

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

**DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS DE USO FARMACÊUTICO
VETERINÁRIO: UMA DISCUSSÃO TÉCNICO-REGULATÓRIA**

Amanda Roberta Paiva Silva

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

Orientador: Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz

São Paulo
2023

Dedico à minha mãe, Elisabeth Paiva Silva.
Essa vitória é nossa!

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Senhor Jesus pela infinita Graça e Bondade que me acompanham diariamente. Por me dar a oportunidade de realizar o meu maior sonho. Através do Amor, hoje posso continuar a sonhar. Você me deu vida!

À minha mãe, Elisabeth Paiva Silva, por acreditar e apoiar incansavelmente os meus sonhos. Nas minhas vitórias, você estava ali. Nos meus momentos de ansiedade, frustração e dor, você também estava ali. Obrigada por sempre lutar por mim. Você me ensinou a amar!

Ao meu pai, Antonio Marques da Silva, pelo apoio durante a minha jornada. De alguma forma, você sempre esteve ali.

À Prof. Ernise Dal'Mas, *in memorian*, por mudar a minha história. Por me dar perspectiva através da educação e amor por meio do Pai. Obrigada por acreditar que eu conseguia. Você me deu esperança!

Às minhas queridas avós, Lourdes Silva Paiva e Rosmani Godi, por me sustentarem em amor e oração. Vocês me ensinaram a ter fé!

Aos meus amigos, em especial ao Guilherme Pontes e Erick Tavares, por tornarem os meus dias mais leves. Obrigada pela amizade e lealdade. Vocês me trouxeram leveza!

Aos colaboradores do Laboratório de Desenvolvimento e Inovação Farmacotécnica, Deinfar USP, em especial a Eremita Santos, Yusara Ruiz, Fanny Vereau e Mariana Queiroz. Vocês me deram suporte!

À Dra. Michele Issa por todo o apoio durante o meu estágio no Deinfar USP e na elaboração deste trabalho. Obrigada pelos conselhos farmacotécnicos e sobre a vida. Você me inspirou!

Ao Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz pela orientação e apoio durante o meu estágio e nesse projeto. Por encorajar o meu desenvolvimento pessoal e profissional. Você me deu oportunidade!

“Há um tempo em que é preciso abandonar as roupas usadas, que já têm a forma do nosso corpo, e esquecer os nossos caminhos, que nos levam sempre aos mesmos lugares. É o tempo da travessia, e se não ousarmos fazê-la, teremos ficado, para sempre à margem de nós mesmos.”

Fernando Pessoa

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	1
RESUMO.....	2
1. INTRODUÇÃO.....	3
2. OBJETIVO.....	5
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	5
4. REVISÃO E DISCUSSÃO DA LITERATURA.....	6
4.1 Fisiologia do Trato Gastrointestinal de Pequenos Animais.....	6
4.2 Ensaio de Dissolução.....	7
4.3 Condições do ensaio de dissolução.....	11
4.4 Conceitos importantes em dissolução.....	12
4.5 Determinação da Solubilidade de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB).....	13
4.6 Equivalência Farmacêutica, Perfil de Dissolução Comparativo e Bioequivalência	17
4.7 Cenário dos medicamentos genéricos veterinários no Brasil e nos Estados Unidos	22
5. CONCLUSÃO.....	25
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC	Área sob a curva
BD	Biodisponibilidade
BDR	Biodisponibilidade Relativa
BQV	Bioequivalência
BDA	Biodisponibilidade Absoluta
CIVIV	Correlação <i>in vitro-in vivo</i>
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
ED	Eficiência de Dissolução
Mapa	Ministério da Agricultura e Pecuária
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EQFAR	Equivalência Farmacêutica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FED	<i>Federal Reserve</i>
FF	Forma Farmacêutica
FFS	Forma Farmacêutica Sólida
LSS	Lauril Sulfato de Sódio
PróGenéricos	Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos
PSD	<i>Particle Size Distribution</i> (Tamanho de Partícula)
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
Sindan	Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal
TGI	Trato gastrointestinal
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>

RESUMO

SILVA, A. R. P. **DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS DE USO FARMACÉUTICO VETERINÁRIO: UMA DISCUSSÃO TÉCNICO-REGULATÓRIA.** 2023. 38f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo.

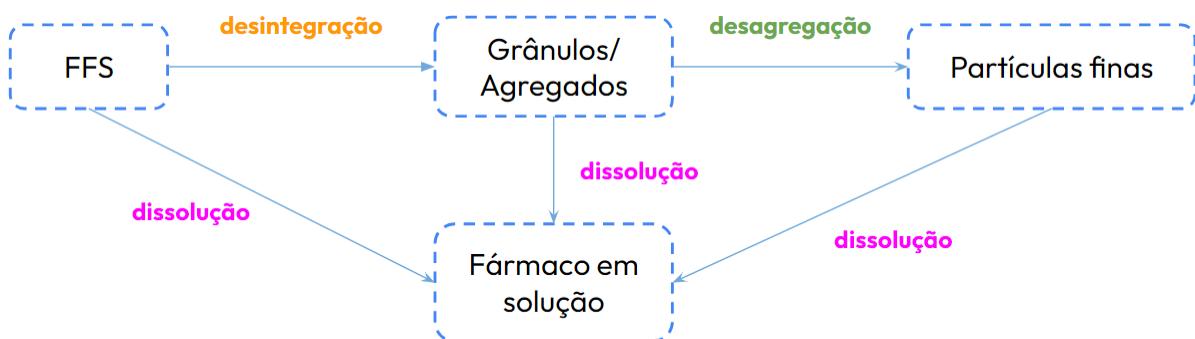
Palavras-chave: Dissolução, medicamentos veterinários, Mapa.

O mercado veterinário de pequenos animais possui uma gama de possibilidades no desenvolvimento de novos produtos, sendo uma estratégia interessante para as empresas farmacêuticas. Os medicamentos veterinários são regulados pelo Ministério da Agricultura e Pecuária (Mapa) de forma a garantir qualidade, segurança e eficácia. Os estudos de dissolução são uma ferramenta valiosa para avaliar a liberação do fármaco *in vitro*, sendo importante na fase de desenvolvimento e de controle de qualidade desses produtos. O presente trabalho tem como objetivo avaliar o posicionamento do Mapa frente aos estudos de dissolução, de forma a discutir sobre aspectos técnicos e de melhoria regulatória. Uma busca extensiva na literatura foi conduzida utilizando as bases de dados no sistema CAPES, PubMed®, Embase, Scopus®, *Web of Science* e *Scientific Electronic Library Online* (SciElo), além de bases regulatórias nacionais e internacionais pertencentes ao Mapa, *Food and Drug Administration* (FDA) e *Federal Reserve* (FED). Os pequenos animais são monogástricos, possuindo uma bioquímica e fisiologia específica do trato gastrointestinal (TGI). Dessa forma, o desenvolvimento de medicamentos veterinários deve ser realizado de forma racional e um dos aliados são os estudos de dissolução que possibilitam a previsão da liberação do fármaco no organismo. No entanto, a literatura científica é baseada em conceitos técnicos voltados para medicamentos de uso humano, o que não é coerente do ponto de vista fisiológico dos animais. O conceito de solubilidade diverge entre humanos e animais, dessa forma parâmetros de dose, trânsito gastrointestinal, volume gástrico, faixas de pH e temperaturas ao longo do TGI devem ser minuciosamente validadas de acordo com a espécie animal em estudo. A agência regulatória veterinária possui normas e diretrizes acerca do estudo de dissolução, entretanto não são detalhadas e explicativas de como o desenvolvimento do método de dissolução deve ser realizado, além de lacunas frente à realidade do mercado veterinário, como o cenário dos medicamentos genéricos veterinários, produtos com potencial de viabilização de novas terapêuticas e expansão do mercado nacional. Portanto, há ausências técnicas e regulatórias quando o quesito é dissolução, por falta de parametrização nas condições de desenvolvimento de método veterinário e de literatura de respaldo técnico. Atualmente, a legislação não é compatível com a realidade do mercado veterinário brasileiro.

INTRODUÇÃO

Os processos envolvidos na liberação do fármaco de uma forma farmacêutica sólida (FFS) são a desintegração, desagregação e dissolução (Figura 1) (CHORILLI et al., 2010). As cápsulas e os comprimidos sofrem desintegração para tornar-se grânulos ou agregados, passando pelo processo de desagregação até tornarem partículas finas. Esses processos são pré-requisitos mas não garantem a absorção do princípio ativo. A dissolução é a etapa que permite que os fármacos estejam solubilizados nos líquidos biológicos e disponíveis para absorção (MATTA et al., 2021). O resultado de dissolução é expresso em porcentagem dissolvida da quantidade declarada no rótulo do medicamento (ANVISA, 2019).

Figura 1 - Processos envolvidos na liberação dos fármacos após administração oral de formas farmacêuticas sólidas



Fonte: (Adaptado de MATTA et al., 2021)

Santos et al. (2011) consideram que a dissolução do produto no organismo é um fator limitante para a disponibilidade fisiológica do fármaco e portanto, a avaliação do perfil de dissolução oferece uma indicação significativa de biodisponibilidade, a depender das características físico-químicas do fármaco. Os elevados custos de estudos *in vivo*, tais como de biodisponibilidade relativa (BDR) e bioequivalência (BQV), ressaltam a importância de investimento em medição indireta da biodisponibilidade (BD) do fármaco. No controle de qualidade, a dissolução é fundamental para garantir reproduzibilidade na liberação do princípio ativo por unidade farmacotécnica.

Os parâmetros que podem ser calculados a partir das curvas de dissolução são o tempo médio de dissolução, velocidade de dissolução e a eficiência de dissolução (MATTA et al., 2021). Os perfis de dissolução são mais utilizados em medicamentos de liberação prolongada e são expressos em porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo.

As formas farmacêuticas sólidas de uso veterinário precisam passar por criteriosas análises durante a sua fase de desenvolvimento e de controle de qualidade, de modo a assegurar a eficácia e segurança desses produtos. Há 3.005 produtos veterinários farmacêuticos registrados no Brasil, totalizando 797 Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) em 36 diferentes classes terapêuticas. A maior parte dos produtos (1.399 produtos) são destinados para bovinos, enquanto os cães seguem na segunda posição, com 814 produtos registrados. As classes terapêuticas que lideram o *ranking* são os antiparasitários e os antimicrobianos (MAPA, 2023).

