



Universidade Federal de Ouro Preto
Escola de Farmácia
Departamento de Farmácia



**PARÂMETROS PARA SUBSIDIAR A DECISÃO SEGURA SOBRE
A BIOISENÇÃO DE NOVOS MEDICAMENTOS: REVISÃO
NARRATIVA**

Marília Pinheiro Braga

Ouro Preto
2019

Marília Pinheiro Braga

**PARÂMETROS PARA SUBSIDIAR A DECISÃO SEGURA SOBRE
A BIOISENÇÃO DE NOVOS MEDICAMENTOS: REVISÃO
NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal de Ouro Preto como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Jacqueline de Souza.

Coorientadora: MSc. Débora dos Santos da Silva.

Ouro Preto

2019

B794p

Braga, Marília Pinheiro.

Parâmetros para subsidiar a decisão segura sobre a bioisenção de novos medicamentos [manuscrito]: revisão narrativa / Marília Pinheiro Braga. - 2019.

52f.: il.: tabs.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Jacqueline de Souza.

Coorientadora: Prof^ª. MSc^ª. Débora Silva.

Monografia (Graduação). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Departamento de Farmácia.

1. Sistema de classificação biofarmacêutica. 2. Medicamentos-
Acessibilidade. I. Souza, Jacqueline de. II. Silva, Débora. III. Universidade
Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU: 615.1|



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP
Escola de Farmácia



ATA DA SESSÃO DE DEFESA DA 472ª MONOGRAFIA DO CURSO DE FARMÁCIA DA ESCOLA DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO. Aos 09 dias do mês de dezembro de dois mil e dezenove, segunda-feira, realizou-se, a partir das 11 horas, no Auditório da Escola de Farmácia, no Campus Morro do Cruzeiro, a sessão de defesa de monografia do candidato ao grau de Farmacêutico Generalista, **Marília Pinheiro Braga**, matrícula **14.2.2201**, intitulada **“Parâmetros para subsidiar a decisão segura sobre a bioislação de novos medicamentos: revisão narrativa”**. A banca examinadora foi constituída pela Profa. Dra. Neila Márcia Silva Barcellos (DEFAR/UFOP), pela doutoranda Débora Priscila de Campos (UFOP) e pela orientadora Profa. Dra. Jacqueline de Souza (DEFAR/UFOP). De acordo com o regulamento do Curso, o orientador, presidente da banca, abriu a sessão, passando a palavra ao candidato, que fez a exposição do seu trabalho. Em seguida, foi realizada a arguição pelos examinadores na ordem registrada acima, com a respectiva defesa do candidato. Finda a arguição, a Banca Examinadora se reuniu, sem a presença da candidata e do público, tendo deliberado pela sua Aprrovação, com a NOTA 9,0. Comunicou-se ao candidato que essa nota somente será liberada para a PROGRAD, após a entrega do exemplar definitivo de acordo com as normas estabelecidas pelo Sistema de Bibliotecas e Informação (Sisbin), com as devidas correções sugeridas pela banca e com o aval escrito do orientador. Nada mais havendo para constar, a presente ata foi lavrada e após a leitura pública seguirá assinada pelos membros da banca examinadora e pela presidente do colegiado. Ouro Preto, 09 de dezembro de 2019.

Profa. Dra. Jacqueline de Souza

Msc. Débora Priscila de Campos

Profa. Dra. Neila Márcia Silva Barcellos

Profa. Dra. Glenda Nicioli da Silva
Presidente do Colegiado de Farmácia

Dedico esse trabalho aos meus pais, Ailton e Dina e as minhas irmãs, Natália e Andressa, pelo apoio do início ao fim, por serem alicerce e força para que esse sonho se tornasse realidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço e dedico essa conquista aos meus pais Ailton e Dina por me manterem firme nessa caminhada e mais do que isso por serem exemplo, amor e não medirem esforços para realizar meus sonhos. Eu não conseguiria sem vocês.

As minhas irmãs, Andressa e Natália por todo carinho e por fazerem cada volta para casa especial. Eu amo muito vocês!

Aos familiares que mesmo longe se fizeram presentes em especial meus padrinhos, Josi e Gildo pelo carinho imensurável e ao vô Braga (*in memoriam*) por me ensinar o real significado da palavra alegria!

As amigas, Maria Laura, Ana Luíza e Renata por cada momento compartilhado, vocês fizeram com que tudo fosse mais leve.

As amigas do 102, Fran, Gi e Confusa por dividirem os momentos de alegria e desespero nessa nova etapa.

Ao Matheus, por todo amor, paciência e companheirismo ao longo desses anos. Sou grata por ter você ao meu lado!

A minha amada Peça Rara por ser lar e segunda família. Obrigada pelo apoio, torcida e amizades.

A UFOP, PET Farmácia e LCQ em especial, Jacqueline e Débora não só pela valiosa orientação, mas por todo o aprendizado que me proporcionaram.

RESUMO

Visando estimular a concorrência de mercado e garantir o acesso da população a medicamentos seguros e eficazes, a Política de Medicamentos Genéricos trouxe consigo diversos procedimentos que têm como finalidade garantir a intercambialidade em relação ao medicamento referência, reprodutibilidade dos lotes, qualidade farmacêutica, segurança e eficácia. Mediante a evolução regulatória, destacou-se a possibilidade de registrar um novo medicamento por meio da bioisenção utilizando o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), que visa substituir os estudos de biodisponibilidade relativa ou bioequivalência *in vivo* por estudos confiáveis e que sejam correlacionáveis com estes, empregando modelos *in vitro* para fins de registro. O SCB baseia-se na solubilidade e permeabilidade dos fármacos e tem sido utilizado como uma ferramenta capaz de prever a biodisponibilidade dos fármacos de interesse e ajudar na decisão segura de bioisenção.

Atualmente, a Federação Internacional Farmacêutica tem analisado dados relevantes disponíveis na literatura para compor monografias que subsidiam a avaliação e o risco associado a bioisenção de novos medicamentos empregando os critérios do SCB.

O presente trabalho visa compilar as informações contidas nas resoluções sobre o tema publicadas pelas Agências: brasileira (Anvisa), americana (FDA), europeia (EMA) e pela Organização Mundial de Saúde (OMS) listando os requisitos que os fármacos e as formas farmacêuticas devem atender para que sejam passíveis de serem bioisentos. Em decorrência da importância dos documentos e monografias publicados pela FIP sobre o tema, neste trabalho foi descrito o método empregado e avaliadas as últimas 11 monografias publicadas. Com base nessa proposta, foram confeccionadas tabelas com dados de solubilidade, permeabilidade, dissolução entre outros dados relevantes contidos nas monografias FIP para discussão sobre a possibilidade de bioisenção dos fármacos ácido fólico, amoxicilina, cloridrato de proguanil, fluconazol, fosfato de codeína, fumarato de bisoprolol, levetiracetam, maleato de enalapril, nifedipino, piroxicam e ribavarina. Diante da avaliação desses dados, 8 destes fármacos receberam indicativo de bioisenção, sendo eles amoxicilina 850 mg (classe I), cloridrato de proguanil (classe III), fluconazol (classe I), fosfato de codeína (classe I), fumarato de bisoprolol (classe I), levetiracetam (classe I), maleato de enalapril (classe III) e piroxicam (classe II). Verificou-se a necessidade de complementação das informações dos dados na literatura por meio de experimentos que subsidiem a bioisenção. Em alguns casos, mesmo que indicados a bioisenção, os estudos não foram conclusivos, demonstrando a importância do investimento na pesquisa e também na harmonização dos requisitos para isenção dos estudos de BE/BDR a fim de subsidiar a decisão segura sobre a bioisenção de novos fármacos por meio deste sistema.

Palavras-chave: Biodisponibilidade, bioequivalência, bioisenção, Sistema de Classificação Biofarmacêutica.

