

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**Desenvolvimento de Fator de Similaridade para a Avaliação da Equivalência Farmacêutica de Medicamentos.**

**Daniel Magno da Silva**

Trabalho de Conclusão do Curso de  
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo.

Orientador(a):  
Prof. Dr Felipe Rebello Lourenço

São Paulo

2025

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	2
RESUMO.....	3
1. INTRODUÇÃO.....	4
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	5
2.1 Equivalência farmacêutica: conceitos e regulamentação.....	5
2.2 Métodos clássicos de avaliação da equivalência farmacêutica.....	7
2.3 Fatores $f_1/f_2$ : fundamentos.....	9
2.4 Correlação in vitro–in vivo (ivivc).....	11
2.5 Fatores de Ajuste e Eficiência de Dissolução.....	13
3. METODOLOGIA.....	14
4. DADOS DOS ENSAIOS DE EQUIVALÊNCIA UTILIZADOS NO TRABALHO.....	15
4.1 Aplicação comparativa do fi em outro cenário experimental.....	19
5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	20
6. CONCLUSÃO.....	21
7. REFERÊNCIAS.....	23

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EMA: European Medicines Agency

API: Active Pharmaceutical Ingredient (Ingrediente Farmacêutico Ativo)

IVIVC: Correlação In Vitro–In Vivo

SCB: Sistema de Classificação Biofarmacêutica

Fi: Fator de Similaridade (definição própria do trabalho)

$f_1$ : Fator de diferença

$f_2$ : Fator de similaridade

DE: Dissolution Efficiency (Eficiência de Dissolução)

AUC: Área Sob a Curva (Area Under the Curve)

C<sub>máx</sub>: Concentração Máxima

T<sub>máx</sub>: Tempo para alcançar a concentração máxima

MDT: Mean Dissolution Time (Tempo Médio de Dissolução)

MRT: Mean Residence Time (Tempo Médio de Residência)

RDC: Resolução da Diretoria Colegiada

USP: United States Pharmacopeia

NF: National Formulary

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

## RESUMO

Silva, DM. Desenvolvimento de Fator de Similaridade para a Avaliação da Equivalência Farmacêutica de Medicamentos. 2025. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2025.

Palavras-chave: Equivalência Farmacêutica, fator de similaridade, medicamento teste, medicamento referência

**Introdução:** A garantia da qualidade e eficácia dos medicamentos é essencial para a saúde pública, especialmente diante da expansão dos medicamentos genéricos e similares no Brasil. A intercambialidade desses medicamentos com seus produtos de referência requer métodos robustos e padronizados para assegurar equivalência farmacêutica. Apesar dos avanços regulatórios, como a RDC nº 31/2010, ainda há desafios na padronização das avaliações, especialmente pela diversidade dos ensaios envolvidos. A introdução de um fator que resulta em um número para avaliar a similaridade entre medicamentos pode contribuir significativamente para maior rigor técnico-científico e segurança terapêutica.

**Objetivo:** Este trabalho tem por objetivo desenvolver e validar um novo fator de comparação, denominado "Fator de similaridade (Fi)", como forma complementar da avaliação da equivalência farmacêutica em ensaios *in vitro*. Especificamente, pretende-se formalizar uma fórmula matemática aplicável a diferentes ensaios, aplicar este fator na avaliação comparativa entre medicamentos genéricos, similares e de referência, e validar a metodologia, discutindo suas vantagens e limitações.

**Material e Métodos:** Será realizada uma revisão narrativa utilizando bases científicas como PubMed, MEDLINE, LILACS e Google Scholar, além da legislação vigente da ANVISA. Estudos que reportam resultados de ensaios de equivalência farmacêutica serão analisados, especialmente quanto a parâmetros como teor, dissolução e estabilidade. A partir dessas informações, será desenvolvido o fator Fi, cuja fórmula considera os limites superiores e inferiores especificados nos ensaios, os valores obtidos para cada ensaio nos medicamentos testes e de referência e um fator binário (D) indicativo da adequação dos resultados aos limites regulatórios.

**Resultados:** Espera-se que o fator Fi forneça uma ferramenta objetiva e robusta, capaz de quantificar numericamente a similaridade entre medicamentos em diversos ensaios *in vitro*, oferecendo resultados consistentes e comparáveis aos métodos tradicionais, mas com maior praticidade e clareza interpretativa.

**Conclusão:** A aplicação do fator Fi pode contribuir para aprimorar a interpretação de similaridade dos resultados dos ensaios de equivalência farmacêutica, promovendo maior segurança e eficácia na intercambialidade de medicamentos no Brasil.

## 1. INTRODUÇÃO

A garantia da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos constitui um tema central para a saúde pública, especialmente diante do aumento na comercialização de medicamentos genéricos e similares. Estes medicamentos representam uma alternativa economicamente viável aos medicamentos de referência, ampliando o acesso da população a tratamentos essenciais. No entanto, a intercambialidade entre medicamentos similares, genéricos e seus respectivos medicamentos de referência depende estritamente de estudos que assegurem equivalência farmacêutica e bioequivalência, aspectos regulamentados por legislações específicas como a RDC nº 31/2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária [1].

Nesse contexto, o controle de qualidade representa uma etapa fundamental no processo de fabricação farmacêutica, envolvendo a análise criteriosa de uma série de parâmetros analíticos, de modo a verificar a conformidade do medicamento com os padrões previamente estabelecidos [2].

Para assegurar a manutenção da qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, estes estão sujeitos a rigorosas regulamentações e constante monitoramento. Na maioria dos países, a responsabilidade pela supervisão da indústria farmacêutica recai sobre agências reguladoras, como a *Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Medicines Agency* (EMA). Essas agências têm como função garantir que os medicamentos sejam seguros, eficazes e de alta qualidade, estabelecendo normas para a fabricação, rotulagem e comercialização dos produtos farmacêuticos [3] [4] [5].

Equivalentes farmacêuticos são medicamentos que possuem mesma forma farmacêutica, mesma via de administração e mesma quantidade da mesma substância ativa, isto é, mesmo sal ou éster da molécula terapêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos, desde que bem estabelecidos para a função destinada. Devem cumprir com os mesmos requisitos da monografia individual da Farmacopeia Brasileira, preferencialmente, ou com os de outros compêndios oficiais, normas ou regulamentos específicos aprovados/referendados pela Anvisa ou, na ausência desses, com outros padrões de qualidade e desempenho. Formas farmacêuticas de liberação modificada que requerem reservatório ou excesso podem conter ou não a mesma quantidade da substância ativa, desde que liberem quantidades idênticas da mesma substância ativa em um mesmo intervalo posológico [6]. Apesar da equivalência farmacêutica não garantir automaticamente a bioequivalência, ela é uma etapa essencial para comprovar a intercambialidade terapêutica, contribuindo para evitar falhas terapêuticas e efeitos adversos decorrentes de medicamentos inadequados [7].