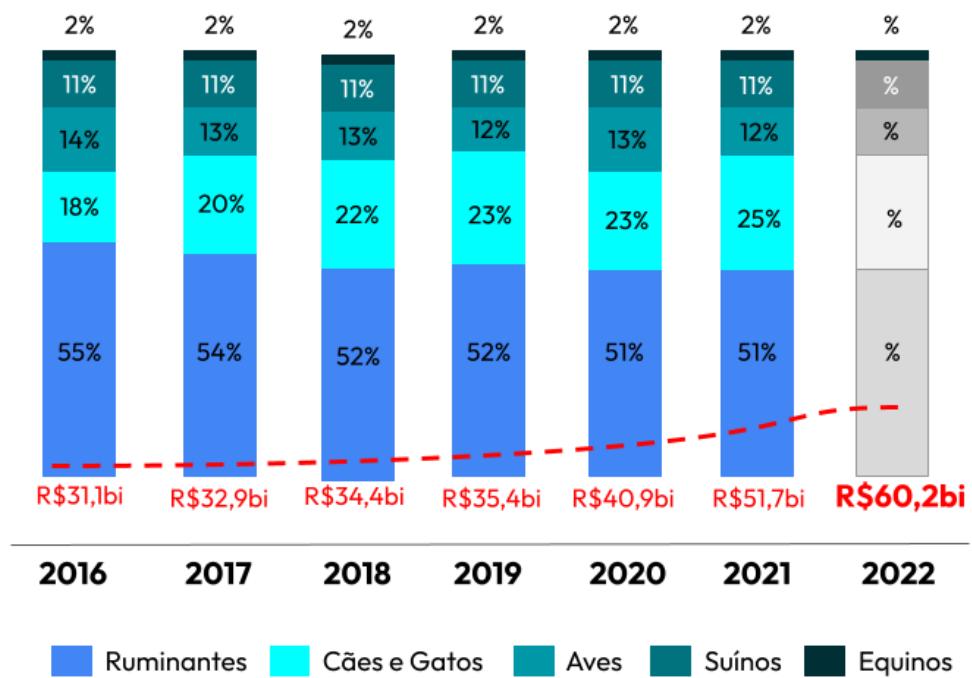
Apesar de estarem na segunda posição de produtos registrados no Mapa, os pequenos animais detém um mercado com potencial expansão, uma vez que são animais de companhia e os tutores buscam cada vez mais alternativas para melhora de bem-estar desses animais. Além de haver dificuldades na administração de medicamentos para esse grupo, o que abre campos de estudo e desenvolvimento de novos medicamentos.

O Decreto-Lei Nº 467/69 é a base legal dos produtos veterinários no Brasil, dispõe sobre a obrigatoriedade da fiscalização da indústria, do comércio e do emprego de produtos de uso veterinário, em todo o território nacional. Compete ao Ministério da Agricultura e Pecuária (Mapa) a regulação e normatização de serviços vinculados ao setor no Brasil (BRASIL, 1969).

Para fins de registro de um medicamento veterinário, a empresa requerente deve apresentar uma série de comprovações de eficácia e segurança dos produtos, incluindo análises físico-químicas, como a Equivalência Farmacêutica (EQFAR) e o Perfil de Dissolução Comparativo, entre o medicamento teste e o medicamento referência, além do ensaio de BQV.

Segundo o anuário de 2022, publicado pelo Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (Sindan), mesmo com a quebra econômica causada pela pandemia, o mercado de produtos para a saúde animal manteve uma contínua crescente de receita. No ano passado, o faturamento estava em torno de R\$60,2 bilhões de reais. Os ruminantes dominam o mercado brasileiro, mesmo sofrendo uma leve queda a partir de 2018, dando espaço para os pequenos animais que detém uma fatia representativa de mercado (Figura 2). Infelizmente, o Sindan não publicou os dados de espécie animal do ano de 2022.

Figura 2 - Divisão e faturamento do mercado brasileiro de saúde animal por grupos nos últimos 7 anos.



(Fonte: Adaptado do Sindan, 2022)

Por ser um mercado altamente competitivo, as companhias veterinárias buscam cada vez mais inovação em seus produtos com o intuito de aumentar o seu portfólio. O Mapa possui o papel fundamental de regularizar esses produtos frente aos padrões de qualidade, para que os animais e os tutores se beneficiem de medicamentos seguros e eficazes. No entanto, há lacunas técnico-regulatórias frente à normativas da agência que indicam a necessidade de discutir sobre a insuficiência de respaldo regulatório no desenvolvimento desses medicamentos no que tange aos estudos de dissolução.

2. OBJETIVO

O presente trabalho tem por objetivo compreender e discutir os aspectos técnicos e regulatórios dos medicamentos veterinários, com foco em estudos de dissolução de formas farmacêuticas sólidas orais (comprimidos e cápsulas). O trabalho se restringiu aos pequenos animais, cães e gatos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho consiste em um estudo explicativo, no qual o tratamento dos dados foi realizado de forma quantitativa e qualitativa. Realizou-se uma busca extensiva na literatura utilizando bases de dados regulatórias nacionais como da Agência Nacional de Vigilância Sanitária

(Anvisa) e do Mapa, bem como internacionais, como do *Food and Drug Administration* (FDA) e *Federal Reserve* (FED). Além de buscas no sistema CAPES, PubMed®, Embase, Scopus®, *Web of Science* e *Scientific Electronic Library Online* (SciElo).

A pesquisa foi realizada para artigos publicados no período de 2010 a 2023, nos idiomas português e inglês, sendo selecionados com base no título e no conteúdo do resumo com o intuito de identificar os tópicos de interesse. Entretanto, artigos antigos foram citados por serem fundamentais no embasamento teórico de alguns assuntos. Os documentos relevantes foram lidos na íntegra, quando artigos e normas regulatórias e parcialmente, quando capítulos de livros.

4. REVISÃO E DISCUSSÃO DA LITERATURA

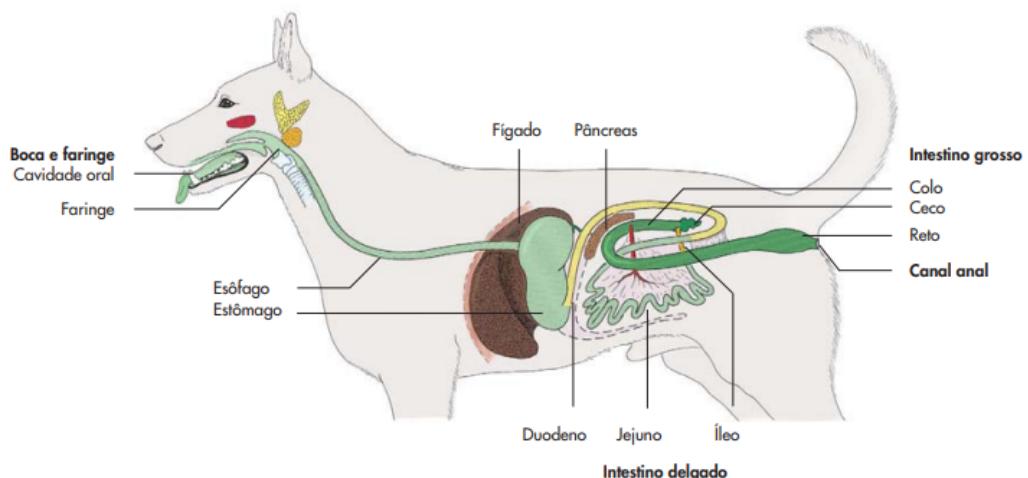
4.1 Fisiologia do Trato Gastrointestinal de Pequenos Animais

A digestão é um processo de quebra de moléculas complexas em moléculas simples, enquanto a absorção é o processo de transporte das moléculas simples através do epitélio intestinal. O canal alimentar pode ser dividido em 5 segmentos: boca e faringe, esôfago e estômago, intestino delgado, intestino grosso e canal anal. O trato gastrointestinal (TGI) é adaptado ao tipo de alimento de acordo com determinada espécie. Os pequenos animais (cães e gatos) são monogástricos, possuindo um estômago simples e pequeno podendo ser herbívoros, onívoros e carnívoros (KLEIN, 2021; ROCHA, 2012).

A principal função da boca é a obtenção e a mastigação dos alimentos, a saliva é secretada no material ingerido para a digestão química (KÖNIG et al., 2021). O pH da cavidade oral varia entre 7,34 e 7,8. O esôfago é relativamente largo e dilatável e transporta os alimentos rapidamente para o estômago. (GETTY, 1986) O estômago é volumoso, tendo sua capacidade de cerca de 2,4 litros, sendo dividido em seção proximal (produção de muco) e distal (função enzimática e produção de ácido clorídrico). Os cães possuem pH estomacal variando entre 4-6, a depender da alimentação, enquanto os gatos têm pH mais ácido (pH 2,5). (GETTY, 1986; CARCIOFI, 2017)

O intestino se divide em intestino delgado e grosso. O primeiro inicia-se no piloro e terminando no ceco, sendo dividido em 3 partes: duodeno, jejuno e íleo. Possui um comprimento médio de cerca de 4 metros, ocupando a maior parte da cavidade abdominal. O pH deste órgão varia entre 5,7 e 6,4. Enquanto o intestino grosso, tem uma média de cerca de 60 a 75 cm de comprimento, iniciando-se no ceco até o ânus, compondo-se por: ceco, cólon e reto. Tem a função da absorção de eletrólitos e água, tendo pH 5,5 a 7,5. (CARCIOFI, 2017; GETTY, 1986; KÖNIG et al., 2021) O esquema do trato gastrointestinal de um cão é representado na figura abaixo (Figura 3).

Figura 3 - Trato gastrointestinal do cão



Fonte: (KÖNIG et al., 2021)

Quando administrados por via oral, os medicamentos percorrem todo o TGI do animal, desse modo é que importante que o desenvolvimento desses produtos seja feito de forma racional levando em consideração os aspectos fisiológicos do animal além dos parâmetros farmacotécnicos e analíticos adequados para a obtenção de uma boa formulação.