ABSTRACT

Aiming to stimulate market competition and ensure the population access to safety and effective medicines, the Generic Medicines Policy brings several procedures aimed at ensuring interchangeability with reference medicine, batch reproducibility, pharmaceutical quality, safety and efficacy. Upon regulatory evolution, it was highlighted the possibility of registering a new drug through the bioavailability using the Pharmaceutics Classification System, which aims to replace the relative bioavailability or *in vivo* equivalence studies with reliable studies that are correlated with them, employing models *in vitro* for registration purposes. BCS is based on drug solubility and permeability and has been used as a tool capable of predicting the bioavailability of drugs of interest and assisting in the safe decision of bioavailability. Currently, the International Pharmaceutical Federation has been reviewing relevant data available in the literature for monographs that support the evaluation and the risk associated with biowaiver of new drugs using SCB criteria. This work aims to compile the information contained in the resolutions published on this topic by the Agencies: Brazilian (Anvisa), American (FDA), European (EMA) and World Health Organization (WHO), listing the requirements that drugs and pharmaceutical forms must meet to be likely to be biowaiver. Due to the importance of the documents and monographs published by the FIP about this subject, this work described the method used and the last 11 published monographs were evaluated. Based on this proposal, tables were prepared with data on solubility, permeability, dissolution and other relevant data contained in the FIP monographs for discussion of the possibility of biowaiver of drugs folic acid, amoxicillin, proguanil hydrochloride, fluconazole, codeine phosphate, fumarate, bisoprolol, levetiracetam, enalapril maleate, nifedipine, piroxicam and ribavirin. Upon evaluation of these data, 8 of these drugs were indicative of biowaiver, being them amoxicillin 850 mg (class I), proguanil hydrochloride (class III), fluconazole (class I), codeine phosphate (class I), bisoprolol fumarate (class I), levetiracetam (class I), enalapril maleate (class III) and piroxicam (class II). It was verified the necessity of complementing the data information in the literature through experiments that subsidize the biowaiver. In some cases, even if biowaiver is indicated, studies have not been conclusive, demonstrating the importance of research investment and also in harmonizing the requirements for waiver from BE / BDR studies in order to support the safe decision on biowaiver of new drugs through this system.

Keywords: Bioavailability, bioequivalence, bioavailability, biowaiver, biopharmaceutics classification system.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Condições indicadas pelas agências regulatórias para realização do estudo de solubilidade para classificação de fármacos segundo SCB	23
Tabela 2. Apresentação dos critérios e dos parâmetros para realização do estudo de dissolução para classificação segundo o SCB	26
Tabela 3. Resumo das características que subsidiaram a decisão sobre bioequivalência de Fármacos classe I	30
Tabela 4. Resumo das características que subsidiaram a decisão sobre bioequivalência de Fármacos classe II	31
Tabela 5. Resumo das características que subsidiaram a decisão sobre bioequivalência de Fármacos classe III e IV	32

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	9
2.	Objetivos.....	11
2.1.	Objetivo geral.....	11
2.2.	Objetivos específicos.....	11
3.	REVISÃO DA LITERATURA.....	12
3.1.	Equivalência farmacêutica.....	12
3.2.	Equivalência terapêutica.....	12
3.3.	Biodisponibilidade.....	13
3.4.	Bioequivalência.....	14
3.5.	Medicamento referência.....	14
3.6.	Medicamento genérico.....	15
3.7.	Medicamento similar.....	15
3.8.	Bioisenção.....	16
3.9.	Formas de bioisenção.....	16
4.	MÉTODOS.....	19
4.1.	Requisitos para bioisenção de acordo com as principais agências reguladoras.....	19
4.2.	Requisitos para bioisenção de acordo com o SCB.....	19
4.3.	Avaliação das monografias FIP.....	19
5.	RESULTADOS.....	20
5.1.	Comparação entre os conceitos e requisitos para bioisenção de acordo com a ANVISA, FDA, EMA E OMS.....	20
5.2.	Avaliação da possibilidade de bioisenção de acordo com os requisitos do SCB e formas de avaliação pela FIP.....	26
5.3.	Avaliação da possibilidade de bioisenção pela FIP.....	28
6.	DISCUSSÃO.....	33
6.1.	Fármacos classe I.....	33
6.2.	Fármacos classe II.....	38
6.3.	Fármacos classe III / IV.....	41
7.	CONCLUSÃO.....	45
	REFERÊNCIAS.....	47

1. INTRODUÇÃO

A evolução dos assuntos regulatórios referentes a Política Nacional de Medicamentos Genéricos, ficou em evidência a partir da criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro 1999. A Anvisa tem como função promover a proteção da saúde por meio do controle sanitário da produção de medicamentos e do consumo de produtos e serviços relacionados a saúde, atuando inclusive no controle dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados (BRASIL, 1999a).

Visando garantir o acesso da população a medicamentos seguros, eficazes e de baixo custo, a Política de Medicamentos Genéricos foi estabelecida pela Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. As determinações dessa legislação envolvem diversas condutas que têm como finalidade garantir a reprodutibilidade dos lotes, qualidade farmacêutica, segurança e eficácia clínica dos medicamentos genéricos. Por meio dessas medidas, surgiu a necessidade de aprimoramento na fabricação, revisando e aplicando conceitos como as boas práticas de fabricação (BPF), equivalência farmacêutica, biodisponibilidade (BD) e bioequivalência (BE) (CURTIVO *et al.*, 2007; BEDOR, 2014).

Com a ampliação da oferta de medicamentos, destacou-se a possibilidade de registrar um genérico por meio da bioisenção, ou seja, sem a exigência de realizar os estudos de BDR ou BE, regulamentada pela RE nº 481 de 19 de março de 2002 que tornou público o “Guia para Isenção e substituição de estudos bioequivalência” (BRASIL, 2002a).

Diante da necessidade de regulação do mercado farmacêutico brasileiro tanto para os medicamentos que já estavam em comercialização, quanto para os que viessem a ser registrados na ANVISA, foram publicadas as resoluções que regulamentam os registros dos medicamentos genéricos citada anteriormente e a RDC Nº 134, de 29 de maio de 2003 para os medicamentos similares (BRASIL, 2003a).

Desde a implantação da Lei nº 9.787 de 1999 até 2014, todos os medicamentos existentes precisaram se adequar aos estudos de BE (para os genéricos) ou ao estudo de BDR (para os similares) (BRASIL, 1999b).

Nesse contexto, a bioisenção visa substituir os estudos de BDR ou BE *in vivo* por estudos confiáveis e que sejam correlacionáveis com estes,

empregando modelos *in vitro* para fins de registro dos medicamentos genéricos (ARAÚJO *et al.*, 2010).

Atualmente, a Federação Internacional de Farmacêuticos (FIP), tem analisado dados relevantes disponíveis na literatura para avaliar o risco associado para bioisenção de novos medicamentos empregando os critérios do SCB para determinados fármacos. Para indicar quais fármacos deveriam ser estudados, inicialmente a FIP tomou como ponto de partida aqueles que estão na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde (OMS), com objetivo de ajudar países em desenvolvimento a facilitar a aprovação de medicamentos genéricos (DAHAN *et al.*, 2009a; STORPIRTIS *et al.*, 2015).

As informações coletadas referentes aos dados farmacocinéticos e físico-químicos como solubilidade em equilíbrio, permeabilidade intestinal, dissolução, BD, BE, índice terapêutico, problemas relacionados aos excipientes, entre outros são associadas a outros parâmetros e discutidas originando monografias. Estas contêm uma revisão crítica do tema e são publicadas no *Journal of Pharmaceutical Sciences*, que é um periódico de ampla circulação.

As monografias contêm informações que definem o risco inerente a decisão de bioisentar um novo medicamento em termos de saúde pública e riscos individuais ao paciente (DAHAN *et al.*, 2009a; STORPIRTIS *et al.*, 2015).

Diante disso, o registro de novos genéricos e similares pode ocorrer por meio da bioisenção. Neste caso, os estudos *in vitro* tornam-se fundamentais para minimizar o emprego de voluntários humanos sadios para os estudos de BE, diminuem o tempo de pesquisa/desenvolvimento para o registro de um novo medicamento genérico e contribuem para ampliar a gama de opções medicamentosas (STORPIRTIS *et al.*, 2015).