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos está relacionada com a comprovação de que ambos, na mesma apresentação farmacêutica, contenham mesmo fármaco na mesma dosagem. Parâmetros estes, avaliados por meio de testes *in vitro* (8,9). Formas farmacêuticas sólidas tendem a apresentar maiores problemas em relação à biodisponibilidade, por este motivo, torna-se necessário avaliar o perfil de dissolução do fármaco a partir de sua forma farmacêutica (10). A

comparação de perfis de dissolução é utilizada para avaliar o comportamento de diferentes medicamentos, antes de submetê-los a ensaios de biodisponibilidade. Os estudos de dissolução, aliados ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade, fornecem bases técnicas e científicas para a intercambialidade entre o medicamento teste e sua referência (11).

No Brasil, a regulação e o controle da intercambialidade entre medicamentos de referência, genéricos e similares têm sido um foco constante das políticas públicas, especialmente a partir da implementação da política de medicamentos genéricos, que trouxe significativas vantagens como a redução de custos e a ampliação do acesso a tratamentos eficazes para a população [11].

## **2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 Equivalência farmacêutica: conceitos e regulamentação**

Nos últimos anos, diversos estudos têm evidenciado limitações dos métodos tradicionais utilizados para avaliar a equivalência farmacêutica, particularmente na detecção de variações que podem afetar significativamente a biodisponibilidade e o desempenho terapêutico dos medicamentos. As diferenças nas características físico-químicas e nos processos produtivos, por exemplo, podem levar a discrepâncias nos perfis de dissolução e absorção dos medicamentos [7].

Um ponto crítico frequentemente subestimado nesses ensaios de equivalência farmacêutica é a incerteza das medições analíticas, aspecto fundamental no contexto da equivalência farmacêutica. Decisões inadequadas baseadas em medições incertas podem levar a riscos significativos, tanto para consumidores quanto para produtores. O risco combinado, que considera simultaneamente diversos parâmetros analíticos, é particularmente preocupante, pois pequenas incertezas individuais podem acumular-se em grandes riscos totais [12].

Recentemente, abordagens mais robustas, como o uso de bandas de guarda multivariadas, têm sido propostas para minimizar os riscos de falsas decisões sobre a conformidade dos medicamentos, especialmente em análises multiparamétricas. Esses métodos consideram explicitamente a correlação entre diferentes parâmetros analíticos, resultando em uma avaliação mais precisa da qualidade farmacêutica [12]. Além disso, destaca-se que ignorar a correlação metrológica entre parâmetros analíticos pode levar a uma subestimação ou superestimação dos riscos envolvidos, o que reforça a necessidade de métodos analíticos integrados e rigorosos para a equivalência farmacêutica [12].

A incerteza de medição é um aspecto crítico para a garantia da qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, uma vez que pode ser utilizada na avaliação do risco de decisões equivocadas de conformidade, as quais podem acarretar sérias consequências [13]. Na indústria farmacêutica, as decisões relacionadas à produção e à liberação de medicamentos baseiam-se frequentemente em medições de potência, pureza e estabilidade. A consideração da incerteza de medição permite

avaliar o risco de decisões falsas de conformidade, evitando conclusões incorretas quanto à qualidade, eficácia e segurança do medicamento [14].

Por exemplo, se uma medição do teor de um medicamento estiver dentro dos limites de especificação, o produto pode ser considerado aceitável. No entanto, se a incerteza de medição não for considerada, o valor real pode estar fora dos limites estabelecidos, o que pode resultar na aceitação de um medicamento fora de padrão, ineficaz e potencialmente inseguro [15].

O risco de decisões equivocadas decorrentes da incerteza de medição é função de diversos fatores, incluindo os valores medidos e suas respectivas incertezas (JCGM 106, 2012; WILLIAMS; MAGNUSSON, 2021; KUSELMAN et al., 2017a; KUSELMAN et al., 2017b; PENNECCHI et al., 2018; BETTENCOURT DA SILVA et al., 2019; DE OLIVEIRA; LOURENÇO, 2021; BETTENCOURT DA SILVA et al., 2022; DA SILVA; LOURENÇO, 2023). Quando o valor medido está distante dos limites de especificação, mesmo uma elevada incerteza de medição pode não comprometer a decisão. Entretanto, se o valor medido se encontra próximo aos limites de especificação, até mesmo uma pequena incerteza pode conduzir a uma decisão incorreta (KUSELMAN et al., 2017a; KUSELMAN et al., 2017b; PENNECCHI et al., 2018; BETTENCOURT DA SILVA et al., 2019; DE OLIVEIRA; LOURENÇO, 2021; BETTENCOURT DA SILVA et al., 2022; DA SILVA; LOURENÇO, 2023).

Neste cenário, propõe-se o desenvolvimento e validação de uma nova metodologia baseada em um fator de similaridade ( $F_i$ ), cujo objetivo é padronizar e aperfeiçoar a interpretação dos resultados obtidos pelos métodos existentes para avaliar a equivalência farmacêutica. A aplicação do  $F_i$  considera explicitamente limites regulatórios e variações admissíveis, oferecendo uma base objetiva e quantitativa para decisões regulatórias e comerciais mais seguras.

A aplicação prática deste fator pode ser ilustrada por meio de exemplos de formas farmacêuticas específicas como comprimidos revestidos, soluções orais e cremes tópicos, evidenciando a ampla aplicabilidade e a importância da proposta em diferentes contextos farmacêuticos.

As regras de decisão para avaliação de conformidade utilizando informações sobre incerteza de medição referem-se aos critérios empregados para interpretar os resultados analíticos e determinar se estes atendem aos requisitos ou padrões específicos (JCGM 106, 2012; WILLIAMS; MAGNUSSON, 2021). Dentre as regras de decisão mais comuns na avaliação de conformidade, destaca-se: 1) a regra de decisão simples (risco compartilhado), na qual o resultado da medição é comparado diretamente aos limites de especificação e, se estiver dentro desses limites, é considerado conforme; caso contrário, é considerado não conforme.

Considerando as regras de decisão previamente descritas, um medicamento com teor de princípio ativo (API) de  $92,0 \pm 3,0\%$  seriam aceitos de acordo com a regra de aceitação simples, assumindo-se um limite de especificação regulatório entre 90,0 e 110,0% do teor de API. No entanto, esse mesmo resultado seria rejeitado segundo a regra da faixa de segurança (*guard band*), ao se adotar um intervalo de aceitação mais restrito entre 92,5 e 107,5% do teor de API, bem como seria considerado não

conforme segundo critérios de avaliação de risco, pois apresentaria um risco aumentado de decisão incorreta de conformidade (superior a 5%)[12].

Além disso, a RDC nº 31/2010 estabelece claramente os requisitos técnicos mínimos que devem ser atendidos pelos estudos de equivalência farmacêutica, incluindo a necessidade de validação analítica e o cumprimento estrito de especificações farmacopeicas [1]. Esta resolução reforça ainda mais a importância de metodologias analíticas robustas e precisas na garantia da intercambialidade dos medicamentos.