4.2 Ensaio de dissolução

A dissolução pode ser definida como o processo em que o fármaco é liberado de sua forma farmacêutica e se encontra disponível para ser absorvido pelos fluidos biológicos (RIBEIRO et al., 2000). Os estudos de dissolução são realizados em equipamentos de dissolução (Figura 4), que geralmente contém de 6 a 12 cubas cilíndricas de fundo arredondado, feitas de vidro borosilicato, plástico ou outro material inerte (OLIVEIRA, 2019). Os aparelhos são suspensos e centralizados dentro das cubas, envoltos por meio de dissolução. As cubas são imersas em banho de água termostatizado em que a temperatura seja mantida constante ($37 \pm 0,5$ °C). Alguns acessórios, como as âncoras, podem ser utilizados quando necessário para obtenção de um método mais adequado à formulação (ANVISA, 2019).

Figura 4 - Equipamento de Dissolução



(Fonte: Agilent, 2017)

As monografias disponibilizadas pela Farmacopeia Americana (USP - *United States Pharmacopeia*) e a Farmacopeia Europeia (EMA - *European Medicines Agency*) classificam os estudos de dissolução em métodos, também conhecidos como aparatos, que podem ir do 1 ao 7 (Quadro 1). Cada aparato possui uma finalidade específica e abrange diferentes formas farmacêuticas com distintos meios de dissolução e velocidades de agitação.

O aparato 1 utiliza-se como agitador uma haste de aço inoxidável, em cuja extremidade se adapta uma cesta do mesmo material (ANVISA, 2019). Este é usado para comprimidos de liberação imediata e modificada e cápsulas que tendem a apresentar um comportamento flutuante. As vantagens da utilização deste método são o confinamento da forma farmacêutica (FF) dentro da cesta, enquanto imersa no meio de dissolução, conseguindo assim uma melhor reproduzibilidade no método (MARCOLONGO, 2003). Contudo, formulações que contém componentes gelatinosos tendem a obstruir a tela das cestas, além de ser um método com extrema sensibilidade aos gases dissolvidos no meio de dissolução podendo ocasionar dificuldades no desenvolvimento de métodos automatizados (HANSON, 1991).

O aparato 2 utiliza-se como agitador uma haste de aço inoxidável, revestida ou não de material inerte, cuja extremidade apresenta a forma de pá (ANVISA, 2019). Para formas farmacêuticas que flutuam na cuba, é recomendado o uso dos *sinkers* (ou âncoras), que proporcionam uma melhor área de contato da FF com o meio de dissolução. O método 2 é recomendado para comprimidos de liberação imediata e modificada, adesivos transdermais e suspensões.

O aparato 3, também denominado de Bio-Dis, contempla os cilindros recíprocos, ou alternantes, sendo similar ao teste de desintegração que consiste em uma série de frascos cilíndricos

de vidro em que a amostra fica suspensa em um tubo que se move no meio (ANVISA, 2019; MARCOLONGO, 2003). Permite que o produto seja exposto a diferentes meios de dissolução e condições de agitação, sendo versátil para avaliar as características de liberação *in vitro* das formas farmacêuticas sólidas orais (PEZZINE et al., 2015). É considerado uma alternativa ao aparato 1 (cestas) e ao 2 (pás), dependendo do método utilizado. Oferece vantagem de assemelhar às condições físico-químicas e as forças mecânicas sofridas dentro do TGI. O seu uso ainda é limitado considerando que há poucas monografias que recomendam o seu uso (NART, 2015; YU et al., 2002).

O aparato 4, chamado de célula de fluxo, é aplicado na caracterização de várias formas farmacêuticas. Consiste em um reservatório que contém o meio de dissolução, uma bomba que força o meio a transitar através da célula de fluxo posicionada verticalmente e um banho de água termostatizado (FOTAKI, 2011). Possui muitas vantagens comparadas aos Aparatos 1 e 2, na medida que se assemelha às condições fisiológicas, como a alteração de pH ao longo do TGI, além de que há reposição de meio de dissolução em todo o ensaio, possibilitando que fármacos com baixa solubilidade (classe II e IV) possam ser mantidos em condição *sink*. Uma outra vantagem é a possibilidade de predição da correlação *in vitro-in vivo* (CIVIV) para formas farmacêuticas sólidas orais (YOSHIDA et al., 2021; D'ARCY et al., 2010).

O aparato 5 é denominado pá sobre disco, sendo uma modificação do método 2 (pás) em que é colocado um disco de aço inoxidável no fundo da cuba. Mostra-se ideal para adesivos transdérmicos (*patches*), uma vez que consegue caracterizar a liberação do fármaco do sistema transdermal (MARQUES et al., 2009; PRABU et al., 2012).

O aparato 6 é denominado de cilindro rotatório e é uma modificação do método 1 (cestas), no qual a cesta é substituída por um cilindro de aço inoxidável, sendo utilizado na avaliação de dissolução de fármacos a partir de adesivos transdérmicos. O único diferencial é a temperatura do meio de dissolução que deve ser 32°C para simular a temperatura da pele (MARQUES et al., 2009).

Por fim, o aparato 7 é denominado de suporte recíproco sendo ideal para adesivos transdérmicos e comprimidos do tipo bomba osmótica (comprimidos que não se desintegram), é ideal para ensaios de dissolução que requerem mudança de meio, volume menor ou uma agitação mais vigorosa (MARQUES et al., 2009; ROSA, 2005).

Quadro 1 - Aparatos usados nos ensaios de dissolução

Aparato 1: Cestas

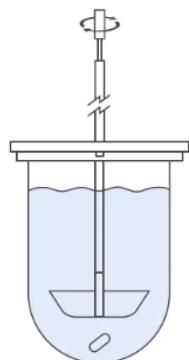
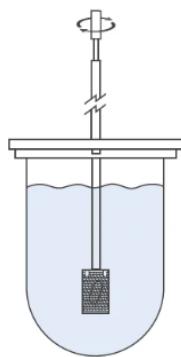
Aparato 2: Pás

Aparato 3: Cilindros Recíprocos/Alternantes

Uso: Cápsulas e comprimidos.

Uso: Cápsulas, comprimidos e suspensões.

Uso: Cápsulas, comprimidos, suspensões e granulados.



Aparato 4: Célula de Fluxo

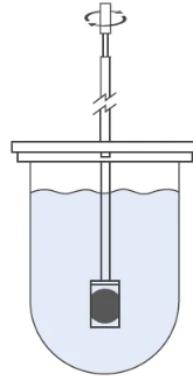
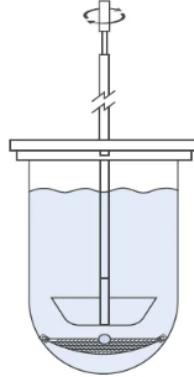
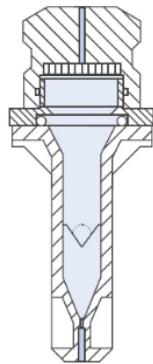
Uso: Todos.

Aparato 5: Pás sobre Disco

Uso: Adesivos transdermais.

Aparato 6: Cilindro Rotatório

Uso: Adesivos transdermais.



Aparato 7: Suportes Recíprocos

Uso: Adesivos transdermais e comprimidos sem desintegração.



(Fonte: ANTECH, 2023)

4.3 Condições do ensaio de dissolução

As agências regulatórias recomendam que o desenvolvimento do método de dissolução seja realizado com base em compêndios oficiais, como as Farmacopeias, contudo na ausência dessa descrição, a empresa é responsável pelo desenvolvimento do método. Diversos fatores e condições podem influenciar a dissolução de um medicamento sendo imprescindível um delineamento racional desse estudo.

As características do IFA podem interferir na dissolução de um medicamento, como o tamanho de partícula (PSD) que está diretamente relacionado com a sua área superficial, presença de polimorfismo, pK_a ou pK_b e higroscopidade. A solubilidade do IFA está relacionada com a seleção do meio de dissolução, que deve estar contido dentro da faixa de pH fisiológico (ANVISA, 2021).

As características da forma farmacêutica também podem influenciar no ensaio de dissolução, como o tipo de FF utilizada, os excipientes da formulação e até mesmo o processo de fabricação.

O meio de dissolução deve ser o mais adequado para o produto testado, podendo utilizar-se de tensoativos (como o lauril sulfato de sódio - LSS) com a intenção de aumentar a solubilidade do IFA, contudo é recomendado que seja usado de forma ponderada e justificável. Os meios biorrelevantes são uma alternativa para simular a dissolução no intestino delgado (LEMOS, 2019).

O volume do meio de dissolução depende da solubilidade do fármaco, devendo obedecer à condição *sink*. A condição *sink* é definida como, no mínimo, três vezes o volume de meio necessário para a solubilização da maior dose do IFA comercializada (ROSA et al., 2012).

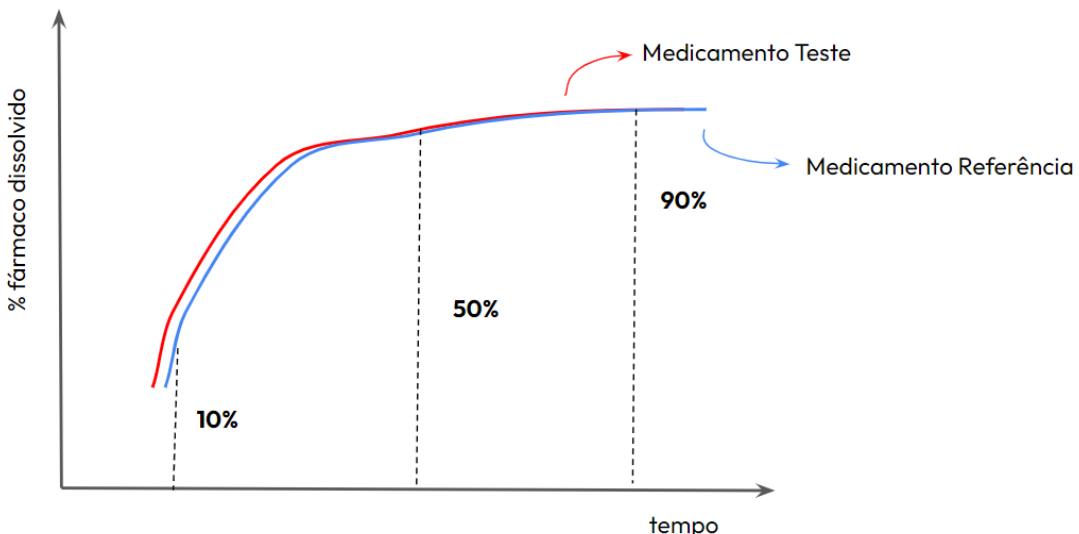
A desgaseificação do meio de dissolução é recomendada para evitar que as bolhas de ar causem aderência de partículas nos aparelhos e nas paredes das cubas. A presença de gases pode afetar o pH do meio e interferir no fluxo hidrodinâmico do meio de dissolução (ANVISA, 2021; MARCOLONGO, 2003). As bolhas de ar também podem agir como uma barreira hidrofóbica, reduzindo a taxa de dissolução.