Assim, o presente trabalho visa compilar informações sobre o conceito de bioisenção e quais os requisitos que os fármacos e as formas farmacêuticas devem atender para gerar novos medicamentos bioisentos. O material elaborado se tornará uma fonte de consulta rápida, atualizada e respaldada em resoluções, adequada ao uso por graduandos e profissionais farmacêuticos.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Produzir uma revisão narrativa afim de discutir os requisitos e formas de avaliação para bioisentar medicamentos de acordo com o SCB.

2.2. Objetivos específicos

- Realizar levantamento de dados sobre o tema abordado por diferentes agências reguladoras;
- Listar os requisitos para bioisenção de acordo com o SCB e analisar as formas para avaliação definidas pela FIP;
- Avaliar monografias FIP, descrever e discutir quais as situações onde é possível aplicar a bioisenção segundo o SCB para novos medicamentos.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Equivalência farmacêutica

Por definição, são medicamentos que possuem mesma forma farmacêutica, via de administração e 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 (BRASIL, 2019; STORPIRTIS *et al.*, 2015).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª edição, a equivalência farmacêutica corresponde à comprovação de que dois medicamentos são equivalentes em relação aos resultados dos testes *in vitro*. Têm como finalidade avaliar a qualidade dos medicamentos por meio de uma análise comparativa entre os medicamentos teste e referência (BRASIL, 2019).

Os testes devem ser realizados em paralelo para o medicamento referência e para o produto candidato a genérico, a análise baseia-se nos requisitos preconizados na monografia farmacopeica.

Ambos 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 (BRASIL, 2019).

3.2. Equivalência terapêutica

Assume-se que dois medicamentos equivalentes terapêuticos apresentarão a mesma eficácia clínica e o mesmo perfil de segurança ao serem administrados, bem como o mesmo potencial para causar efeitos adversos. Isso possibilita a intercambialidade entre o medicamento referência e o genérico, também conhecido como substituição genérica no ato da dispensação (BRASIL, 2019).

Dessa forma, medicamentos que possuem equivalência terapêutica e demonstram equivalência farmacêutica entre si, diante da administração de uma mesma dose molar e sua eficácia e segurança são essencialmente os mesmos, o que pode ser avaliado pelos estudos de BE apropriados, ensaios farmacodinâmicos clínicos ou estudos *in vitro* (STORPIRTIS *et al.*, 2015).

3.3. Biodisponibilidade

De acordo com a ANVISA, a BD indica a velocidade e a extensão de absorção de um fármaco a partir de uma forma de dosagem, calculada por meio de sua curva de concentração na circulação sistêmica em função do tempo ou sua excreção na urina (BRASIL, 1999b; STORPIRTIS *et al.*, 2015).

Para a avaliação da BD os principais parâmetros farmacocinéticos utilizados são: concentração plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$); tempo para alcançar a $C_{m\acute{a}x}$ ($T_{m\acute{a}x}$); área sob a curva de concentração sanguínea ou plasmática em função do tempo (ASC_{0-t}). Essas medidas são obtidas diretamente das curvas de concentração sanguínea *versus* tempo, construídas no estudo (BRASIL, 2002).

A partir da primeira publicação envolvendo o conceito de disponibilidade biológica em 1945, iniciaram-se os estudos de BD. O desenvolvimento de técnicas analíticas e métodos sensíveis permitiram a quantificação de fármacos e metabólitos na urina e plasma, viabilizando a determinação da BD (BRASIL, 2002).

A avaliação e comparação da BD de um fármaco a partir de diferentes formulações é denominada como estudo de BE. Os estudos de BD e BE foram estabelecidos na rotina brasileira por meio da legislação que regulamentou os medicamentos genéricos no país em 1999 (BRASIL, 2002).

Para a Agência Federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (Food and Drugs Administration - FDA), a BD é medida por meio da velocidade e extensão pelas quais um fármaco é absorvido e torna-se disponível no local de ação (UNITED STATES, 2001).

Quanto a Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency -EMA), compreende como sendo a extensão e a velocidade na qual um fármaco ou porção ativa é absorvida a partir de uma forma farmacêutica e torna-se disponível na circulação (EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS, 2001).

Já para a OMS, a velocidade e extensão da disponibilidade de um princípio ativo a partir de uma forma farmacêutica determinada pela sua curva de concentração-tempo na circulação sistêmica ou por sua excreção na urina (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1996).

3.4. Bioequivalência

De acordo com a ANVISA, a BE baseia-se na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos que apresentam-se sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s). Dessa forma, medicamentos administrados pela mesma via extra vascular, podem ter BE avaliada pela comparação de parâmetros farmacocinéticos relacionados à BD, quantidade absorvida e à velocidade do processo de absorção (BRASIL, 2002).

Os estudos de BE garantem o desempenho terapêutico de medicamentos que passaram por modificações durante sua fabricação, além da comprovação de eficácia de medicamentos como os genéricos (TAKAGI *et al.*, 2006). Dessa forma eles são elaborados a fim de comparar a performance *in vivo* de um medicamento teste em relação a um medicamento referência (EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS, 2001).

Para o FDA, serão considerados bioequivalentes os medicamentos que forem equivalentes farmacêuticos cuja velocidade e extensão de absorção não apresentem diferenças significativas quando administrados na mesma dose molar da fração ativa sob condições experimentais similares, dose única ou dose múltipla (UNITED STATES, 2001).

Segundo a EMA e a OMS, dois medicamentos que apresentem equivalência farmacêutica e biodisponibilidade similares após a administração da mesma dose molar de forma que os efeitos esperados sejam essencialmente os mesmos, serão considerados bioequivalentes (EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS, 2001; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1996).

3.5. Medicamento referência

É normalmente um produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no Brasil, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto à ANVISA no momento do registro (BRASIL, 2012; STORPIRTIS *et al.*, 2015).

De acordo com a legislação vigente que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial Lei nº 9.279, a patente pode vigorar durante o prazo de até vinte anos. Passado esse período, abrem-se caminhos para a produção de medicamentos genéricos e similares (BRASIL, 1996).

3.6. Medicamento genérico

Por definição, o medicamento genérico é similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável. Geralmente é produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade. Comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, é designado pela Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na sua ausência, pela Denominação Comum Internacional (DCI) (BRASIL, 1999b; STORPIRTS *et al.*, 2015).

Para a aprovação do registro, o candidato a genérico deve apresentar o mesmo fármaco, na mesma quantidade e forma farmacêutica do medicamento eleito como referência. Ou seja, este candidato deve ser um equivalente farmacêutico do medicamento referência. Além disso, devem cumprir com os requisitos dos estudos de BE (BRASIL, 1999b).

Com a aprovação da Lei 9.787 que estabelece o medicamento genérico, foram criadas as condições para a sua implantação. Desde as primeiras concessões de registro nos anos 2000 até 30/06/2017, 4.886 medicamentos genéricos foram registrados. Destes, 1.016 registros foram cancelados, restando 3.870 medicamentos genéricos com registros válidos (BRASIL, 1999b; ANVISA, 2017).

Ainda em 2017, dos 133 medicamentos genéricos registrados 12 foram inéditos, ou seja, o primeiro medicamento genérico registrado para determinada substância ativa ou associação, para determinada concentração ou para determinada forma farmacêutica (ANVISA, 2017).

3.7. Medicamento similar

É aquele que contém o mesmo(s) princípio(s) ativo(s), apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência

registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária. Podem diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos. Deve sempre ser identificado por nome comercial ou marca (BRASIL, 2019; STORPIRTIS *et al.*, 2015).

Os medicamentos similares podem ser considerados “cópias” do medicamento de referência assim como os genéricos. Para o registro de um similar é necessário a apresentação dos estudos de BDR e equivalência farmacêutica. A obrigatoriedade destes testes para medicamentos similares surgiu a partir de 2003 por meio da Resolução RDC nº 134/2003 (BRASIL, 2003a).