O estudo de equivalência farmacêutica que é o conjunto de ensaios físico-químicos e, quando aplicáveis, microbiológicos e biológicos, que comprovam que dois medicamentos são Equivalentes Farmacêuticos, tem como objetivo assegurar a qualidade, segurança e eficácia de medicamentos genéricos e similares, garantindo sua intercambialidade com os medicamentos de referência [1].

A intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência foi determinada através de uma resolução de diretoria colegiada, tornando obrigatória a inclusão desta informação nas bulas dos medicamentos [16].

Portanto, este trabalho visa complementar a análise de ensaios de equivalência existentes nas abordagens tradicionais, introduzindo uma ferramenta analítica inovadora que tem o potencial de aprimorar significativamente as avaliações de equivalência farmacêutica e garantir melhor interpretabilidade e por consequência maior segurança e eficácia aos medicamentos, beneficiando os pacientes que utilizam medicamentos genéricos e similares.

## **2.2 Métodos clássicos de avaliação da equivalência farmacêutica**

A equivalência farmacêutica é definida pela ANVISA como a condição em que dois medicamentos contêm a mesma substância ativa (na mesma forma molecular), em quantidades idênticas, na mesma forma farmacêutica e via de administração, cumprindo com as especificações estabelecidas por compêndios oficiais [1]. Este conceito é fundamental para garantir a intercambialidade entre medicamentos genéricos, similares e seus respectivos medicamentos de referência, permitindo segurança e eficácia terapêutica ao paciente, além de contribuir para a redução de custos e ampliação do acesso à saúde [11].

Tradicionalmente, a equivalência farmacêutica é verificada por diversos métodos analíticos, destacando-se os estudos de perfil de dissolução comparativo que pode ser definido como um ensaio analítico com coletas em múltiplos pontos para a avaliação da dissolução de uma determinada substância ativa comparando duas formulações [11].

Os testes específicos para a forma farmacêutica a ser analisada, incluem ensaios como a determinação de volume, determinação de peso, pH, limpidez, teste de dureza, teste de friabilidade, teste de desintegração e uniformidade de doses unitárias. Caso seja utilizada uma monografia não descrita na Farmacopeia



Brasileira, esses testes complementam, obrigatoriamente, as monografias descritas em farmacopeias internacionais [7].

Historicamente, as metodologias clássicas apresentam limitações na detecção de pequenas diferenças físico-químicas e tecnológicas que podem ter um impacto significativo na biodisponibilidade. Diferenças em processos de fabricação e na composição qualitativa e quantitativa dos excipientes podem comprometer o desempenho do medicamento em termos de absorção e eficácia clínica [11]. Ademais, essas metodologias tradicionais frequentemente desconsideram fatores críticos como a incerteza de medição e a correlação metrológica entre diferentes parâmetros analíticos, fatores que podem levar a decisões inadequadas sobre conformidade [12].

O fator de similaridade ( $F_2$ ) é amplamente utilizado para comparar perfis de dissolução entre medicamentos teste e referência. Este fator é calculado a partir das porcentagens dissolvidas em diferentes tempos, onde um valor entre 50 e 100 indica perfis semelhantes [1]. Apesar de útil, o  $F_2$  apresenta limitações, como a incapacidade de detectar pequenas diferenças nos estágios iniciais da dissolução e inadequações no tratamento estatístico dos dados quando existe alta variabilidade intra-lote [11]. Essas limitações justificam o desenvolvimento de abordagens complementares mais robustas para avaliação da similaridade farmacêutica.

A RDC nº 31/2010 da ANVISA estabelece diretrizes claras para a execução de estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo. Esta regulamentação define aspectos técnicos essenciais, como a necessidade de validação dos métodos analíticos utilizados, requisitos específicos para ensaios informativos e não informativos, além de detalhar as condições experimentais para a comparação dos perfis de dissolução [1]. A regulamentação enfatiza ainda a necessidade da realização prévia da equivalência farmacêutica antes de estudos de bioequivalência, demonstrando sua importância crítica como uma etapa inicial e essencial para a aprovação regulatória de medicamentos genéricos e similares no Brasil [1].

O conjunto de ensaios clássicos utilizados para estabelecer a equivalência farmacêutica inclui testes de identidade, teor, pureza, desintegração, dissolução, uniformidade de conteúdo e avaliação microbiológica [7].

Os ensaios de identificação visam comprovar que o fármaco presente é o mesmo da substância ativa declarada, utilizando técnicas como espectroscopia no infravermelho, espectrofotometria UV-Vis e cromatografia [7]. É obrigatório que tanto o medicamento teste quanto o de referência cumpram todos os testes descritos na monografia farmacopeica.

O doseamento quantifica a quantidade de fármaco na forma farmacêutica. Para medicamentos submetidos à bioequivalência, a diferença de teor entre o teste e o medicamento referência não pode ultrapassar 5% [7].

Os ensaios de pureza avaliam as impurezas de síntese e produtos de degradação. Devido à diversidade de rotas sintéticas e à interação com excipientes, a análise de pureza é crítica para assegurar a qualidade e estabilidade do medicamento [7].

Os testes de características físicas incluem determinação de peso, volume, dureza, friabilidade, pH e desintegração. Esses parâmetros garantem a conformidade com as especificações farmacopeicas e a consistência da forma farmacêutica.[7]

O teste de dissolução simples é feito em um ponto de coleta, enquanto o perfil de dissolução envolve pelo menos cinco pontos temporais. A comparação estatística dos perfis é realizada por meio dos fatores  $f_1$  (diferença) e  $f_2$  (similaridade) [7].

A legislação brasileira determina que é considerado como dissolução muito rápida se a dissolução média de no mínimo 85% da substância ativa ocorrer em até 15 minutos e dissolução rápida se a dissolução média de no mínimo 85% da substância ativa ocorrer em até 30 minutos [1].

A uniformidade assegura que cada unidade farmacêutica (comprimido, cápsula) contendo o fármaco dentro de limites aceitáveis de variação [7].

Os testes de segurança biológica incluem ensaios de contaminação microbiológica para produtos não estéreis e testes de esterilidade e endotoxinas para produtos estéreis [28].

Apesar do avanço dos métodos clássicos, lacunas persistem, como a escassez de metodologias de dissolução para formas semissólidas e tópicas [7]. Essa limitação compromete a precisão da comparação entre produtos, exigindo a validação de métodos próprios pelos laboratórios REBLAS [7].

Além disso, destaca-se que nem todos os testes farmacopeicos possuem capacidade discriminativa para indicar diferenças reais de desempenho terapêutico entre medicamentos. Ensaio como microbiologia e friabilidade avaliam apenas requisitos mínimos de qualidade e não diretamente a intercambialidade [7].