A temperatura recomendada é a fisiológica, então dependendo da espécie animal, a faixa deve ser determinada no método. A escolha dos aparelhos será de acordo com a forma farmacêutica e seu comportamento na cuba, assim como a velocidade de agitação deve ser adequada para permitir a completa solubilização do produto no meio de dissolução, evitando problemas hidrodinâmicos como a formação de cone (*coning*). As âncoras, podem ser utilizadas com o aparelho 2, para evitar a flutuação de formas farmacêuticas (ANVISA, 2021).

Com todas essas condições determinadas, é possível obter os perfis de dissolução que indicam a porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo (Figura 5). Os perfis de dissolução podem ser divididos em função do mecanismo de liberação. Parâmetros como ED e os

modelos independentes de diferença (f1) e semelhança (f2) podem ser utilizados para comparação de perfis de dissolução. Os valores utilizados para f1 são de 0 a 15 e para f2 de 50 a 100 (BRUM et al., 2012). De acordo com os resultados obtidos, o medicamento teste é submetido para BQV e se for aprovado, será disponibilizado para o mercado consumidor.

Figura 5 - Representação esquemática de Perfil de Dissolução Comparativo



(Fonte: Autora, 2023)

4.4 Conceitos importantes em dissolução

A velocidade de dissolução consiste na quantidade de fármaco que se dissolve em função do tempo. Storpirtis (2009) indica que a velocidade de dissolução é crítica para a absorção de fármacos, tanto de uso humano como veterinário. A tradicional expressão matemática para o conceito de velocidade de dissolução (Equação 1) é dada pela equação de Noyes-Whitney (1897), modificada por Underwood and Cadwallader (1978) (HANSON, 1991).

Equação 1 - Expressão matemática da velocidade de dissolução

$$\frac{dW}{dt} = kS (C_{sat} - C_{sol})$$

$\frac{dW}{dt}$ = velocidade de dissolução

k = coeficiente de difusão do soluto na solução

S = área superficial do fármaco

C_{sat} = concentração do fármaco na camada de difusão

C_{sol} = concentração do fármaco na solução padrão no tempo t

A partir das curvas de dissolução é possível calcular o tempo médio de dissolução, que é o tempo para dissolver 10, 50 ou 90% do fármaco presente na forma farmacêutica (MATTA et al., 2021). Por fim, a eficiência de dissolução (ED) é compreendida como a área sob a curva (ASC) do perfil de dissolução de um fármaco até em um intervalo de tempo (KHAN, 1975).

4.5 Determinação da Solubilidade de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)

A solubilidade é definida como a quantidade de soluto que se dissolve em uma determinada quantidade de solvente quando o equilíbrio é estabelecido. Para um fármaco ser considerado altamente solúvel, é necessário que a maior dose administrada disponível comercialmente seja solúvel em até 250 mL de cada uma das soluções tampão utilizadas dentro da faixa de pH fisiológico (1,2 a 6,8), a 37 ± 1 °C (AULTON, 2016; FDA, 2000; ANVISA, 2019).

O método mais utilizado para determinação da solubilidade em equilíbrio do IFA é o de agitação orbital em frasco, também conhecido como *shake flask* (Figura 6), no qual a solubilidade é avaliada através da adição de excesso do IFA em soluções aquosas tamponadas com pH entre 1,2 e 6,8, com agitação e temperatura controlada (37°C). Quando o estado de equilíbrio da solução saturada for atingido, a solubilidade pode ser determinada (ANVISA, 2017).

Figura 6 - Incubadora Shaker para Ensaio de Solubilidade.

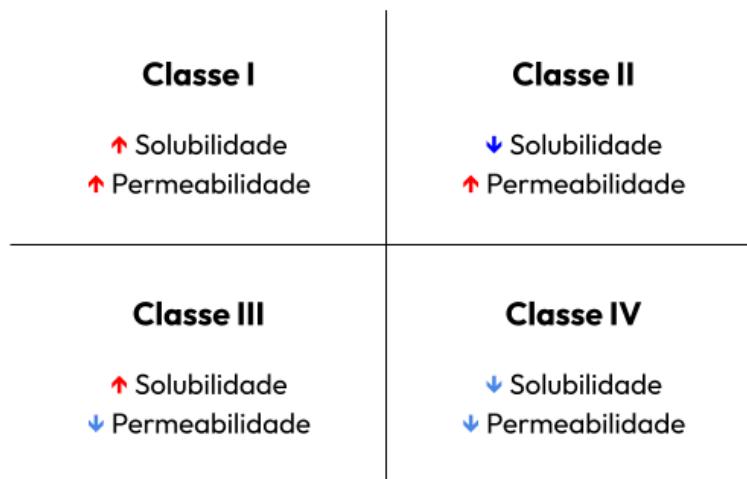


(Fonte: ETHEK, 2023)

A capacidade de passagem do fármaco através das membranas do TGI é denominada de permeabilidade. Os IFAs considerados de alta permeabilidade são aqueles em que a extensão de absorção em humanos é igual ou superior a 85% (ANVISA, 2019)

Amidon e colaboradores (1995) propuseram um sistema de classificação de fármacos para relacioná-los com a dissolução (*in vitro*) e a biodisponibilidade (*in vivo*), uma vez que observou que esses parâmetros são fundamentais no controle da velocidade e extensão da absorção dos medicamentos. Dessa forma, neste sistema os fármacos são divididos em quatro classes, de acordo com as suas características de solubilidade e permeabilidade (Figura 7).

Figura 7 - Sistema de Classificação Biofarmacêutica.



(Adaptado de ANVISA, 2019)

A classificação do SCB é extensivamente utilizada no desenvolvimento de medicamentos de uso humano, tanto na etapa farmacotécnica como analítica, isto porque a solubilidade do ativo é determinante para a escolha da tecnologia farmacêutica a ser empregada no produto, nas etapas do processo produtivo e na determinação do IFA em pH's fisiológicos. É possível também utilizar o SCB como estratégia regulatória para a bioisenção de formas farmacêuticas de liberação imediata, que consiste em isentar ou substituir os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência por testes *in vitro* relacionados à solubilidade e à permeabilidade do IFA (ANVISA, 2019).

Os parâmetros considerados na predição da absorção oral de medicamentos são:

- **Número de dose (D_o):** É definido como a razão entre a dose (em gramas) e o produto da divisão do volume de ingestão ($V_0 = 250$ mL) pela solubilidade do fármaco (C_s) (STORPIRTIS, 2009);
- **Número de absorção (A_n):** Relaciona a permeabilidade (P) com o raio do intestino (R) e o tempo de residência no intestino delgado (t_{res}). Pode ser definido como a relação entre o t_{res} e o tempo de absorção (t_{abs}) (STORPIRTIS, 2009);

- **Número de dissolução (D_n):** É definido como a relação entre o t_{res} e o tempo de dissolução (t_{dis}) e contempla a solubilidade (C_s), a difusibilidade (D), a densidade (ρ) e o raio inicial da partícula do fármaco (r) (STORPIRTIS, 2009).

Em relação à solubilidade, o número de dose é o parâmetro de interesse para a previsão de biodisponibilidade oral. Contudo, a solubilidade definida pelos guias regulatórios é baseada na fisiologia do TGI dos humanos, entretanto, há diferentes espécies de animais que possuem particularidades no seu TGI fazendo com que os parâmetros estabelecidos de solubilidade não sejam adequados. Portanto, é possível que um composto que seja totalmente solúvel para uma espécie animal mas não seja categorizado da mesma classe em uma outra espécie (APLEY et al., 2013).

Os compêndios farmacêuticos oficiais e regulamentados pela Anvisa descrevem uma série de monografias de métodos de dissolução que podem ser utilizados para atestar equivalência farmacêutica em medicamentos de uso humano. Entretanto, não há notas ou regulamentações oficiais, por parte do Mapa, que descrevem como devem ser realizados os ensaios de dissolução para medicamentos veterinários (FORESTI et al., 2015).

No âmbito internacional, a USP reuniu um comitê para discutir questões de solubilidade de medicamentos em diferentes espécies veterinárias e dispôs de importantes artigos que dialogam acerca dos critérios de solubilidade em produtos veterinários e a aplicação de dados de dissolução utilizando o SCB.

Martinez e colaboradores (2013) consideraram que a utilização dos princípios do SCB seriam extremamente benéficos para a medicina veterinária. O custo do desenvolvimento de formulações veterinárias é muito elevado comparado com o retorno financeiro, devido ao mercado ser menor do que o de produtos humanos. A utilização desses princípios possibilitaria um menor custo de desenvolvimento.

Todavia, os autores explicam que o tamanho corporal (entre as raças de cães, por exemplo) determina a dosagem, por isso que há diferentes apresentações do mesmo medicamento, para que eles possam ser administrados de uma forma mais segura e cômoda para o paciente animal. Dito isso, os critérios para o número de dose (dose administrada x volume gástrico) não são adequados para definir a solubilidade do fármaco em medicina veterinária. Os parâmetros usados para definir um produto de dissolução rápida também não são apropriados para espécies animais, visto que as velocidades de trânsito gastrointestinal são nitidamente maiores do que as observadas em seres humanos.