3.8. Bioisenção

O termo bioisenção é aplicado ao processo regulatório de aprovação de um medicamento por meio da isenção e/ou substituição dos estudos de BD ou BE *in vivo* (BRASIL, 2011).

Trata-se da aceitação dos ensaios utilizando métodos *in vitro* como uma medida confiável para a substituição dos estudos de BE *in vivo* (STORPIRTIS *et al.*, 2015; ARAÚJO *et al.*, 2010).

Isso se justifica em termos éticos pela redução dos ensaios para medicamentos empregando indivíduos saudáveis, diminuindo a exposição de destes, além de promover a redução do ônus referente ao volume de trabalho para avaliar os pedidos de registro que exigem estudos de BE (ARRUNÁTEGUI *et al.*, 2015).

Regulamentada pela RDC nº 37 de 03 de agosto de 2011, a bioisenção pode ocorrer em razão i) da forma farmacêutica; ii) para demais dosagens; iii) baseada no SCB.

3.9. Formas de bioisenção

3.9.1. Em razão da forma farmacêutica

De acordo com o Guia para isenção e substituição de estudos de BDR/BE, os estudos de BE podem ser dispensados para medicamentos

genéricos ou similares que estejam nas formas farmacêuticas de soluções aquosas e pós para reconstituição. Para isso, é necessário que contenham o mesmo fármaco na mesma concentração e excipientes que possuam a mesma função daqueles apresentados no medicamento referência (BRASIL, 2011).

A bioisenção em razão da forma farmacêutica pode ser aplicada também para: Gases; Medicamentos de aplicação tópica que não tenham efeito sistêmico; Soluções oleosas parenterais que contenham o mesmo fármaco na mesma concentração e o mesmo veículo oleoso em relação ao medicamento referência e também medicamentos de uso oral que contenham fármacos destinados a ação local no trato gastrointestinal descritos na Lista 3 da RDC 37 de agosto de 2011 (BRASIL, 2011).

3.9.2. Bioisenção para as demais dosagens

Existe a possibilidade de substituir estudos de BE *in vivo* pelos testes de BE utilizando métodos *in vitro* para medicamentos de liberação imediata e cápsulas de liberação modificada (acelerada ou retardada), que apresentem múltiplas dosagens, da mesma forma farmacêutica.

Para isto é necessário que os constituintes da formulação sejam iguais e em quantidades proporcionais em relação a formulação aprovada no estudo de BE ou BDR, possuindo mesmo mecanismo de liberação, fabricados pelo mesmo produtor e no mesmo local (BRASIL, 2011).

Os estudos de BE poderão ser realizados com a forma farmacêutica de maior ou menor dosagem, dependendo da linearidade farmacocinética ou do risco à segurança do voluntário participante do estudo (BRASIL, 2011).

3.9.3. Empregando o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)

Ao longo da última década, o SCB se tornou uma ferramenta importante na regulação mundial de medicamentos, apresentando um novo conceito de bioequivalência. Anteriormente, os dados de BE eram demonstrados de forma completamente empírica dependendo de modelos *in vivo* (DAHAN *et al.*, 2009a).

Proposto por Amidon e colaboradores em 1995, o SCB permite agrupar os fármacos segundo suas características de solubilidade aquosa e

permeabilidade intestinal do fármaco a partir da forma farmacêutica em uma de quatro categorias: classe I (alta solubilidade e alta permeabilidade), classe II (baixa solubilidade e alta permeabilidade), classe III (alta solubilidade e baixa permeabilidade) e classe IV (baixa solubilidade e baixa permeabilidade) (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

O SCB leva em consideração todos os parâmetros responsáveis por governar a quantidade e a velocidade de absorção a partir de formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata (FFSOLI). Quando associado a dissolução do medicamento, o SCB leva em consideração três fatores importantes que afetam a BD (YASIR *et al.*, 2010).

Diante disso, tem-se o objetivo de estimar o desempenho *in vitro* de um fármaco a partir da permeabilidade e solubilidade, visando auxiliar em casos de isenção dos estudos de BE (KARALIS *et al.*, 2008).

A aplicação de maior destaque do SCB é fornecer critérios para a bioisenção de medicamentos genéricos, de forma a melhorar a eficiência do desenvolvimento de medicamentos, o gerenciamento da mudança de produto ao longo de seu ciclo de vida (STORPIRTS *et al.*, 2015; REDDY, KARUNAKAR, 2011).

O SCB contribui também para a redução dos custos e o tempo no processo de desenvolvimento de medicamentos, na redução da exposição desnecessária de indivíduos saudáveis aos estudos de BE (LENNERNAS; ABRAHAMSSON, 2005).

Outra aplicação consiste em auxiliar no processo de triagem de moléculas visando a descoberta de novos fármacos. Diante disto o conhecimento da classe segundo o SCB de um determinado fármaco é um fator importante que influencia a decisão de continuar ou interromper seu desenvolvimento além de identificar a possibilidade de substituição do estudo de BE *in vivo* (YASIR *et al.*, 2010; REDDY, KARUNAKAR, 2011).

4. MÉTODOS

4.1. Requisitos para bioisenção de acordo com as principais agências reguladoras

Foi realizada uma revisão narrativa abordando as legislações: brasileira, americana e europeia, bem como, dados da OMS acerca dos requisitos para a bioisenção de novos medicamentos, assim como a descrição desses. Para isso foram utilizados livros, artigos e revistas consultadas nos bancos de dados NCBI, Capes Periódicos, Scielo e Lilacs com as palavras chaves: “bioisenção”, “biodisponibilidade”, “bioequivalência”. Os dados compilados foram organizados em forma de tabela comparativa entre os parâmetros, procedimentos e os requisitos de aceitação.

4.2. Requisitos para bioisenção de acordo com o SCB

Os requisitos necessários para que um novo medicamento possa ser bioisento de acordo com os critérios do SCB foram compilados a partir de consultas nos bancos de dados NCBI, Capes Periódicos, Scielo e Lilacs com as palavras chaves: “bioisenção”, “solubilidade”, “permeabilidade” e “dissolução”.

4.3. Avaliação das monografias FIP

Foi realizado o levantamento de monografias de fármacos passíveis de bioisenção junto a FIP, para discussão dos aspectos abordados foram indicadas as últimas 11 monografias publicadas. Os textos foram avaliados e discutidos a partir dos critérios do SCB afim de subsidiar uma decisão segura com bases regulatórias para novos medicamentos.

5. RESULTADOS

5.1. Comparação entre os conceitos e requisitos para bioisenção de acordo com a ANVISA, FDA, EMA E OMS

As FFSOLI são o foco deste trabalho e são desenvolvidas para promover rápida liberação do fármaco, com auxílio de diversos excipientes que permitem a obtenção de formas farmacêuticas variadas (AUTON, 2016).

O conhecimento das características físico-químicas dos princípios ativos, adjuvantes e dos processos vinculados a fabricação são fundamentais para que o medicamento cumpra com os requisitos mínimos de qualidade, eficácia e segurança. É importante ressaltar que as diferenças relacionadas às características biofarmacotécnicas do fármaco, dos componentes da formulação e ainda nos processos de fabricação, podem gerar diferenças na BD, para os genéricos, por exemplo, podendo comprometer a BE (STORPIRTS *et al.*, 1999; ANSEL *et al.*, 2013; AUTON, 2016).

Quando um medicamento é administrado, o fármaco deve ser liberado, ter capacidade de se dissolver nos fluidos gastrointestinais para ser absorvido e por fim exercer seu efeito desejado. Assim, para que um fármaco apresente boa BD oral, a solubilidade e a velocidade de dissolução são determinantes, uma vez que se apresentam como fatores limitantes para absorção de fármacos no trato gastrointestinal (TGI) (SHAILESH, 2006; ANSEL *et al.*, 2013; AUTON, 2016).

A seguir serão apresentados os requisitos estabelecidos por diferentes agências reguladoras para determinação da solubilidade em equilíbrio, permeabilidade e dissolução visando atender ou aplicar o SCB. Em decorrência da importância dos excipientes empregados em medicamentos sob forma farmacêutica sólida no que tange a liberação dos fármacos este também foi abordado.