O método proposto neste TCC, baseado na aplicação de um fator de similaridade adaptado para diversos ensaios, pretende justamente suprir em parte essas limitações, proporcionando uma análise quantitativa mais interpretativa da similaridade entre medicamentos testes e de referência em diferentes tipos de ensaios farmacêuticos.

Assim, ao sistematizar a comparação através de uma fórmula padronizada, busca-se complementar os métodos clássicos, tornando as avaliações mais sensíveis e permitindo melhores inferências sobre a equivalência farmacêutica in vitro.

### **2.3 Fatores $f_1/f_2$ : fundamentos**

O ensaio de dissolução comparativa é um dos instrumentos mais importantes na avaliação da equivalência farmacêutica entre medicamentos de referência e seus correspondentes genéricos ou similares. Ele permite inferir a similaridade de desempenho in vitro entre diferentes formulações, auxiliando a garantir a intercambialidade terapêutica [1].

Com o avanço das exigências regulatórias e a necessidade de métodos quantitativos padronizados, foram introduzidos os fatores de diferença ( $f_1$ ) e de similaridade ( $f_2$ ) para comparar perfis de dissolução, conforme proposto por Moore e Flanner (1996). Estes fatores tornaram-se ferramentas reconhecidas por agências como a Food and Drug Administration (FDA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sendo amplamente utilizados em procedimentos de registro e pós-registro de medicamentos [29].

O fator de diferença ( $f_1$ ) quantifica a diferença percentual média absoluta entre dois perfis de dissolução ao longo de vários tempos de coleta, enquanto o fator de similaridade ( $f_2$ ) mede a similaridade geral entre os perfis, atribuindo maior penalização às maiores discrepâncias [29].

Esses fatores servem para reduzir a subjetividade na avaliação visual de perfis, fornecer critérios objetivos para aceitação ou rejeição da similaridade, e aumentar a transparência dos processos regulatórios [29].

O fator de diferença ( $f_1$ ) é definido na Eq. (1) [29]:

$$f_1 = \left\{ \sum_{t=1}^n |R_t - T_t| / \sum_{t=1}^n R_t \right\} \times 100$$

Eq. (1)

O fator de similaridade ( $f_2$ ) é dado pela Eq. (2):

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \right\} \times 100$$

Eq. (2)

Onde:

- $R_t$  é o percentual médio dissolvido do medicamento de referência no tempo  $t$ ;
- $T_t$  é o percentual médio dissolvido do medicamento teste no tempo  $t$ ;
- $n$  é o número de pontos de coleta considerados.

Segundo orientações regulatórias:

- O  $f_1$  deve ser  $\leq 15$ ;
- O  $f_2$  deve ser  $\geq 50$ .

Valores dentro desses intervalos indicam similaridade aceitável entre os produtos [29].

O ensaio de dissolução comparativa avalia a taxa e a extensão com que o princípio ativo é liberado de sua forma farmacêutica. É considerado um dos ensaios mais sensíveis para identificar diferenças entre produtos, principalmente para medicamentos de liberação imediata e modificada [1].

De acordo com a RDC nº 31/2010 a dissolução comparativa é obrigatória para medicamentos genéricos e similares e deve ser realizada em diferentes condições de pH (1,2; 4,5; e 6,8) para garantir a robustez dos resultados [1].

## **2.4 Correlação *in vitro*–*in vivo* (ivivc)**

A legislação brasileira estabelece que tanto os medicamentos similares quanto os genéricos devem ser bioequivalentes ao medicamento de referência. Para isso, os estudos de equivalência farmacêutica são fundamentais, consistindo em ensaios de controle de qualidade *in vitro* que comparam os medicamentos teste e de referência [3]

A correlação *in vitro*–*in vivo* (IVIVC) é uma ferramenta biofarmacêutica que estabelece uma relação matemática entre os dados de liberação do fármaco obtidos *in vitro* (geralmente por meio de ensaios de dissolução) e os dados de absorção ou biodisponibilidade *in vivo* (como concentrações plasmáticas). Seu objetivo principal é prever o desempenho *in vivo* de uma formulação a partir de dados *in vitro*, reduzindo a necessidade de estudos clínicos extensivos e otimizando o desenvolvimento de medicamentos [19]

A IVIVC é baseada na premissa de que a taxa e a extensão de liberação do fármaco *in vitro* refletem seu comportamento *in vivo*. Para que essa correlação seja válida, é essencial que a dissolução seja o fator limitante da absorção do fármaco. Fatores como solubilidade, permeabilidade, pKa e características fisiológicas do trato gastrointestinal influenciam a viabilidade da IVIVC [19].

A FDA e outras agências regulatórias classificam a IVIVC em diferentes níveis, conforme a robustez da correlação:

- **Nível A:** Representa uma correlação ponto a ponto entre os perfis de dissolução in vitro e os perfis de absorção in vivo. É o nível mais informativo e permite a substituição de estudos de bioequivalência por dados de dissolução [20].
- **Nível B:** Baseia-se em parâmetros estatísticos, como o tempo médio de dissolução (MDT) e o tempo médio de residência (MRT). Embora útil, não fornece uma relação ponto a ponto [20]
- **Nível C:** Estabelece uma correlação entre um único ponto do perfil de dissolução (por exemplo, % dissolvido em 30 minutos) e um parâmetro farmacocinético (como  $C_{\text{máx}}$  ou AUC). É menos informativo e geralmente não substitui estudos de bioequivalência [20].
- **Nível D:** Considerado um nível exploratório, utiliza dados limitados e não é amplamente aceito para decisões regulatórias [20].

A IVIVC é particularmente valiosa no desenvolvimento de formulações de liberação modificada, onde a liberação controlada do fármaco é crucial para a eficácia terapêutica. Suas aplicações incluem [20]:

- **Desenvolvimento de Formulações:** Auxilia na seleção de protótipos com melhor desempenho in vivo, reduzindo o número de estudos clínicos necessários.[21].
- **Alterações Pós-Registro:** Permite avaliar o impacto de mudanças na formulação ou no processo de fabricação sem a necessidade de novos estudos clínicos, desde que a IVIVC seja validada [21].
- **Bioisenção:** Em alguns casos, uma IVIVC robusta pode justificar a isenção de estudos de bioequivalência, especialmente para fármacos da Classe I do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS) [21].

A construção de um modelo de IVIVC envolve várias etapas [19].

1. **Seleção de Formulações:** Desenvolver formulações com diferentes taxas de liberação (lenta, média e rápida) para avaliar a influência na absorção.[21]
2. **Ensaio de Dissolução In Vitro:** Realizar testes em meios biopreditivos que mimetizam as condições fisiológicas do trato gastrointestinal (pH 1,2; 4,5; 6,8).[21]
3. **Estudos In Vivo:** Obter perfis de concentração plasmática após administração das formulações em voluntários saudáveis [21].
4. **Deconvolução:** Aplicar métodos matemáticos (como Wagner-Nelson ou Loo-Riegelman) para estimar a fração absorvida do fármaco ao longo do tempo [21]
5. **Estabelecimento da Correlação:** Correlacionar os dados de dissolução in vitro com a fração absorvida in vivo, utilizando modelos lineares ou não lineares.[21]

6. **Validação do Modelo:** Avaliar a capacidade preditiva do modelo por meio de parâmetros como o erro percentual de predição (PE%) [21].