Apley et al. (2013) retomou as discussões acerca dos critérios de solubilidade em fármacos veterinários. O Centro de Medicina Veterinária do FDA considerou que a extensão dos conceitos de

SCB às espécies veterinárias era um desenvolvimento lógico, contudo devido à pluralidade fisiológica das espécies animais, é difícil estabelecer critérios para o número de dose. Os autores também observaram que a permeabilidade também seria difícil de estimar porque não há um sistema *in vitro* validado que reproduza o trato gastrointestinal canino.

A dissolução *in vivo* de um medicamento oral em cães considera a quantidade de água residual do estômago e do intestino. Porém, de acordo com o pressuposto de ingestão humana, o volume de 250 mL é inadequado uma vez que em cães, o volume residual é de menos de 10 mL. Além disso, para humanos, a solubilidade é baseada na dose máxima aprovada em mg enquanto na medicina veterinária, a dose é administrada em mg/kg. (APLEY et al., 2013).

O pH do fluido gástrico em cães é variável de acordo com a porção do estômago onde o pH é medido. Algumas evidências trazidas por Apley e colaboradores (2013), indicam que o pH gástrico de cães é mais elevado do que no homem, devido à menor taxa basal de secreção de ácido no estômago em jejum. No intestino, em estado alimentado, o pH inicial no duodeno de cães é mais baixo do que no homem devido à maior produção pós-prandial canina de ácido gástrico. Sendo assim, não é coerente correlacionar os parâmetros humanos de SCB para tais animais.

As condições propostas para a medição de solubilidade em cães são: pH 1,2 (0,1 N HCl), pH 4,5 (tampão acetato) e 7,5 (tampão fosfato) a 37°C.

Em resumo, não é possível usar critérios de solubilidade de produtos humanos em produtos veterinários, por motivos de:

- (a) A dose é baseada no peso corporal do animal (mg/kg), enquanto nos humanos é baseada na dose máxima aprovada (mg);
- (b) O trânsito gastrointestinal nos animais é mais lento do que nos seres humanos;
- (c) O volume gástrico varia de acordo com a espécie animal;
- (d) Diferentes faixas de pH no TGI, de acordo com a espécie animal;
- (e) Diferentes temperaturas no TGI, de acordo com a espécie animal.

Xu et al. (2012) desenvolveu o método de dissolução para comprimidos de liberação imediata de carbamazepina de 200 mg com o intuito de correlacionar os dados *in vitro* com *in vivo* em cães da raça *beagle*, utilizando aparato 2 (pás), 900-1000 mL de água purificada com diferentes porcentagens de LSS, tempos de coleta de 5, 15, 30, 45, 60 e 120 minutos a 75 rpm. O estudo de solubilidade foi realizado utilizando o método *shake flask* e a condição *sink* foi atingida seguindo a USP. Conforme dito, a solubilidade para medicamentos de uso farmacêutico veterinário deve ser ajustada com base na dose considerando o peso do animal (mg/kg), o estudo em questão considerou apenas a dose em mg do fármaco, o que pode acarretar em um resultado de solubilidade falsamente positivo, visto que não foi levado em conta o peso corporal do animal.

Foresti et al (2015) apresentou uma alternativa de método de dissolução para comprimidos de liberação imediata de enrofloxacino em que a baixa solubilidade do fármaco faz da dissolução uma etapa limitante. Nesse estudo, os autores aplicaram o conceito de o número de dose baseado em mg/kg para determinação da solubilidade do fármaco.

Em conclusão, é um desafio a determinação de solubilidade em medicina veterinária devido ao grande espectro de espécies animais e suas particularidades fisiológicas. É papel das autoridades regulatórias ao redor do mundo se mobilizarem para definir os parâmetros mais adequados para os estudos *in vitro*, para que haja uma padronização dos conceitos aplicados e uma maior segurança e eficácia dos medicamentos veterinários.

4.6 Equivalência Farmacêutica, Perfil de Dissolução Comparativo e Bioequivalência

Equivalentes farmacêuticos são medicamentos que contém o mesmo princípio ativo, tendo o mesmo sal ou éster da mesma molécula terapêutica, mesma forma farmacêutica e mesma via de administração, e são idênticos em relação à potência ou concentração. Podem ou não conter excipientes idênticos. Para registro de um medicamento genérico ou similar, é necessário comprovar sua Equivalência Farmacêutica (*in vitro*) e Bioequivalência (*in vivo*) com o medicamento referência (ANVISA, 2019).

Por sua vez, a Biodisponibilidade (BD) é definida como a velocidade e a extensão da absorção de um fármaco, a depender do estudo clínico é possível determinar a Biodisponibilidade Absoluta (BDA) de um medicamento ou a Biodisponibilidade Relativa entre medicamentos (BDR). Já a Bioequivalência (BQV) é um caso particular da BDR, que consiste na demonstração *in vivo* de equivalência terapêutica entre o medicamento teste e o referência (ANVISA, 2019; STORPIRTIS, 2009).

O estudo de Perfil de Dissolução Comparativo é o principal teste exigido em casos em que o estudo de Equivalência Farmacêutica. Trata-se de um ensaio analítico com coleta de múltiplos pontos para avaliação da dissolução entre duas formulações (PIANETTI et al., 2009; ANVISA, 2019).

Para medicamentos veterinários, o Mapa dispõe do Decreto Nº 5.053/2004, Decreto Nº 8.448/2015 e da Instrução Normativa Nº 23/2016 para estabelecer os critérios e procedimentos necessários para o registro de produtos de uso veterinário, de natureza farmacêutica e biológica, sendo obrigatória a apresentação de bioequivalência e de equivalência terapêutica nas espécies animais a que se destina o medicamento.

Para o uso humano, a Anvisa dispõe de norma (RDC Nº 31/2010) para a realização desses ensaios no qual devem ser realizados em Centros de Equivalência Farmacêutica devidamente habilitados pela agência. As formas farmacêuticas pós, granulados, efervescentes, semissólidos

(exceto supositórios), sprays (aerossóis nasais ou pulmonares), fases e líquidos (exceto suspensões) não precisam realizar o Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo.

A Anvisa vigenciou em 2021 o “Guia de Dissolução Aplicável a Medicamentos Genéricos, Novos e Similares”, também conhecido como Guia Nº 14/2018, que expressa o entendimento da agência quanto às melhores práticas com relação ao ensaio de dissolução, trazendo conceitos técnicos sobre o desenvolvimento do método de dissolução e exemplos práticos de interpretação de perfis de dissolução e de solubilidade. Respaldos técnicos trazidos pela Anvisa, como o do Guia de Dissolução, traz segurança para o desenvolvimento do método pela indústria, uma vez que há compreensão do que a agência entende como um bom resultado.

Com o objetivo de comparar as posturas regulatórias do Mapa e da Anvisa frente ao Estudo de Perfil de Dissolução, abaixo é apresentado uma tabela das condições de método para produtos de uso veterinário e de uso humano (Tabela 1).

Tabela 1 - Comparaçao das condições regulatórias entre Mapa e Anvisa propostas para o Estudo de Perfil de Dissolução

	Produtos de uso veterinário (Mapa)	Produtos de uso humano (Anvisa)
Para fins de estudo de Equivalência Farmacêutica, é necessária a realização do Perfil de Dissolução Comparativo?	Sim, a legislação descreve a necessidade de Perfil de dissolução quando se tratar de equivalência farmacêutica e de Teste de dissolução para estudo de similaridade entre dois ou mais lotes. <i>(Instrução Normativa Nº 23/2016, tabela 2, item “a”)</i>	Sim, a agência dispõe de uma resolução completa (RDC Nº 31/2010) para dispor de parâmetros e obrigatoriedades para realização de Perfil de Dissolução Comparativo. <i>(RDC Nº 31/2010)</i>
Como deve ser determinada a solubilidade do IFA?	Não há especificação na legislação sobre o tópico.	A solubilidade deve ser determinada ao longo da faixa de pH fisiológico. <i>(Guia nº 14/2018, tópico 4, item “i” e RDC Nº 31/2010, art. 14, item “a”)</i>
O método de dissolução precisa ser discriminativo?	Não há especificação na legislação sobre o tópico.	Na ausência de método de dissolução descrito em compêndios oficiais, como a Farmacopeia Brasileira, a empresa requerente deverá desenvolver e comprovar que o método é discriminativo. <i>(RDC Nº 31/2010, art. 14)</i>

Quais as faixas de pH?	Não há especificação na legislação sobre o tópico.	Os perfis de dissolução devem estar dentro da faixa do pH fisiológico (1,2 a 6,8), como, por exemplo, pH 1,2; 4,5 e 6,8. (RDC Nº 31/2010, art. 14, item “a” e “b”)
Qual a temperatura do meio de dissolução?	Não há especificação na legislação sobre o tópico.	A temperatura do meio de dissolução deve ser de $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. (RDC Nº 31/2010, art. 14, item “a” e “b”)
Qual o volume do meio de dissolução?	Não há especificação na legislação sobre o tópico.	O volume do meio de dissolução deve manter a condição <i>sink</i> . (Guia nº 14/2018, tópico 4, item “ii”)
Há necessidade de justificativa quanto ao uso do aparato, velocidade de agitação e filtros?	Não há especificação na legislação sobre o tópico.	Sim, é necessário demonstrar que o aparato, a rotação e os filtros utilizados são os mais adequados ao IFA e à forma farmacêutica em estudo. (RDC Nº 31/2010, art. 14, item “c”)
Há necessidade de comprovação do uso de tensoativos no meio de dissolução?	Não há especificação na legislação sobre o tópico.	Sim, há necessidade de comprovação para o uso de tensoativos no meio. (RDC Nº 31/2010, art. 14, item “e”)
Há necessidade de comprovação da aplicação de deaeração do meio de dissolução?	Não há especificação na legislação sobre o tópico.	Sim, há necessidade de comprovação da aplicação de método de deaeração. (RDC Nº 31/2010, art. 14, item “g”)
Posso usar enzimas no meio de dissolução?	Não há especificação na legislação sobre o tópico.	Sim, é possível usar enzimas no meio de dissolução para evitar a chamada ligação cruzada (cross-linking), que acontece principalmente por compostos presentes na formulação que reagem com moléculas de gelatina (cápsulas). (Guia nº 14/2018, tópico 4, item “iv”)

De acordo com a Tabela 1, é possível concluir que a agência regulatória veterinária é mais permissiva em relação à Anvisa, uma vez que possui descrito em apenas uma de suas resoluções a necessidade do Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo, contudo não especifica os parâmetros

críticos para o desenvolvimento do método de dissolução, como a escolha do aparato, a velocidade de rotação, o pH do meio (dependente da solubilidade do IFA), entre outros.

