdf. Acesso em: 12 jan. 2024.