A IVIVC representa uma abordagem promissora para correlacionar dados de ensaios in vitro (como teor, uniformidade de conteúdo e estabilidade) com o desempenho in vivo dos medicamentos. A aplicação de modelos de IVIVC pode reduzir a dependência de estudos clínicos extensivos, acelerar o desenvolvimento de genéricos e similares, e garantir a eficácia terapêutica dos produtos farmacêuticos.

A possibilidade de prever o comportamento in vivo de um medicamento a partir de ensaios in vitro é um dos grandes avanços no campo da biofarmácia moderna. Essa relação, conhecida como **correlação in vitro–in vivo (IVIVC)**, é definida como a relação entre um parâmetro da curva de dissolução do fármaco e a sua biodisponibilidade no organismo, geralmente representada por parâmetros farmacocinéticos como  $C_{máx}$ ,  $T_{máx}$  e AUC como descrito pelas diretrizes do FDA [17] e discutido por Cardot et al [18].

A IVIVC é particularmente viável para fármacos pertencentes à Classe I e II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), ou seja, aqueles com alta permeabilidade e/ou alta solubilidade. Nestes casos, o perfil de dissolução pode ser o fator limitante para a absorção, tornando os estudos in vitro altamente preditivos [22].

Sabemos o quão importante é entender a forma farmacêutica, que é o estado final de apresentação que os princípios ativos farmacêuticos possuem, após uma ou mais operações farmacêuticas executadas com a adição de excipientes apropriados ou sem a adição de excipientes, a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração do produto que está sendo estudado [1].

Importante ressaltar que a ANVISA determina que o Estudo de Equivalência Farmacêutica pode ser realizado com medicamentos que se apresentem na forma de comprimido revestido/drágea, cujo Medicamento de Referência seja comprimido simples ou vice-versa, desde que o revestimento não controle a liberação da substância ativa [1].

## 2.5 Fatores de Ajuste e Eficiência de Dissolução

Os fatores de ajuste, também chamados de índices de similaridade, são definidos da seguinte forma: sendo  $R_t$  a porcentagem dissolvida do produto referência no tempo  $t$ ,  $T_t$  a porcentagem dissolvida do produto teste, e  $n$  o número de pontos temporais avaliados. Para cada produto, os cálculos foram realizados utilizando os valores médios obtidos dos seis vasos utilizados [17].

O fator  $f_1$  corresponde à diferença percentual média, considerando todos os pontos temporais, entre o perfil de dissolução do medicamento teste em relação ao medicamento referência. O valor de  $f_1$  é 0 quando os perfis são idênticos,

aumentando proporcionalmente à medida que a dissimilaridade entre eles aumenta [18].

O fator f2 apresenta valores entre 0 e 100. Quando os perfis de dissolução são idênticos, o valor é 100, e aproxima-se de zero à medida que a dissimilaridade aumenta [23,24,25].

A eficiência de dissolução (D.E.) representa a área sob a curva de dissolução entre os tempos  $t_1$  e  $t_2$ , expressa como percentual da área que seria obtida caso houvesse dissolução completa (100%) durante o mesmo período.

Este conceito é definido na Eq. (3):

$$DE = \left[ \int_{t_1}^{t_2} y \, dt / (y_{100} \times (t_2 - t_1)) \right] \times 100 \quad \text{Eq. (3)}$$

Onde, y é o percentual de produto dissolvido. Para produtos encapsulados,  $t_1$  pode ser definido como o tempo correspondente à desintegração da cápsula [18].

A integral presente no numerador, ou seja, a área sob a curva, é calculada por um método independente de modelo, o método trapezoidal. A área sob a curva é obtida pela soma dos trapézios definidos pela Eq. (4):

$$AUC = \sum [(t_i - t_{i-1})(y_{i-1} + y_i) / 2] \quad \text{Eq. (4)}$$

Onde  $t_i$  é o i-ésimo tempo avaliado e  $y_i$  é a porcentagem de produto dissolvido no tempo  $t_i$  [23,24,25].

### 3. METODOLOGIA

A partir de bases de dados, será realizada uma revisão narrativa da literatura. Esta modalidade caracteriza-se como uma revisão de estudos e conteúdos bibliográficos para sintetizar os conhecimentos já existentes em relação a um tema específico, de forma a debater, a partir de um ponto de vista teórico ou contextual, sobre este tema [26].

Realizar a revisão da legislação brasileira e artigos científicos relativos a medicamentos genéricos, similares e estudos de equivalência farmacêutica com objetivo de demonstrar a importância da avaliação de similaridade em estudos de equivalência farmacêutica entre os medicamentos de referência, genéricos e similares.

Neste estudo, a condução da revisão e levantamento de dados será feita nas bases PubMed, MEDLINE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), e Google Scholar.

Os dados utilizados neste estudo serão extraídos de publicações científicas que reportam resultados de testes de equivalência farmacêutica em diferentes formas farmacêuticas. A amostragem incluirá estudos que abrangem diferentes medicamentos genéricos, similares e de referência, selecionados com base em

critérios de relevância e qualidade metodológica. Esses dados envolvem parâmetros como teor, perfil de dissolução, uniformidade de conteúdo, dentre outros.

Foi desenvolvida uma fórmula de cálculo do Fator de similaridade, considerando-se a proximidade entre os valores medidos para os medicamentos teste e referência e os respectivos limites de especificação. A fórmula do Fator de similaridade foi aplicada aos valores reportados na literatura para estudos de equivalência farmacêutica.

A fórmula de cálculo considerou: LS e LI - que representam os limites superior e inferior estabelecidos pela legislação, e T e R valores obtidos nos estudos para os medicamentos teste e referência. A aplicação da fórmula visa avaliar, de forma objetiva, a similaridade entre os medicamentos teste e o de referência. O valor de Fator de similaridade é considerado aceitável quando próximo de 1, indicando alta similaridade entre os medicamentos. Valores próximos de 0 indicam baixa ou nenhuma similaridade entre os medicamentos teste e de referência, sugerindo falta de equivalência farmacêutica.

Esta metodologia permite uma avaliação objetiva da fórmula proposta para auxiliar na interpretação dos resultados dos ensaios de equivalência farmacêutica, baseada em dados reais previamente publicados, proporcionando uma nova perspectiva sobre a análise de equivalência farmacêutica.

#### **4. DADOS DOS ENSAIOS DE EQUIVALÊNCIA UTILIZADOS NO TRABALHO**

Os dados utilizados para aplicação e validação das fórmulas de similaridade propostas neste trabalho foram extraídos do artigo científico publicado por da Silva e Lourenço (2024), intitulado "Multivariate guard-bands and total risk assessment on multiparameter evaluations with correlated and uncorrelated measured values", disponível no periódico Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences (v. 60, e23564).