O inciso 1 do art. 24, Decreto Nº 5.053/2004 dispõe sobre:

§ 1 Dada a importância dos produtos veterinários no diagnóstico, na prevenção, no tratamento e na erradicação das enfermidades dos animais, na produção de alimentos e nas questões sobre seu impacto na saúde pública, todo produto deverá cumprir com as mais exigentes normas de qualidade, matérias-primas, processos de produção e de produtos terminados, para o qual se tomarão por referência as reconhecidas internacionalmente.

Pela redação do inciso 1, depreende-se que, os produtos veterinários deverão cumprir com as mais exigentes normas de qualidade reconhecidas internacionalmente, tais como do *Food and Drug Administration* (FDA) - entidade regulatória dos Estados Unidos - e do *European Medicines Agency* (EMA) - entidade regulatória da Europa. Em ambas as agências, o ensaio de dissolução é obrigatório em formas farmacêuticas sólidas, tendo extensas monografias de método de dissolução de diversos insumos farmacêuticos ativos (IFA's). Em conclusão, por mais que o Mapa não especifique os parâmetros de dissolução, a empresa solicitante deverá se basear em normas internacionais.

Por mais que haja respaldo de compêndios internacionais, a falta de informações desses parâmetros abre espaço para que as indústrias veterinárias se abstêm parcialmente da responsabilidade de justificar o que está sendo realizado no método, o que pode acarretar em um impacto significativo nos resultados obtidos. Um exemplo é o uso de uma porcentagem elevada de tensoativos no meio de dissolução com a justificativa de melhora da solubilidade do IFA, ocasionando em uma eventual perda de discriminadoriedade do método.

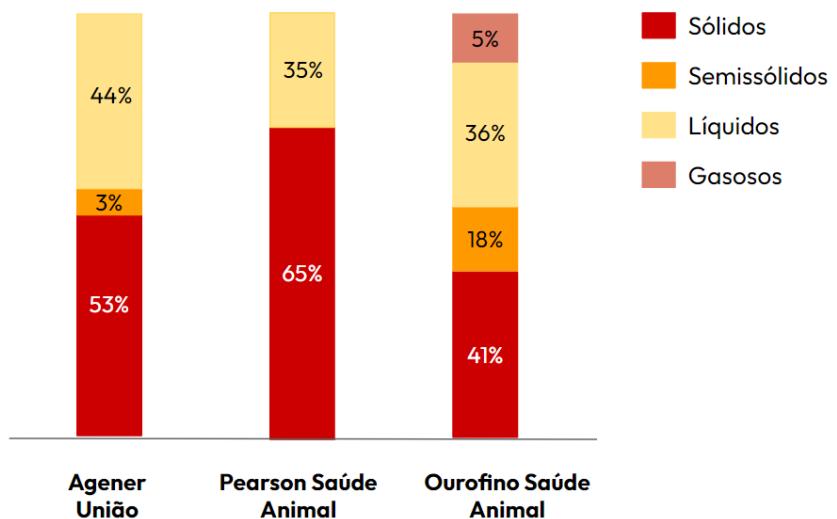
Em 2011, o Mapa trouxe o "Guia de Validação e Controle de Qualidade Analítica" para fármacos em produtos para alimentação animal e medicamentos veterinários, que estabelece parâmetros de desempenho e os requisitos de aceitação mínimos para que um procedimento analítico seja considerado válido. Entretanto, o ensaio de dissolução não é contemplado em nenhum de seus tópicos (BRASIL, 2011).

Já vimos algumas lacunas da agência reguladora, mas é importante analisar também o comportamento do mercado veterinário nacional, de modo a investigar quais as formas farmacêuticas mais presentes em seus portfólios e se a regulamentação disponível está atendendo às ofertas de mercado.

Diante disso, foi realizado uma análise do portfólio da Agener (divisão veterinária do Grupo União Química Farmacêutica), da Pearson Saúde Animal (divisão veterinária da Eurofarma Laboratórios S/A) e da Ourofino Saúde Animal, em que foi verificada quais as principais formas

farmacêuticas estavam sendo disponibilizadas para os consumidores. É possível visualizar os dados através do Gráfico 2.

Gráfico 2 - Análise de Portfólio das Veterinárias Nacionais



(Fonte: Autora, 2023)

A partir do gráfico, é possível concluir que a forma farmacêutica predominante no portfólio das indústrias veterinárias em estudo são os sólidos orais, os comprimidos (liberação imediata e modificada) e as cápsulas, seguido das FFs líquidas, que não precisam de dissolução visto que já estão em solução. Há uma discussão na medicina veterinária se os sólidos orais são os mais adequados para a terapêutica, isso porque os tutores tendem a ter bastante dificuldade na administração desses medicamentos para os animais. Os fármacos, geralmente, possuem gosto amargo e os animais são mais sensíveis à percepção sensorial, o que leva a uma rejeição medicamentosa e consequentemente, a uma dificuldade na adesão do tratamento.

A hipótese para a predominância dos sólidos no portfólio veterinário nacional é que essas companhias veterinárias são divisões de grandes farmacêuticas, que estão muito bem consolidadas no mercado farmacêutico nacional. Possuindo grande conhecimento técnico-produtivo em sólidos, além de grandes parques industriais. Ocorre assim uma transferência de conhecimento acerca do desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas dentro da companhia, o que torna os projetos de novos medicamentos mais rápidos. A celeridade no desenvolvimento de um novo produto gera vantagem comercial frente aos concorrentes, o que está diretamente relacionado à receita líquida da empresa nos próximos anos.

É possível concluir que o Mapa não possui uma legislação detalhada e precisa sobre a forma farmacêutica predominante no mercado nacional. À vista disso, há uma defasagem regulatória em

um dos principais ensaios dentro de desenvolvimento de um novo medicamento, este no qual prediz indiretamente a biodisponibilidade da substância ativa e está presente nas especificações do controle de qualidade, abrindo espaço para uma flexibilidade técnico-regulatória que não deveria haver, visto que se trata de condições que afetam diretamente a segurança e eficácia desses produtos veterinários.

4.7 Cenário dos medicamentos genéricos veterinários no Brasil e nos Estados Unidos

O Decreto-Lei Nº 467/1969 é uma legislação antiga, possuindo assim ausências regulatórias, frente à normas claras e explicativas das obrigações, e técnicas, como descrição detalhada de estudos de estabilidade acelerada e prolongada, que as empresas requerentes do registro de um novo produto farmacêutico veterinário devem apresentar à agência. Sendo assim, houve alteração deste decreto-lei pela Lei Nº 12.689/2012 que trouxe alterações positivas técnico-científicas e regulatórias, além de estabelecer o medicamento genérico de uso veterinário.

De acordo com o art. 1º da Lei 12.689/2012, o conceito de medicamento genérico de uso veterinário compreende todo aquele que contém os mesmos princípios ativos do medicamento referência, com a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica. O art. 3º-A e 3º-C dispõem que:

“Art. 3º-A. Para fins de registro de medicamento genérico de uso veterinário no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, o interessado deverá comprovar, cumulativamente:

- I - bioequivalência em relação ao medicamento de referência de uso veterinário;
- II - equivalência terapêutica nas espécies animais a que se destina;
- III - taxa de excreção, determinação de resíduos e período de carência equivalentes aos do medicamento de referência de uso veterinário, quando destinados a animais de consumo e exigidos no regulamento deste Decreto-Lei.”

“Art. 3º-C. O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento fará análise fiscal do medicamento genérico de uso veterinário, mediante coleta de amostras do produto na indústria e no comércio, para confirmação da bioequivalência.”

Os estudos de BQV, realizados em medicamentos genéricos, tendem a ser muito custosos devido à realização *in vivo* e precisam de uma estrutura robusta de um Centro de Pesquisa e profissionais especializados. Entretanto, é um avanço regulatório o estabelecimento dos medicamentos genéricos de uso veterinário. As vantagens do uso desses produtos são: maior oferta de medicamentos seguros e eficazes com um menor preço, entrada de concorrência no mercado reduzindo o preço dos medicamentos de referência e o fortalecimento tecnológico da indústria nacional e consequentemente, da economia do Brasil.

Quando comparamos com o cenário dos medicamentos de uso humano, o Mapa aprovou de forma muito tardia os genéricos veterinários, visto que a Lei de Genéricos para humanos foi sancionada em 1999 (Lei Nº 9.787/1999). A Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos (PróGenéricos) revelou estatísticas, com base nos valores acumulados da companhia IQVIA, a categoria genérica já proporcionou mais de R\$238 bilhões de economia para os consumidores. O mercado farmacêutico nacional é competitivo e aquecido quando o assunto são os medicamentos genéricos e os números provam isso.

Contudo, no cenário atual, não há medicamentos genéricos de uso veterinário no mercado nacional e esse comportamento pode ser explicado por algumas razões:

1. Demanda e Mercado: O valor agregado a um medicamento de referência é maior comparado ao medicamento genérico. Os tratamentos terapêuticos veterinários não tendem a ser de caráter crônico, ou seja, uso contínuo de um medicamento, fazendo com que o fluxo de mercado seja menor comparado aos medicamentos de uso humano;
2. Custos com Bioequivalência: Os estudos de bioequivalência tendem a ser onerosos por serem realizados *in vivo*, o que acaba aumentando o valor do projeto e inviabilizando o produto final;
3. Pesquisa e Desenvolvimento: As tecnologias farmacêuticas empregadas nos produtos veterinários são muito específicas, por conta das diferentes espécies animais, tendo que se adequar às características fisiológicas de cada animal. Por conseguinte, devido ao potencial investimento tecnológico é mais viável investir em medicamentos de referência por terem um maior valor agregado.

O cenário internacional dos produtos veterinários é um pouco diferente. Compete ao *Food and Drug Administration* (FDA) - Órgão regulatório dos Estados Unidos, através do *Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C Act)*, a aprovação, regulamentação e monitoramento dos medicamentos veterinários em território americano (FDA, 2018).