5.1.1. Solubilidade

A solubilidade aquosa em equilíbrio pode ser determinada pela agitação orbital em frascos (*shake-flask*), que é caracterizada pela saturação ocasionada por excesso de sólido no meio de dissolução. Além desse método, outros podem ser utilizados desde que seja demonstrada sua capacidade de prever a

concentração de saturação da solução contendo a substância em estudo (STORPIRTS *et al.*, 2015).

Dessa forma, para quantificar a substância deve-se utilizar um método validado que seja capaz de diferenciá-la de seus produtos de degradação e demais constituintes do sistema.

De acordo com a RDC nº 37 de agosto de 2011, um fármaco será considerado altamente solúvel se sua maior dose administrada oralmente, solubiliza-se completamente em até 250 mL de cada uma das soluções tampão utilizadas dentro da faixa de pH fisiológico (1,2 a 6,8), a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ (tabela 1). Deverão ser testadas, no mínimo, três condições de pH, utilizando-se, no mínimo, três replicatas para cada condição, devendo o coeficiente de variação ser menor que 5%.

Esta relação entre a solubilidade e a maior dose é determinada pela razão deles. Essa relação matemática (D/S) entre a maior dose (D) (mg) administrada por via oral e a solubilidade experimental (S) (mg/mL) é expressa pela Equação 1 (BRASIL, 2011). Os resultados são obtidos em mL, sendo considerado altamente solúvel o fármaco que proporciona resultados de D/S menor que 250mL.

Equação 1. Cálculo da razão dose/solubilidade (D/S) para determinação da solubilidade segundo SCB

$$D/S = \frac{\text{dose (mg)}}{\text{solubilidade } \left(\frac{\text{mg}}{\text{mL}}\right)}$$

Para a verificação do pH, existem diferentes orientações com relação ao momento em que isso deve ser realizado durante os experimentos para cálculo da solubilidade.

Segundo o FDA, deve ser medido antes da adição do fármaco e após finalizar o estudo de solubilidade em equilíbrio. Para a EMA, a verificação deve ser feita antes e após a adição de fármaco. Já a OMS, não apresenta critérios específicos (UNITED STATES, 2001; EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS, 2010; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Tabela 1. Condições indicadas pelas agências regulatórias para realização do estudo de solubilidade para classificação de fármacos segundo SCB.

Solubilidade	ANVISA (2011)	FDA (2017)	EMA (2010)	OMS (2015)
Volume	completamente solúvel em ≤ 250 mL de meio aquoso	solúvel em ≤ 250 mL de meio aquoso	completamente solúvel em ≤ 250 mL de meio aquoso	solúvel em ≤ 250 mL de meio aquoso
Método	<i>Shake-flask</i>	<i>Shake-flask</i>	<i>Shake-flask</i>	<i>Shake-flask</i>
pH	1,2 – 6,8*	1,0 – 6,8*	1,0 – 6,8*	1,0 – 6,8*
Temperatura	37° ± 1°C	37° ± 1°C	37° ± 1°C	37° ± 1°C

* Preferencialmente 1,2; 4,5 e 6,8.

Fonte: Elaborado pela autora

5.1.2. Permeabilidade

A permeabilidade é um processo dinâmico e ao mesmo tempo complexo que envolve a absorção do fármaco através das membranas biológicas (ARRUNÁTEGUI *et al.*, 2015).

A permeabilidade pode ser determinada diretamente em seres humanos pela medida da biodisponibilidade absoluta (BA) ou indiretamente por meio de estudos de transferência de massa através da membrana intestinal humana (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2017).

Nos estudos de BA, a BD oral é determinada e comparada com a BD obtida por meio da administração intravascular (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2017).

Para os estudos de balanços de massa, pode-se utilizar substâncias marcadas com isótopos ou radiomarcadas para determinar a extensão da absorção. Por esse método, pode-se obter uma estimativa da permeabilidade (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2017).

Atualmente muito utilizadas, as células de adenocarcinoma de cólon humano denominadas Caco-2, para prever os mecanismos permeação por transporte passivo e ativo. Este consiste em um método *in vitro* baseado em na

formação de uma membrana cujas células se diferenciam de maneira semelhante aos enterócitos a partir do cultivo celular (STORPIRTIS *et al.*, 2015).

(STORPIRTIS *et al.*, 2015).

A permeabilidade de um fármaco está associada à extensão da sua absorção, dessa forma, para a avaliação da permeabilidade é fundamental conhecer as limitações deste processo no TGI. Para melhor compreensão deste, pode-se utilizar outros sistemas capazes de prever a extensão da absorção do fármaco em humanos, por exemplo, estudos de BA; balanço de massas; perfusão intestinal em humanos; perfusão intestinal *in vivo* ou *in situ* em modelo animal; monocamadas de células epiteliais Caco-2 ou TC-7 (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2017; STORPIRTIS, 2015).

Para a classificação da permeabilidade não são descritos os parâmetros a serem cumpridos na RDC nº 37 de agosto de 2011, tornando necessária a consulta desse parâmetro em outras agências regulatórias (BRASIL, 2011).

De acordo com o FDA, EMA e OMS, um fármaco é considerado altamente permeável quando a extensão da absorção em humanos for de no mínimo 85% com base em uma determinação de balanço de massa ou em comparação com uma dose intravenosa (UNITED STATES, 2001; EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS, 2010; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

5.1.3. Dissolução

Para que um fármaco possa chegar ao local de ação e apresentar eficácia, é necessário inicialmente que este esteja dissolvido nos líquidos biológicos para poder ser absorvido (ANSEL *et al.*, 2013).

No processo de dissolução da forma farmacêutica, as partículas superficiais são as primeiras a dissolverem-se, criando uma camada saturada do fármaco em solução. A partir dessa camada, as moléculas entram em contato com as membranas biológicas promovendo a absorção. Quando a solubilização do fármaco é lenta devido a características físico-químicas do mesmo ou da forma farmacêutica, a dissolução passa a ser um fator limitante para absorção (ANSEL *et al.*, 2013).

O teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de fármaco dissolvida no meio de dissolução, quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas (BRASIL, 2019).

Será considerado um medicamento de rápida dissolução quando o fármaco a partir da forma farmacêutica, dissolver no mínimo 85% em até 30 minutos, em todas as condições testadas. No desenvolvimento de medicamentos genéricos pelo critério da bioisenção o ideal é que tanto para o medicamento teste quanto para o medicamento de referência, a dissolução seja rápida (BRASIL, 2011; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2017; EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS, 2010; WORLD HEALTH ORGANIZATION 2015).

Além da comprovação da rápida dissolução, é necessário demonstrar semelhança entre os perfis de dissolução do medicamento teste e referência, que compreende um ensaio analítico com coletas em múltiplos pontos para a avaliação da dissolução do fármaco a partir de duas formulações (BRASIL, 2011; BRASIL, 2010b).

Para obter um perfil de dissolução, são necessários, no mínimo cinco pontos de amostragem. Destes pontos, ao menos três devem corresponder a valores de inferiores a 65% de fármaco dissolvido e para o último ponto é necessário um tempo de coleta igual a, pelo menos, o dobro do tempo anterior (BRASIL, 2018).

De acordo com a ANVISA, FDA, EMA e OMS as condições experimentais que devem ser atendidas para o teste são: a utilização de aparatos pá e cesto nas velocidades de agitação de 50 rpm e 100 rpm respectivamente. Os meios de dissolução tamponados com pH 1,2 (SGF sem enzimas), pH 4,5 (tampão acetato) e pH 6,8 (SIF sem enzimas), volume do meio 900 ml, a uma temperatura de $37 \pm 1^\circ\text{C}$ (ANVISA, 2011; EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS, 2010; WORLD HEALTH ORGANIZATION 2015).