O referido estudo avaliou amostras de solução oftálmica de ciprofloxacino provenientes de dois fabricantes: um medicamento de referência (Laboratório B) e um medicamento genérico (Laboratório A). Foram analisados diversos parâmetros físico-químicos e farmacêuticos, conforme incluído na tabela I, incluindo:

- Volume (mL)
- pH
- Densidade (g/mL)
- Teor (%)
- Potência (%)
- Gotas por mililitro (teste de gotejamento)

Esses dados foram utilizados como base para aplicação das fórmulas de similaridade ( $F_i$ ) desenvolvidas neste trabalho, com o objetivo de avaliar a



equivalência entre os produtos não apenas sob a ótica da conformidade regulatória, mas também segundo uma métrica contínua e interpretável de similaridade técnica.

As fórmulas propostas foram aplicadas aos resultados individuais de cada parâmetro, considerando os limites de especificação definidos no próprio artigo como referência para o cálculo dos fatores Fi.

**Tabela 1** - Valores medidos e suas respectivas incertezas padrão, limites de especificação, limites de aceitação (bandas de guarda univariadas obtidas usando  $k = 1,64$ ), limites de aceitação multivariados (bandas de guarda multivariada obtida usando  $k' = 2,35$ ), e estimativa do risco (valores de risco do consumidor) para os medicamentos ciprofloxacino solução oftálmica dos laboratórios A (genérico) e B (referência).

Lab A (Genérico)	Valores medidos e suas respectivas incertezas	Limites de especificação	Limites de aceitação (Bandas de guarda univariadas)	Limites de aceitação multivariados (Bandas de guarda multivariada)	Estimativa do risco (valores de risco do consumidor))
Volume (mL)	$5,2 \pm 0,1$	Min. 5,0	Min. 5,16	Min. 5,23	2,25 %
pH	$4,5 \pm 0,2$	3,5 a 5,5	3,83 a 5,17	3,97 a 5,03	0,00 %
Densidade (g/mL)	$1,015 \pm 0,002$	1,000 a 1,020	1,003 a 1,017	1,004 a 1,016	0,51 %
Teor (mg/mL)	$3,28 \pm 0,04$	2,70 a 3,30	2,77 a 3,23	2,79 a 3,21	30,72 %
Potência (%)	$97,4 \pm 3,5 \%$	90,0 a 110,0	95,8 a 104,2	98,2 a 101,8	1,79 %
Teste de gotas (mg/gota)	$119 \pm 4$	95 a 123	102 a 116	104 a 114	16,01 %
TOTAL					40,78 %
Lab B (Referência)	Valores medidos e suas respectivas incertezas uncertainties	Limites de especificação	Limites de aceitação (Bandas de guarda univariadas)	Limites de aceitação multivariados (Bandas de guarda multivariada)	Estimativa do risco (valores de risco do consumidor )
Volume (mL)	$5,5 \pm 0,1$	Min. 5,0	Min. 5,16	Min. 5,23	0,00 %
pH	$4,4 \pm 0,2$	3,5 a 5,5	3,83 a 5,17	3,97 a 5,03	0,00 %
Densidade (g/mL)	$1,005 \pm 0,002$	1,000 a 1,020	1,003 a 1,017	1,004 a 1,016	0,43 %
Teor (mg/mL)	$3,26 \pm 0,05$	2,70 a 3,30	2,78 a 3,22	2,82 a 3,18	21,17 %
Potência (%)	$100,4 \pm 3,5 \%$	90,0 a 110,0	95,8 a 104,2	98,2 a 101,8	0,46 %

Teste de gotas (mg/gota)	177 ± 6	142 a 185	152 a 175	156 a 171	9,12 %
TOTAL					26,36 %

A primeira proposta baseava-se na diferença entre os valores de teste (T) e referência (R), ponderada pela amplitude da faixa de especificação e penalizada pelo fator D, conforme descrito na Eq. (5):

$$Fi = \left( \frac{(LS - LI) \times (T - R)}{LS - LI} \right) \times D \quad \text{Eq. (5)}$$

onde:

- **LS** = Limite superior
- **LI** = Limite inferior
- **T** = Valor do teste (genérico)
- **R** = Valor de referência
- **D** = 1 se T e R estão dentro dos limites; 0 caso contrário

Embora funcional, essa fórmula apresentava limitações interpretativas, como variação de sinal (positiva ou negativa) e dependência direta da ordem T - R, o que dificulta comparações simétricas.

Com o objetivo de aumentar a interpretabilidade e superar tais limitações, foram propostas três novas versões de fórmulas para o fator de similaridade (Fi), conforme descrito na Eq. (6).

$$Fi = \left( 1 - \left| \frac{T - R}{LS - LI} \right| \right) \times D \quad \text{Eq. (6)}$$

Essa versão produz um valor entre 0 e 1, sendo 1 quando T = R e decrescendo linearmente com o aumento da diferença relativa. Facilita interpretação e padroniza a escala, permitindo comparação entre diferentes parâmetros

Para auxiliar na interpretação dos resultados gerados pelas fórmulas, propõe-se a seguinte classificação para os valores de Fi:

**Tabela 2** - Faixa de interpretação para valores de Fi

Faixa de Fi	Interpretação
$\geq 0,95$	Altamente similar
0,80 – 0,94	Similar
0,50 – 0,79	Moderadamente similar
$< 0,50$	Pouca ou nenhuma similaridade

Para fins de aplicação do índice de similaridade (Fi), foram selecionados os parâmetros **pH**, **densidade** e **teor** com base em critérios técnicos e regulatórios.

Considerando um exemplo real:

- T = 97,4%, R = 100,4%
- LI = 90%, LS = 110%

$$Fi = \left( 1 - \frac{|97,4-100,4|}{110-90} \right) = 1 - \frac{3,0}{20} = 0,85$$

Os valores dos do índice de similaridade (Fi) individuais podem ser combinados num índice de similaridade total (Ft), conforme descrito na Eq. (7):

$$Ft = \left[ \prod_i^n Fi \right]^{1/n}$$

onde n corresponde ao número de parâmetros avaliados.

**Tabela 3** - Cálculos de Fi para Parâmetros do artigo

Parâmetro	Genérico (T)	Referência (R)	LI	LS	Fi	Interpretação
pH	4,5	4,4	3,5	5,5	0,95	Altamente similar
Densidade (g/mL)	1,015	1,005	1,0	1,05	0,8	Similar
Teor (%)	97,4	100,4	90,0	110,0	0,85	Similar
TOTAL (Ft)					0,86	Similar

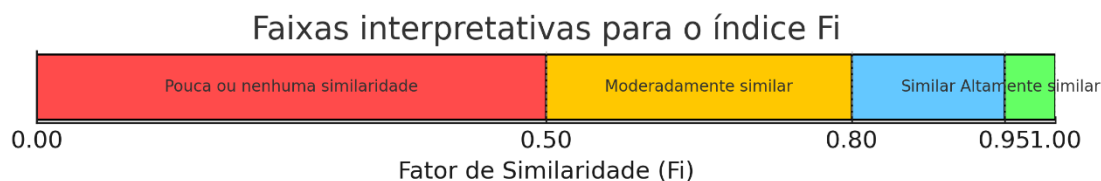


Figura: Faixas interpretativas propostas para o fator de similaridade (Fi).