Para obter aprovação do FDA, a companhia farmacêutica deve provar que o medicamento é seguro e eficaz para a utilização em uma determinada espécie animal, o processo de manufatura é adequado para obter a qualidade necessária do produto bem como sua reprodutibilidade lote a lote e por fim, a rotulagem deverá conter todas as informações necessárias para a utilização do medicamento de forma segura e eficaz, incluindo os riscos associados ao produto (FDA, 2018).

Segundo análises de mercado realizadas pela empresa *Mordor Intelligence Research & Advisory* em 2023, espera-se que o mercado veterinário cresça de USD 44,59 bilhões em 2023 para USD 64,25 bilhões durante um período de 2023-2028. O maior mercado está localizado na América do Norte, contemplando os Estados Unidos, Canadá e México, com produtos voltados

para animais de companhia, como cães e gatos. Os líderes no mercado veterinário são as companhias *Zoetis, Merck & Co. Inc, Elanco, Ceva e Boehringer Ingelheim*.

Em 16 de novembro de 1988, o Presidente Ronald Reagan sancionou a lei *General Animal Drug and Patent Term Restoration Act (GADPTRA)* alterando a lei federal *FDC&C Act* para permitir a aprovação dos medicamentos genéricos para animais (FDA, 2023). O novo medicamento genérico deve conter a mesma concentração e os mesmos ingredientes que o medicamento referência. Além de demonstrar ser seguro e eficaz para os animais através de ensaios de bioequivalência (FDA, 2023).

Houve aprovação, em 2023, do primeiro genérico de solução oral ciclosporina para gatos (CENTER, 2023), enquanto a Virbac já detinha o referência *Cyclavance® (Cyclosporine oral solution)* registrada desde 2012 (FDA REPORT, 2023). O primeiro genérico de solução injetável de moxidectina para tratamento de controle de parasitas em gado também foi aprovado em 2023 (CENTER, 2023), com a *Bayer Healthcare Inc.* possuindo o registro do *Cydectin®* desde 2011 (FDA REPORT, 2023).

Há algumas hipóteses para a demora do lançamento no mercado dos genéricos citados, como a questão patentária de proteção da molécula, combinação da molécula com algum excipiente (p. ex.: Ciclodextrina) para obtenção de efeito técnico como aumento da estabilidade em soluções aquosas e a proteção da formulação completa. Ademais, há questões de *market share* que representam a porção de mercado de uma determinada empresa, com isso é possível que os produtos não fossem viáveis comercialmente para as companhias veterinárias citadas.

O comportamento regulatório do FDA é mais robusto quando comparado ao Mapa, contudo ainda há atrasos tecnológicos nos produtos para a saúde animal, como a aprovação de genéricos em 1988 mas com a abertura de mercado para determinados fármacos apenas em 2023. Conforme foi discutido anteriormente, há algumas hipóteses para essa postura, porém é importante ressaltar que mesmo com a alta rentabilidade do mercado veterinário, as indústrias não investem em produtos potencialmente lucrativos, como a divisão de genéricos, isso demonstra que ainda há uma extensa área a ser explorada.

Os estudos de perfis de dissolução são técnicas amplamente conclusivas sobre a condição de liberação do fármaco *in vitro*, sendo cruciais no desenvolvimento de genéricos. A ausência desses produtos no mercado nacional, revela que a dissolução não está sendo explorada como um potencial aliado no desenvolvimento de produtos.

5. CONCLUSÃO

A dissolução é um ensaio imprescindível no desenvolvimento de medicamentos veterinários, trazendo respaldo indireto acerca da biodisponibilidade desses produtos. Os estudos de bioequivalência são muito onerosos e investir em ensaios indiretos é uma oportunidade de viabilização de produtos farmacêuticos mais assertivos no mercado nacional. É uma oportunidade também no desenvolvimento de medicamentos genéricos, que são regularizados nacionalmente mas não difundidos no mercado, perdendo-se assim oportunidades de disponibilização de novos produtos em um mercado altamente rentável e competitivo.

Diante do exposto, é possível concluir que há um caminho técnico-regulatório longo a ser percorrido para que a dissolução seja efetivamente aplicada nos medicamentos veterinários. Há *déficits* regulatórios no que diz respeito à dissolução, uma vez que o Mapa não apresenta normas claras e detalhadas de como este deve ser realizado, abrindo espaço para interpretações distintas entre as empresas veterinárias. A agência regulatória deve ter uma legislação compatível à realidade do mercado veterinário nacional, entretanto a condição atual é uma legislação antiga e obsoleta. Cenário que deve ser revertido, para que os animais possam dispor de medicamentos seguros e eficazes.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMIDON, G. L.; LENNERNAS, H.; SHAH, V. P. e CRISON, J. P. A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: The correlation on in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n.3, p. 413-420, 1995. Acesso em: 18 de ago. 2023.

ANTECH. Dissolution Tester DIS 600i. 2023. Disponível em:<<https://antech.ie/dissolution-tester-6000/>>. Acesso em: 23 de ago. 2023.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 6. ed. Brasília. 2019. v. 1. Disponível em:<<http://portal.anvisa.gov.br>> Acesso em: 05 de jun. 2023.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Dissolução Aplicável a Medicamentos Genéricos, Novos e Similares. Guia nº 14/2018 - versão 2. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília. 2021. Acesso em: 22 de ago. 2023.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017 - Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com

princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 29 de janeiro de 2018. Acesso em: 07 de ago. 2023.

APLEY, M.; CRIST, B.; GONZALEZ, M.; HUNTER, R. P.; MARTINEZ, M. N.; MODRIC, S.; PAPICH, M. G.; PARR, A. F.; RIVIERE, J. E.; MARQUES, M. RC. **Solubility Criteria for Veterinary Drugs - Workshop Report.** US Pharmacopeia. v. 39. n. 4. 2013. Acesso em: 02 de set. 2023.

AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Delineamento de Formas Farmacêuticas.** 4. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2016. Acesso em: 02 de set. 2023.

BRASIL. Decreto-Lei N° 467, de 13 de Fevereiro de 1969. Dispõe sobre a fiscalização de produtos de uso veterinário, dos estabelecimentos que os fabriquem e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil.** Brasília. 1969. Acesso em: 02 de set. 2023.

BRASIL. Decreto N° 5.053, de 22 de abril de 2004. Aprova o Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário e dos Estabelecimentos que os Fabriquem ou Comerciem, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil.** Brasília. 2004. Acesso em: 02 de set. 2023.

BRASIL. Decreto N° 8.448, de 6 de maio de 2015. Altera o Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário e dos Estabelecimentos que os Fabriquem ou Comerciem, aprovado pelo Decreto N° 5.053, de 22 de abril de 2004. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil.** Brasília. 2015. Acesso em: 02 de set. 2023.

BRASIL. Lei N° 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil.** Brasília. 1999. Acesso em: 02 de set. 2023.

BRASIL. Lei N° 12.689, de 19 de julho de 2012. Altera o Decreto-Lei N° 467, de 13 de fevereiro de 1969, para estabelecer o medicamento genérico de uso veterinário; e dispõe sobre o registro, a aquisição pelo poder público, a prescrição, a fabricação, o regime econômico-fiscal, a distribuição e a dispensação de medicamentos genéricos de uso veterinário, bem como a promoção de programas

de desenvolvimento técnico-científico e de incentivo à cooperação técnica para aferição da qualidade e da eficácia de produtos farmacêuticos de uso veterinário. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil.** Brasília. 2012. Acesso em: 04 de set. 2023.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Guia de validação e controle de qualidade analítica : fármacos em produtos para alimentação e medicamentos veterinários. Secretaria de Defesa Agropecuária. Brasília. 2011. 72p. Acesso em: 04 de set. 2023.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa Nº 23, de 22 de Dezembro de 2016. Estabelecer os critérios e procedimentos necessários para as alterações de registro de produto de uso veterinário de natureza farmacêutica e biológica. Secretaria de Defesa Agropecuária. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil.** Brasília. 2016.

BRASIL. 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] República Federativa do Brasil.** Brasília. 2010. Acesso em: 04 de set. 2023.

BRUM, T. F.; LAPORTA, L. V.; JÚNIOR, F. R. P.; GONÇALVES, C. A.; SANTOS, M. R. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada.** v. 33. n. 3. p. 373-378. 2012. Acesso em: 27 de ago. 2023.

CARCIOFI, A. **Fisiologia Digestiva de cães e gatos - Introdução. Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.** Universidade Estadual Paulista. 2017. Apresentação de aula. Disponível em:<<https://www.fcav.unesp.br/Home/departamentos/clinicav/AULUSCAVALIERICARCIOFI/fisiologia-digestiva-caes-e-gatos-2017-resumido.pdf>> Acesso em: 13 de jul. 2023.

CENTER. **FDA Approves First Generic Cyclosporine Oral Solution for Use in Cats.** U.S. Food and Drug Administration. 2023. Disponível em:<<https://www.fda.gov/animal-veterinary/cvm-updates/fda-approves-first-generic-cyclosporine-oral-solution-cats-treatment-allergic-dermatitis>> Acesso em: 17 de jul. 2023.

CENTER. **FDA Approves First Generic Moxidectin Injectable for Use in Cattle.** U.S. Food and Drug Administration. 2023. Disponível em:

<<https://www.fda.gov/animal-veterinary/cvm-updates/fda-approves-first-generic-moxidectin-injectatable-solution-treatment-and-control-parasites-cattle>> Acesso em: 17 de jul. 2023.

CONSELHO REGIONAL DE QUÍMICA. CRQ. **Estratégias para otimizar a dissolução de formas farmacêuticas sólidas orais.** Disponível em:<https://www.crq4.org.br/sms/files/file/apostila_dissolucao_30072011_site.pdf> Acesso em: 19 de jul. 2023.

CHORILLI, M.; SOUZA, A.A.; CORRÊA, F.; SALGADO, H. R. N. Estudo de perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada.** v. 1, n. 31, p. 69-73. 2010. Acesso em: 08 de set. 2023.

D'ARCY, D. M., LIU, B.; BRADLEY, G.; HEALY, A. M., OWEN, I. Corrigan. Hydrodynamic and Species Transfer Simulations in the USP 4 Dissolution Apparatus: Considerations for Dissolution in a Low Velocity Pulsing Flow. **Pharmaceutical Research.** v. 27. p. 246–258. 2010. Acesso em: 04 de set. de 2023.