Para o FDA, algumas condições experimentais podem variar em relação as demais agências regulatórias (Tabela 2), em que a rotação do aparato pá, pode ser de 75 rpm e o volume de meio utilizado de 500 mL, podendo usar até 900 mL. As alterações podem ser realizadas somente quando seus usos forem justificáveis (FOOD DRUG ADMINISTRATION, 2017).

Tabela 2. Apresentação dos critérios e dos parâmetros para realização do estudo de dissolução para classificação segundo o SCB.

Dissolução	ANVISA (2011)	FDA (2017)	EMA (2010)	OMS (2015)
Tempo x classe	Classe I: ≥ 85% em 30 min	Classe I: ≥ 85% em 30 min Classe III: ≥ 85% em 15 min	Classe I: ≥ 85% em 30 min Classe III: ≥ 85% em 15 min	Classe I: ≥ 85% em 30 min Classe III: ≥ 85% em 15 min
Aparato	Cesto a 100 rpm Pá a 50 rpm	Cesto a 100 rpm pá a 50 rpm ou 75 rpm*	Cesto a 100 rpm pá a 50 rpm	Cesto a 100 rpm pá a 75 rpm
Volume e pH	900 mL em pH: 1.2, 4.5 e 6.8	500 mL ou 900 mL em pH: 1.2, 4.5 e 6.8*	≤ 900 mL em pH: 1.2, 4.5 e 6.8	≤ 900 mL em pH: 1,2; 4,5 e 6,8

*Quando justificado adequadamente

Fonte: Elaborado pela autora

5.1.4. Excipientes

Também conhecido como adjuvantes, os excipientes são substâncias presentes na maioria dos medicamentos como auxiliares da formulação. Apresentam propriedades diferentes do fármaco, diante disso, eles podem desempenhar funções como conservantes, espessantes, emulsificantes, estabilizantes, diluentes, umectantes entre muitas outras (SENA *et al.*, 2014).

Por muitos anos, os excipientes foram considerados substâncias inertes, sem propriedades farmacológicas. Atualmente, sabe-se que essas substâncias têm capacidade de interagir com o fármaco, com medicamentos ou até com outros excipientes (ANSEL *et al.*, 2013; ARAUJO, BORIN, 2012).

As interações de maneira física e/ou química podem levar a alterações na dissolução, solubilidade bem como degradação do fármaco ou aparecimento de impurezas (ARAUJO, BORIN, 2012).

A influência dos excipientes em parâmetros que afetam a absorção dos fármacos, demonstra a importância de avaliar as alterações realizadas nas formulações pós registro, destacando os medicamentos genéricos, que de acordo com a RDC nº 135, de 29 de maio de 2003, podem conter ou não excipientes idênticos aos do medicamento referência desde que tenham passado por estudos de BE ou BDR (BRASIL, 2016).

Diante dessa influência, o FDA preconiza que para fármacos classe I a quantidade de excipientes no medicamento deve ser compatível com a função pretendida. Quando novos excipientes ou quantidades atípicas desses são incluídas na formulação, informações adicionais documentando a ausência de impacto na BD do medicamento podem ser solicitadas (FOOD DRUG ADMINISTRATION, 2017).

Para os fármacos classe III, existe a indicação de que devem conter os mesmos excipientes que o produto de referência. Isso se deve à preocupação com o possível impacto na absorção de fármacos de baixa permeabilidade. A composição do produto teste em estudo de bioequivalência, deve ser qualitativamente a mesma do referência, exceto no que se refere a cor, sabor ou conservante e deve ser quantitativamente similar (FOOD DRUG ADMINISTRATION, 2017).

5.2. Avaliação da possibilidade de bioequivalência de acordo com os requisitos do SCB e formas de avaliação pela FIP

Como base no SCB destacam-se os parâmetros que controlam a absorção dos fármacos e a dissolução. Para que um fármaco seja classificado de acordo com o SCB, é necessário realizar o estudo de dissolução *in vitro*, a fim de demonstrar que dois medicamentos com mesmo princípio ativo, possuem o mesmo perfil de concentração ao longo do TGI, resultando em mesmo perfil plasmático após administração oral, ou seja, BD semelhante (REDDY, KARUNAKAR, 2011; CHAVDA *et al.*, 2010; DAHAN *et al.*, 2009a).

De forma sintética, de acordo com o SCB a alta solubilidade pode ser definida como a dose mais alta solúvel em 250 mL ou menos de meio aquosos em uma faixa de pH de 1 - 6,8 a 37 °C. Para a permeabilidade, serão considerados fármacos altamente permeáveis quando a extensão da absorção em humanos for superior a 85% a partir de uma dose administrada, com base em balanço de massa ou comparado com uma referência intravenosa da dose (DAHAN *et al.*, 2009a; REDDY, KARUNAKAR, 2011; STORPIRTIS *et al.*, 2015)..

Em relação a dissolução, são considerados medicamentos com rápida dissolução quando 85% ou mais da quantidade rotulada de substância ou fármaco se dissolve dentro de 30 min usando aparelho 1 ou 2 em um volume de 900 mL ou menos de solução tampão (DAHAN *et al.*, 2009a; REDDY, KARUNAKAR, 2011; STORPIRTIS *et al.*, 2015).

Diante da classificação dos fármacos em alta ou baixa solubilidade e permeabilidade, esses são alocados em classes como discutido no item 3.7.3 do presente trabalho.

Para o FDA, EMA e OMS, são passíveis de serem bioisentos os medicamentos contendo fármacos pertencentes às classes I – alta solubilidade e alta permeabilidade e III – alta solubilidade e baixa permeabilidade (FOOD DRUG ADMINISTRATION, 2017; EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS, 2010; WORLD HEALTH ORGANIZATION 2015). Enquanto a ANVISA torna possível a bioisenção apenas de medicamentos contendo fármacos pertencentes a classe I (BRASIL, 2011).

Para os fármacos de classe I espera-se que a etapa limitante seja a dissolução do fármaco, em seguida, a velocidade de esvaziamento gástrico se torna a etapa determinante. Dessa forma, a absorção é tão rápida que dispensa os estudos de BD e BE. Nesse caso, o perfil de dissolução deve ser bem definido e reprodutível para garantir a BD (AMIDON *et al.*, 1995; REDDY, KARUNAKAR, 2011; YASIR *et al.*, 2010;).

Quanto aos fármacos da classe III, a permeabilidade é a etapa limitante para o processo de absorção, exibindo uma variação na quantidade e velocidade de absorção do fármaco. Como a dissolução é rápida, a variação é atribuível à alteração da fisiologia e permeabilidade da membrana. Se a formulação não altera a permeabilidade ou o tempo de trânsito gastrointestinal, então os critérios

da classe I podem ser aplicados (AMIDON *et al.*, 1995; YASIR *et al.*, 2010; REDDY, KARUNAKAR, 2011).

As monografias publicadas pela FIP oferecem uma classificação provisória com base no SCB indicando a possibilidade de bioisenção para medicamentos contendo determinados fármacos, gerando um banco de dados para consulta (DAHAN *et al.*, 2009a).

Dessa forma, são avaliados os critérios exigidos pelo SCB (solubilidade, permeabilidade e dissolução), bem como informações adicionais necessárias a segurança da indicação a bioisenção. Essas monografias não são publicadas por uma agência reguladora, mas representam os mais relevantes posicionamentos científicos atualmente disponíveis acerca da bioisenção (DAHAN *et al.*, 2009a; STORPIRTIS *et al.*, 2015).

5.3. Avaliação da Possibilidade de Bioisenção pela FIP

Com quase 50 monografias publicadas, a FIP baseia-se a na lista de medicamentos essenciais da OMS para auxiliar na aprovação mais simples e rápida de medicamentos genéricos por meio da bioisenção. Das monografias publicadas até o presente momento, foram selecionadas e discutidas as 11 mais recentes, sendo elas: Cloridrato de proguanil; Maleato de enalapril; Amoxicilina; Ácido fólico; Ribavarina; Nifedipino; Fosfato de codeína; Fluconazol; Levetiracetam; Fumarato de bisoprolol e Piroxicam.