#### 4.1 Aplicação comparativa do fi em outro cenário experimental

De forma a complementar a nossa análise aplicaremos a fórmula proposta de similaridade (Fi) aos resultados experimentais de teor e dissolução publicados por Simabukuro, Jeong e Lourenço (2021), no artigo intitulado "Application of Measurement Uncertainty on Conformity Assessment in Pharmaceutical Drug Products", publicado no periódico Journal of AOAC International.

O estudo comparou amostras de dois fabricantes (Empresa X e Empresa Y), com base nos parâmetros farmacêuticos de teor, uniformidade de conteúdo, peso médio e dissolução. Para este trabalho, foram aplicados os dados de teor e dissolução na fórmula Fi para quantificação da similaridade entre os produtos.

**Tabela 4** - Resultados para o teor de princípio ativo, peso médio, uniformidade de doses unitárias e teste de dissolução para os medicamentos ranitidina comprimidos dos laboratórios X e Y.

Testes	Especificação	Laboratório X	Laboratório Y
Peso médio	*	(359.2 ± 2.7) mg	(312.5 ± 0.9) mg
Teor	90.0–110.0%	(108.6 ± 1.6)%	(107.0 ± 1.4)%
Uniformidade de doses unitárias	AV 15	(11.4 ± 2.8)	(7.2 ± 1.7)
Teste de dissolução	80.0%	(89.4 ± 1.3)%	(93.6 ± 1.3)%

\*De 332,5 a 367,5mg para laboratório X e de 285,0 a 315,0 mg para laboratório Y.

**Tabela 5** - Cálculos de Fi para Parâmetros do artigo

Parâmetro	Laboratório X (T)	Laboratório Y (R)	LI	LS	Fi	Interpretação
Teor (%)	108,6	107,0	90,0	110,0	0,92	Similar

Uniformidade de doses unitárias	11,4	7,2	0	15,0	0,72	Moderadamente similar
Dissolução (%)	89,4	93,6	80,0	110,0	0,86	Similar
TOTAL (Ft)					0,83	Similar

Os resultados corrigidos indicam que ambos os parâmetros avaliados demonstram elevado grau de similaridade entre os medicamentos da Empresa X e da Empresa Y, segundo a fórmula  $F_i$  proposta neste TCC.

## 5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A aplicação da fórmula  $F_i$  demonstrou coerência com os conceitos regulatórios de similaridade técnica. Nos exemplos analisados, os valores de  $F_i$  permaneceram acima de 0,8 para a maioria dos parâmetros avaliados (teor, pH, densidade), corroborando com a classificação de “similar” a “altamente similar”.

Comparado aos métodos tradicionais, como o fator  $f_2$  utilizado exclusivamente para ensaios de dissolução, o método proposto neste trabalho oferece vantagens práticas significativas, permitindo sua aplicação a diferentes tipos de ensaios e medicamentos, como sólidos, líquidos e tópicos. Isso amplia significativamente o escopo de sua utilização e facilita análises mais abrangentes e padronizadas.

No entanto, é importante destacar algumas limitações do método  $F_i$ . A eficácia da fórmula depende diretamente da qualidade dos limites regulatórios estabelecidos. Se os limites de especificação não estiverem corretamente definidos ou forem excessivamente amplos, o método pode gerar interpretações errôneas da similaridade entre produtos. Além disso, a aplicabilidade em medicamentos com alta variabilidade intrínseca pode ser limitada, exigindo maior atenção na interpretação dos resultados.

Outra consideração importante é a sensibilidade da fórmula proposta à incerteza de medição. Como o método incorpora diretamente valores medidos e limites regulatórios, pequenas variações analíticas podem influenciar significativamente o

resultado final. Portanto, recomenda-se uma cuidadosa validação analítica para garantir robustez nas avaliações.

Em termos práticos, o Fi facilita a tomada de decisão regulatória e industrial ao proporcionar uma métrica clara, objetiva e facilmente interpretável para avaliar equivalência farmacêutica. Ademais, seu uso pode ser potencialmente expandido para avaliações de controle de qualidade rotineiras, aumentando a eficiência operacional em laboratórios farmacêuticos e garantindo maior segurança ao paciente.

Além da aplicação retrospectiva do índice Fi em artigos científicos, vislumbra-se uma utilidade relevante no contexto industrial, especialmente durante a etapa de pesquisa e desenvolvimento de estudos de equivalência farmacêutica. É prática comum, em ambientes regulatórios e industriais, avaliar diferentes lotes de um medicamento referência disponível no mercado a fim de selecionar aquele que apresenta maior similaridade com o medicamento teste desenvolvido internamente.

Nesse contexto, a aplicação do fator Fi pode oferecer uma abordagem quantitativa e objetiva para comparar os perfis de dissolução, teor ou outros ensaios in vitro entre o medicamento teste e múltiplos lotes de referência. Ao calcular o valor de Fi para cada comparação (Teste vs. Referência A, Teste vs. Referência B, etc.), é possível interpretar numericamente o grau de semelhança, facilitando a tomada de decisão sobre qual lote utilizar no estudo de bioequivalência.

Essa aplicação contribui para maior transparência e racionalidade técnica, além de possibilitar uma documentação mais robusta no dossiê regulatório. Assim, o índice Fi pode servir como ferramenta auxiliar na estratégia de seleção de lotes de referência, agregando valor ao processo de desenvolvimento industrial de medicamentos genéricos e similares.

## **6. CONCLUSÃO**

O presente Trabalho de Conclusão de Curso propôs e validou um novo fator de similaridade (Fi) para avaliação objetiva da equivalência farmacêutica entre medicamentos. Com base em dados reais extraídos da literatura, foi possível demonstrar a aplicabilidade e robustez da fórmula proposta.

O Fi mostrou-se eficaz para quantificar a similaridade entre medicamentos em múltiplos ensaios in vitro, superando limitações de métodos tradicionais e oferecendo uma métrica contínua, padronizada e de fácil interpretação.

Recomenda-se que estudos futuros explorem ainda mais a aplicação prática da fórmula Fi em diferentes categorias terapêuticas e formas farmacêuticas, além de avaliar a influência da variabilidade analítica e os limites regulatórios específicos para diferentes contextos farmacêuticos. Investigações adicionais sobre métodos estatísticos complementares também são recomendadas para aprimorar ainda mais a robustez interpretativa e expandir a aplicabilidade deste fator em diversos cenários regulatórios e industriais.