ETHIK. Incubadora Shaker para Ensaio de Solubilidade. 2023. Disponível em:<<https://www.ethik.com.br/produto/incubadora-shaker-para-ensaio-de-solubilidade/>> Acesso em: 29 de ago. 2023.

FDA REPORT. Cyclavance - Cyclosporine oral solution solution. 2023. Disponível em:<<https://fda.report/DailyMed/8f80a779-0914-4fc5-8768-4393af34353a>> Acesso em: 27 de ago. de 2023.

FDA REPORT. Cydectin - Moxidectin injection, solution. 2023. Disponível em:<<https://fda.report/DailyMed/933980d5-8495-4ff3-b543-349b5994626f>> Acesso em: 27 de ago. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C Act). 2018. Disponível em:<<https://www.fda.gov/regulatory-information/laws-enforced-fda/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act>> Acesso em: 27 de ago. 2023.

FDA. Food and Drug Administration. Generic Animal Drug and Patent Term Restoration Act. 2023. Disponível em:<<https://www.fda.gov/animal-veterinary/guidance-regulations/generic-animal-drug-and-patent-term-restoration-act-gadptra>> Acesso em: 04 de set. 2023.

FDA. Guidance for Industry: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system. Rockville: 2000. 13p. Disponível em:<<https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/UCM070246.pdf>> Acesso em: 25 de ago. 2023.

FORESTI, G. R.; BECKER, N.; SILVA, A.S.; ALMEIDA, W. R. R.; MALESUIK, M. D.; HASS, S. E.; SILVA; F. E. B. An Alternative Method for the Dissolution of Enrofloxacin Tablets. **Dissolution Technologies**. 2015. Acesso em: 19 de jul. 2023.

FOTAKI, N. Flow-Through Cell Apparatus (USP Apparatus 4): Operation and Features. **Dissolution Technologies**, v. 18, n. 4, p. 46–49, 2011. Acesso em: 03 de set. 2023.

GETTY, R. **Sisson & Grossman: Anatomia dos Animais Domésticos**. 5. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara. p. 1145-1463. 1986. Acesso em: 13 de jul. 2023.

HANSON, W. A. **Handbook of Dissolution Testing**. 2. ed. Oregon: Aster Publishing Corporation, 159 p. 1991. Acesso em: 05 de jun. 2023.

KHAN, K.A. The concept of dissolution efficiency. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, Londres. v. 28, p. 48-49. 1975. Acesso em: 08 de jun. 2023.

KLEIN, B. G. **Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária**. 6. ed.. Virgínia: GEN Guanabara. p. 735-736. 2021. Acesso em: 13 de jul. 2023.

KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H. **Anatomia dos Animais Domésticos**. 7. ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 2021. Acesso em: 13 de jul. 2023.

LEMOS, H. **Uso de meios de dissolução biorrelevantes como método preditivo de biodisponibilidade oral**. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz. p. 2. 2019. Acesso em: 27 de set. 2023.

MAPA. Painéis de Indicadores de Produtos Farmacêuticos. Produtos veterinários farmacêuticos registrados no Brasil. 2023. Disponível em:<<https://mapa-indicadores.agricultura.gov.br/publico/single/?appid=a3e9ce67-d63b-43ff-a295-20123996ead7&sheet=4c2ec12f-be27-47f2-8136-e2fd18cbb54a&lang=pt-BR&opt=ctxmenu&select=clearall>>. Acesso em: 03 de set. 2023.

LAVANDEIRA, F. M. F. **Ensaios toxicológicos pré-clínicos na avaliação da segurança de novos fármacos**. 2014 p. 10. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa. Disponível em:<https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4505/1/PPG_21439.pdf>. Acesso em: 26 de ago. 2023.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica**. Dissertação (Mestrado em Fármaco e Medicamentos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003. Disponível em:<<https://teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-19012004-204832/pt-br.php>>. Acesso em: 17 de ago. 2023.

MARQUES, M. R.C. Dissolução de Medicamentos. In: STORPIRTIS, Sílvia; GONÇALVES, José Eduardo; CHIANN, Chang; GAI, María Nella. **Biofarmacotécnica**. 1. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara. p. 96-108. 2009. Acesso em: 11 de set. 2023. Acesso em: 05 de jul. 2023.

MARTINEZ, M. N.; PAPICH, M. G.; RIVIERE, J. E. Veterinary Application of In Vitro Dissolution Data and the Biopharmaceutics Classification System. United States Pharmacopeia - USP. 2013. Disponível em:<https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/chemical-medicines/pf30-6_vet_in_vitro.pdf>. Acesso em: 09 de ago. 2023.

MATTA, V.; BATISTUZZO, J. **Helou, Cimino e Daffre: Farmacotécnica**. 2 ed. Rio de Janeiro: Editora Atheneu. p. 17-23. 2021. Acesso em: 09 de ago. 2023.

MORDOR. Veterinary Medicine Market Size & Share Analysis - Growth Trends & Forecasts (2023 - 2028). Mordor Intelligence. 2023. Disponível

em:<<https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/veterinary-medicine-market>> Acesso em: 26 de ago. 2023.

NART, V. Desenvolvimento e avaliação de sistemas multiparticulados na forma de mini comprimidos de liberação prolongada visando a administração simultânea dos fármacos captopril e cloridrato de metformina. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós Graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina. p. 35-39. 2015. Acesso em: 15 de set. 2023.

OLIVEIRA, C. L. Teste de Dissolução: Conceitos, Aplicações e Relevância no Desenvolvimento e Controle de Qualidade de Medicamentos. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) - Instituto Adolfo Lutz. São Paulo. p. 17. 2019. Acesso em: 11 de set. 2023. Acesso em: 15 de set. 2023.

PEZZINI, B. R.; ISSA, M. G.; DUQUE, M. D.; FERRAZ, H. G. Applications of USP apparatus 3 in assessing the in vitro release of solid oral dosage forms. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 51, n. 2, p. 265–272, 2015. Acesso em: 15 de set. 2023.

PIANETTI, G. A.; CÉSAR, I. C.; NOGUEIRA, F. H. A. Equivalência Farmacêutica de Medicamentos. In: STORPIRTIS, Sílvia; GONÇALVES, José Eduardo; CHIANN, Chang; GAI, María Nella. Biofarmacotécnica. 1^a edição. Rio de Janeiro: Guanabara, 2009. p. 109-114. Acesso em: 16 de set. 2023.

PRABU, S. L.; SURIYAPRAKASH, T. N. K.; THIYAGARAJAN, S.; AMRITHA, M.; MANIBHARATHI, M.; PRIYADHARSINI, N. Design and Evaluation of Matrix Diffusion Controlled Transdermal Patches of Dexibuprofen. **The Journal of Applied Research**. v. 12. n. 1. 2012. Acesso em: 18 de set. 2023.

RIBEIRO, W.; ZAPPI, E. A.; MORAES, M. E.; BEZERRA, F.A., LERNER, F. E.; DE NUCCI, G . Comparative bioavailability of two fluconazole capsule formulations in healthy volunteers,. **Arzneimittel- Forschung Drug Research**. v. 50. n. 11. p. 1028-1032. 2000. Acesso em: 27 de set. 2023. Acesso em: 03 de out. 2023.

ROCHA, N. C. Digestão dos Animais Domésticos. Apostila de Fisiologia Veterinária II. Apostila de Fisiologia Veterinária II. Universidade Federal Fluminense. p. 03. 2012. Acesso em: 11 de set. 2023.

ROSA, T. C. C. **Dissolução intrínseca de hidroclorotiazida de diferentes granulometrias e sua relação com a dissolução do ativo em comprimidos.** 81f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2005. Acesso em: 23 de ago. 2023.

ROSA, M. F.; VILHENA, R. O. Dissolução Intrínseca: Conceito e Aplicações na Indústria Farmacêutica. **Revista Eletrônica de Farmácia.** v. 9. p. 49-61. 2012. Acesso em: 22 de jul. 2023.

SANTOS, J.; CORDEIRO, G. A.; NAGATA, N.; PERALTA-ZAMORA, P. Avaliação do Perfil de Dissolução de Medicamentos utilizando-se Espectroscopia Eletrônica Multivariada. **Química Nova.** v. 34. n. 9. p. 1575-1581. 2011. Acesso em: 18 de ago. 2023.

SINDAN. Mercado Brasileiro de Saúde de Animais de Companhia: Anuário Comac 2022 - Síntese de Indicadores. 2022. Disponível em: <<https://sindan.org.br/wp-content/uploads/2023/05/Comac-Anuario-2022-vf.pdf>> Acesso em: 11 de set. 2023.

STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J. E. **Sistema de Classificação Biofarmacêutica - Estudos de Solubilidade/Permeabilidade e Bioisenções.** Apresentação de PowerPoint. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo. 2013. Disponível em:<https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/88346/mod_resource/content/1/SCB%20Permeabilidade%202013.pdf> Acesso em: 15 de set. 2023.

XU C.; ZOU, M., WANG, Y.; LIU, Y.; YAN, J.; WU, Y.; CHENG, G. Discriminatory dissolution method for quality control measurements of carbamazepine immediate release tablets based on in vitro-in vivo investigations. **Drug Dev Ind Pharm.** v. 38. n. 6. p. 679-688. 2012. Acesso em: 23 de set. 2023.

YOSHIDA, H.; TERUYA, K.; ABE, Y.; FURUISHI, T.; FUKUZAWA, K.; YONEMOCHI, E.; IZUTSU, K. Altered Media Flow and Tablet Position as Factors of How Air Bubbles Affect Dissolution of Disintegrating and Non-disintegratin Tablets using a USP 4 Flow-Through Cell Apparatus. **American Association of Pharmaceutical Scientistis.** 2021. Acesso em: 03 de out. 2023.

YU, L. X.; WANG, J. T. ; HUSSAIN, A. S. Evaluation of USP apparatus 3 for dissolution testing of immediate-release products. **AAPS PharmSci**, v. 4, n. 1, 2002. Acesso em: 11 de set. 2023.



Amanda Roberta Paiva Silva

18/10/2023



Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz

18/10/2023