Diante dos dados apresentados nas monografias, foram confeccionadas as Tabelas 3, 4 e 5 apresentadas a seguir, que alocam os fármacos de acordo com a classificação biofarmacêutica e critérios necessários a bioisenção pelo SCB, bem como a indicação ou não a bioisenção.

Tabela 3. Resumo das características que subsidiaram a decisão sobre bioisenção de Fármacos Classe I.

Fármaco	Amoxicilina 850 mg e 1000 mg	Fluconazol	Fosfato de codeína	Fumarato de Bisoprolol	Levetiracetam
Critério					
	Classe I: ≤ 850mg	Classe I	Classe I	Classe I	Classe I
Classificação biofarmacêutica	Classe II: ≥ 1000mg				
Dose	850 e 1000 mg	200 mg	60 mg	10 mg	1500 mg
Solubilidade	Alta – 850 mg Baixa – 1000 mg	Alta	Alta	Alta	Alta
Permeabilidade	Baixa – 1000 mg	Alta	Alta	Alta	Alta
Dissolução	Não cumpre o teste	Cumpre o teste	Cumpre o teste	Cumpre o teste	Cumpre o teste
Polimorfismo	Não	Sim	Não	Sim	Sim
pKa	2,6 e 6,9	2,03; 11,01; 2,94 e 2,56	8,2	9,57	15,74
Biodisponibilidade	72 a 77%	Superior a 90%	Baixa ~ 50%	Superior a 90%	Alta
Pk linear	Não	Sim	Não	Sim	Sim
Excipientes críticos	Não	Não	Não	Não	Não
Índice terapêutico	Amplamente tolerado	Amplamente tolerado	Indeterminado	Amplamente tolerado	Amplamente tolerado
Decisão	Recomendada	Recomendada	Recomendada	Recomendada	Recomendada

Fonte: Elaborado pela autora

Tabela 4. Resumo das características que subsidiaram a decisão sobre bioisenção de Fármacos Classe II.

Fármaco	Nifedipino	Piroxicam
Critério		
Classificação biofarmacêutica	Classe II	Classe II
Dose	5 e 10 mg	10 e 20 mg
Solubilidade	Baixa	Baixa
Permeabilidade	Alta	Alta
Dissolução	Cumprir o teste	Não cumprir o teste
Polimorfismo	Não	Sim
Pka	-0,9 e 13,0	1,86 e 5,46
Biodisponibilidade	Baixa ~ 44%	Superior a 90%
Pk linear	Sim	Sim
Excipientes críticos	Não	Não
Índice terapêutico	Amplamente tolerado	Amplamente tolerado

Fonte: Elaborado pela autora

Tabela 5. Resumo das características que subsidiaram a decisão sobre bioisenção de Fármacos Classe III e IV.

Fármaco	Cloridrato de proguanil	Maleato de enalapril	Ribavarina	Ácido fólico
Critério				
Classificação biofarmacêutica	Classe III	Classe III	Classe III	Classe IV
Dose	100 e 400 mg	2,5, 5, 10 e 20 mg	200, 400, 600 e 800 mg	1 e 5 mg
Solubilidade	Baixa	Alta	Alta	Baixa
Permeabilidade	Baixa	Baixa	Baixa	Baixa
Dissolução	Cumpre o teste	Não cumpre o teste	Não apresenta dados	Não cumpre o teste
Polimorfismo	Não	Sim	Sim	Sim
Pka	2,3 e 10,4	2,97 e 5,35	12,95 e 1,0	2,16, 3,79 e 4,47
Biodisponibilidade	Não apresenta dados	Baixa 59 – 63%	Alta ~85%	~76,2%
Pk linear	Sim	Não	Não	Não
Excipientes críticos	Não	Não	Não	Não
Índice terapêutico	Bem tolerado	Amplio	Estreito	Amplio e bem tolerado
Decisão	Recomendada	Recomendada	Não Recomendada	Não recomendada

Fonte: Elaborado pela autora

6. DISCUSSÃO

6.1. Fármacos classe I

Aos fármacos pertencentes a classe I (com alta solubilidade e permeabilidade), geralmente apresentem alta taxa de absorção e dissolução. Os fármacos amoxicilina, fluconazol, fosfato de codeína, fumarato de bisoprolol e levetiracetam são alocados nesta classe de acordo com suas monografias FIP.

6.1.1. Amoxicilina

Para a amoxicilina, a monografia trouxe duas dosagens com possibilidade de bioisenção, 875 mg, classe I e 1000 mg, classe II. Apesar dessas dosagens estarem em classes diferentes, elas serão discutidas na mesma seção, uma vez que os dados de solubilidade, permeabilidade e dissolução realizados são comuns as duas dosagens.

Ela demonstra ser solúvel em diluições de ácidos e hidróxidos. De acordo com sua monografia, a solubilidade aquosa varia entre 1 a 10 mg/mL, porém esses estudos não apresentaram dados de pH no final do experimento e a temperatura em que os testes foram realizados.

Para o cálculo da razão D/S, considerou-se o menor valor da solubilidade em equilíbrio encontrado. Para a dose de 875 mg, a D/S calculada foi de 246,48 mL, logo a amoxicilina é considerada altamente solúvel. De forma semelhante, para a dosagem de 1000 mg a D/S também foi calculada obtendo valor igual a 281,69 mL, superior ao limite de 250 mL, classificando como baixa solubilidade, impedindo sua classificação como de alta solubilidade.

De acordo com a monografia, apenas um estudo em humanos foi citado na literatura, o experimento consistiu na perfusão em jejuno de uma solução contendo 300 mg de amoxicilina por litro o que corresponde a uma dose de aproximadamente 1200 mg do fármaco. O valor de permeabilidade efetiva (P_{eff}) de $0,34 \pm 0,11 \times 10^{-4}$ cm/s para a amoxicilina (LENNERNÄS *et al.*, 2002).

Cabe ressaltar que o mecanismo de absorção da amoxicilina é saturável, assim os valores de P_{eff} encontrados não são correlacionáveis com altos valores de fração absorvida.

Os estudos de dissolução foram conduzidos utilizando o aparato pá a 75 rpm com 900mL dos tampões SGF em pH 4,5 e SIF.

Dos produtos comparados, apenas três dos produtos genéricos apresentaram equivalência farmacêutica *in vitro* em relação ao comparador.

Diferenças nos perfis de dissolução *in vitro* entre produtos de amoxicilina do mesmo fabricante em diferentes países também foram observadas. Os resultados deste estudo demonstram a importância da definição de um medicamento como referência para a condução dos estudos. Além disso, destaca-se a possibilidade de problemas relacionados a BPF do produto, como pequenas diferenças nos processos produtivos, fornecedores ou qualificações de equipamentos e pessoal (LÖBENBERG *et al.*, 2012).

Cabe ressaltar que embora os perfis de dissolução sejam procedimentos *in vitro* que visam mimetizar o comportamento *in vivo*, os resultados de bioequivalência, ou seja, o comportamento *in vivo* é decisivo. Neste sentido é possível afirmar que medicamentos podem apresentar diferenças em perfis de dissolução que não são observadas em estudos de bioequivalência.

6.1.2. Fluconazol

O fluconazol apresenta três formas polimórficas que de acordo com a monografia, a forma III é a mais solúvel e apresenta maior C_{max} e ASC. Porém, as condições experimentais para tal afirmação não foram divulgadas.

Em um estudo para avaliação da bioequivalência de medicamentos contendo o fluconazol sob a forma do polimorfo II comparativamente a um medicamento contendo o polimorfo III, os resultados comprovaram a bioequivalência.

A razão D/S foi calculada para o polimorfo II com base na maior dosagem disponível e na maior dose diária. Em ambos os casos, a D/S foi inferior a 250 mL em pH 1 - 6,8 a 37°C, classificando o fluconazol como altamente solúvel. Estas informações corroboram para o fato de que os polimorfos II e III são caracterizados como altamente solúveis segundo as condições indicadas pelo SCB.