Essas recomendações poderão fortalecer o entendimento e a aplicação prática da metodologia proposta, consolidando o Fi como ferramenta estratégica para garantir a segurança, eficácia e qualidade na intercambialidade farmacêutica.

## 7. REFERÊNCIAS

- [1] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre os critérios e requisitos para a realização de estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 12 ago. 2010.
- [2] de Godoy Bertanha ML, Lourenço FR. Risk of false pharmaceutical equivalence (non-equivalence) decisions due to measurement uncertainty. J Pharm Biomed Anal. 2021 Sep 10;204:114269. doi: 10.1016/j.jpba.2021.114269. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34303215.
- [3] UNITED STATES PHARMACOPEIA. *United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 44 - NF 39)*. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2021.
- [4] EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE. *European Pharmacopoeia*. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2020.
- [5] AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). *Farmacopeia Brasileira*. 6. ed. Brasília: ANVISA, 2019.
- [6] AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Resolução RDC nº 742, de 10 de agosto de 2022. Dispõe sobre os critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos. Diário Oficial da União: seção 1, p. 103, 17 ago. 2022*
- [7] PIANETTI, Gerson Antônio; CÉSAR, Sá da Costa; NOGUEIRA, Fernando Henrique Andrade. Equivalência farmacêutica de medicamentos. In: STORPIRTIS, Sílvia *et al.* (Org.). *Bioequivalência de medicamentos: teoria, prática, regulação e aplicação*. São Paulo: Atheneu, 2010. p. 110 (preciso arrumar isso aqui)
8. SHARGEL, L.; Wu-Pong, S.; YU, A.B.C. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. 5th ed. New York: McGraw-Hill;2005.
9. WHO, World Health Organization. *Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for a drug regulatory authority*, Geneva, 1999.
10. ARANCÍBIA, A.; GAI, M.N.; MELLA, F. Biodisponibilidad de Medicamentos - Simpósio Internacional II. Santiago: Universidad de Chile;1992. p. 273.
11. STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO, F.S.; VILANOVA, C.M. A Equivalência Farmacêutica no Contexto da Intercambialidade Entre Medicamentos Genéricos e de Referência: Bases técnicas e Científicas. *Infarma*. 2004;16:51-56.
- [12] SILVA, C. M. DA .; LOURENÇO, F. R.. Multivariate guard-bands and total risk assessment on multiparameter evaluations with correlated and uncorrelated measured values. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 60, p. e23564, 2024.



- [13] Rampsey MH, Ellison SLR, Rostron P. Eurachem/CITAC Guide: Measurement uncertainty arising from sampling. 2019, 2<sup>nd</sup> ed, Available from: <http://www.eurachem.org>» <http://www.eurachem.org>
- [14] Weitzel MLJ. The estimation and use of measurement uncertainty from a drug substance test procedure validated according to USP <1225>. Accred Qual Assur. 2012;17:139-146, <https://doi.org/10.1007/s00769-011-0835-5>
- [15] Williams A, Magnusson B. Eurachem/CITAC Guide: Use of uncertainty information in compliance assessment. 2021, 2<sup>nd</sup> ed. ISBN 978-0-948926-38-9. Available from: <http://www.eurachem.org>
- [16] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 58, de 10 de outubro de 2014. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 13 out. 2014.
- [17] UNITED STATES. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services, 1997. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/70936/download>. Acesso em: 4 maio 2025.
- [18] CARDOT, J.-M.; DAVID, P.; TOUTAIN, P. L. *In vitro–in vivo correlation: importance of dissolution in IVIVC*. Dissolution Technologies, v. 14, n. 1, p. 15–19, 2007. <https://doi.org/10.14227/DT140107P15>
- [19] Lu Y, Kim S, Park K. In vitro-in vivo correlation: perspectives on model development. Int J Pharm. 2011 Oct 10;418(1):142-8. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.01.010. Epub 2011 Jan 13. PMID: 21237256; PMCID: PMC3099258.
- [20] AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). *Seminário: Capítulo CIVIV – Consulta Pública nº 1148/2023 – COFAR*. Brasília: Anvisa, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/educacaoepesquisa/webinar/farmacopeia/arquivos/SeminariocapituloCIVIVconsultapublica1148COFAR02042023final1.pdf>. Acesso em: 2 maio 2025.
- [21] DAVANÇO, M. G. *Correlação in vitro - in vivo no desenvolvimento de medicamentos genéricos: aplicação para formulações de desvenlafaxina e carbamazepina*. 2021. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade São Francisco, Bragança Paulista, 2021. Disponível em: <https://www.usf.edu.br/galeria/getImage/427/244143652701831.pdf>. Acesso em: 2 maio 2025
- [22] [AMIDON, G. L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. *A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability*. Pharmaceutical Research, v. 12, n. 3, p. 413–420, 1995. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1016212804288>. Acesso em: 1 maio 2025.
- [23] NGWULUKA, N. C.; LAWAL, K.; OLORUNFEMI, P. O.; OCHEKPE, N. A. Post-market in vitro bioequivalence study of six brands of ciprofloxacin

tablets/caplets in Jos, Nigeria. Scientific Research and Essay, v. 4, n. 4, p. 298–305, 2009.

[24] POLLI, J. E.; REKHI, G. S.; AUGSBURGER, L. L.; SHAH, V. P. Methods to compare dissolution profiles and a rationale for wide dissolution specifications for metoprolol tartrate tablets. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 86, n. 6, p. 690–700, 1997. DOI: 10.1021/js960473x.

[25] ANDERSON, N. H.; BAUER, M.; BOUSSAC, N.; KHAN-MALEK, R.; MUNDEN, P.; SARDARO, S. An evaluation of fit factors and dissolution efficiency for the comparison of in vitro dissolution profiles. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v. 17, p. 811–822, 1999. DOI: 10.1016/s0731-7085(98)00011-9.

[26] ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 29, n. 3, p. 204-208, 2007.

[27] Simabukuro R, Jeong NA, Lourenço FR. Application of Measurement Uncertainty on Conformity Assessment in Pharmaceutical Drug Products. J AOAC Int. 2021 Jun 12;104(3):585-591. doi: 10.1093/jaoacint/qsaa151. PMID: 33156342.

[28] BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 7. ed. Brasília: Anvisa, 2024.

[29] VALENTE, B. R.; MURAKAMI, F. S.; TAGLIARI, M. P.; PEREIRA, R. N.; SILVA, M. A. S. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. X (3), 01 - 10, 2013.

DANIEL MAGNO DA  
SILVA:46604115836

Assinado de forma digital por

DANIEL MAGNO DA  
SILVA:46604115836

Dados: 2025.05.15 10:58:05  
-03'00'

---

Data e assinatura do aluno(a)



Documento assinado digitalmente

FELIPE REBELLO LOURENCO

Data: 15/05/2025 08:22:08-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Data e assinatura do orientador(a)