Um estudo de permeabilidade utilizando células Caco-2, apresentou resultados de permeabilidade para o fluconazol superiores ao encontrado para

o propranolol que foi empregado como fármaco controle de alta permeabilidade. Estudos para avaliar a interação com proteínas de efluxo (Pgp) demonstraram que o fluconazol tem baixa afinidade por este transportador corroborando para afirmar sua alta permeabilidade. Além disso, apresenta uma biodisponibilidade absoluta superior a 90% que confirmam esta classificação (YEE, 1997; LIN *et al.*, 2011).

Quanto a dissolução, cápsulas de fluconazol foram testadas, de forma que não menos de 80% (Q) deve ser liberada ao final de 45 minutos. Como resultado, as cápsulas dissolveram-se completamente neste tempo nos meios SIF e SGF.

6.1.3. Fosfato de codeína

O fosfato de codeína apresenta-se como facilmente solúvel em água, de acordo com sua monografia, para esse fármaco foi calculado o número de dose (D_0), que leva em consideração a massa do fármaco, o volume de ingestão e a solubilidade do fármaco. O D_0 pode aumentar ou diminuir de acordo com a concentração do fármaco no local de absorção.

Para esse parâmetro, considera-se que valores de D_0 menores que 0,1 garantem que seja cumprida a condição de não saturação (*sink*) no local de absorção.

Diante dos dados apresentados, o D_0 calculado para a codeína foi igual a 0,002, o que indica a sua correta classificação como alta solubilidade.

Os estudos de permeabilidade basearam-se nas monocamadas de células Caco-2, em que a permeabilidade aparente da codeína foi comparada a fármacos controle de alta e baixa permeabilidade.

De acordo com o estudo, o fosfato de codeína apresentou maior permeabilidade do que o medicamento referência, permitindo sua classificação em alta permeabilidade. Além disso, os valores encontrados para a absorção e secreção da codeína pelo mesmo estudo, sugerem que o principal mecanismo de absorção dela aconteça por meio de um processo passivo (SKOLNIK *et al.*, 2010).

Estudos baseados na permeabilidade *in situ* também foram realizados, de forma que os resultados obtidos por SKOLNIK *et al.* 2010, corroboram a favor

da sua classificação como alta permeabilidade, uma vez que a permeabilidade da codeína foi semelhante à do fármaco controle (DAHAN, 2009b).

Para a dissolução, os testes foram realizados com base nos critérios da Farmacopeia Americana de que no mínimo 75% do princípio ativo deve se dissolver em 60 minutos. De acordo com a monografia, o fosfato de codeína cumpriu o teste.

6.1.4. Fumarato de bisoprolol

O fumarato de bisoprolol, é solúvel em água. A razão D/S foi calculada com base na maior dose disponível comercialmente (10 mg) e também na máxima dose diária recomendada (20 mg). Em ambos os casos os valores obtidos foram muito inferiores a 250 mL, permitindo sua classificação em alta solubilidade.

O bisoprolol é uma base fraca que se ioniza em condições ácidas, favorecendo sua solubilização em valores de pH mais baixos. De acordo com a monografia, mesmo na forma de base fraca, ele ainda atende as condições de alta solubilidade.

Quanto a permeabilidade, ele demonstra ser quase que completamente absorvido no TGI, com biodisponibilidade absoluta de 90%.

No estudo realizado utilizando células Caco-2, não foi descrito o uso de um controle para comparação com o bisoprolol, apenas afirmou sua alta permeabilidade e foi possível verificar que ele não é um substrato para a glicoproteína P (YAZDANIAN *et al.*, 2004).

De acordo com Farmacopeia Americana e o FDA, a especificação para a dissolução de formas farmacêuticas sólidas contendo o bisoprolol é de não menos que 80% (Q) do fármaco em 20 minutos. Porém, as condições de dissolução não foram especificadas. De forma geral, a dissolução do bisoprolol parece ser semelhante ao medicamento referência.

Porém, a ausência destes torna difícil a interpretação dos dados e no que diz respeito a confiabilidade dos dados, uma vez em que as condições utilizadas no teste não foram disponibilizadas para estabelecer um comparativo com a legislação.

6.1.5. Levetiracetam

O levetiracetam é altamente solúvel em água e sua solubilidade é independente do pH. A razão D/S foi calculada para uma dose de 4000 mg, muito superior a máxima recomendada. Os resultados obtidos foram inferiores a 250 mL.

Para confirmar sua solubilidade independente do pH, estudos adicionais foram realizados em uma ampla faixa de pH, onde o maior valor obtido foi de 93,6 mL ainda inferior a 250 mL.

Esse fármaco apresenta uma absorção rápida e praticamente completa. Em estudos de permeabilidade realizados em humanos, verificou-se que a fração absorvida é de pelo menos 95%. Um estudo utilizando o método de Permeabilidade em Membrana Artificial Paralela (PAMPA) também foi descrito na monografia. Neste o levetiracetam apresentou maior permeabilidade do que a substância utilizada com o referência reforçando sua classificação como alta permeabilidade (PETERNEL *et al.*, 2012).

Quanto a dissolução, seguiu-se os critérios preconizados no FDA e EMEA, de forma que pelo menos 85% (Q) do fármaco deve dissolver-se em 30 minutos nos meios SGF, tampão acetato (pH 4,5) e SIF (pH 6,8). De acordo com a monografia, tanto o produto teste quanto o referência cumpriram esses requisitos.

6.1.6. Indicação a bioisenção

Diante dos dados apresentados pelas monografias FIP, todos são indicados como passíveis a bioisenção uma vez que foram categorizados como classe I e cumprem com os requisitos de solubilidade, permeabilidade e dissolução. De uma forma geral, apresentam amplo índice terapêutico sendo bem tolerados.

Para a amoxicilina, é necessário destacar que os requisitos para a dissolução devem ser cumpridos para dispensar os estudos *in vivo* bem como destacar que o mecanismo de absorção por transporte ativo é saturável na administração de altas doses, o que pode levar a indicação contrária a sua bioisenção.

6.2. Fármacos classe II

Além da amoxicilina na dosagem de 1000 mg, o piroxicam e nifedipino foram classificados como fármacos classe II (baixa solubilidade e alta permeabilidade).

Apesar de nenhuma das agências regulatórias preconizar a bioisenção dos fármacos classe II, existe uma justificativa científica de que a absorção oral desses compostos é provavelmente limitada pela dissolução *in vivo*. Dessa forma, se a dissolução *in vivo* puder ser estimada *in vitro*, é possível estabelecer uma correlação *in vitro-in vivo* que poderia subsidiar a bioisenção de novos medicamentos a partir de estudos de dissolução *in vitro*. (YU, 2002; STORPIRTS *et al.*, 2015).

Porém, os métodos de dissolução *in vitro* que mimetizam o processo *in vivo* experimentalmente podem ser difíceis de projetar e validar devido aos numerosos processos envolvidos. Além disso, a absorção intestinal de fármacos pertencentes a classe II pode ser limitada pela solubilidade (YU, 2002; STORPIRTS *et al.*, 2015).

6.2.1. Piroxicam

De acordo com a monografia do piroxicam, este é classificado como pouco solúvel, uma vez que esse apresenta razão D/S superior ao limite de 250 mL no pH 4,0 – 5,0, mas atende aos critérios de alta solubilidade em valores de pH baixo (1,2) e alto (6,8). Ele é ionizado no pH ácido do estômago, permanecendo na forma catiônica, e no intestino delgado (pH quase neutro) na forma aniônica, com base nestes resultados a solubilidade é considerada pH dependente.

A baixa solubilidade pode ser atribuída ao fato do piroxicam ser fármaco anfótero, apresentando dependência do pH para a solubilidade.

A absorção oral completa do piroxicam baseia-se nos resultados de permeabilidade *in vivo*, *in vitro* e *in situ*, que confirmam a alta permeabilidade (KASIM, 2004).

No estudo de balanço de massas o critério de aceitação definido como fração absorvível (F_a) tem de ser maior ou igual a 90% ou 85%. O valor de F_a foi

igual a 100%, corroborando com sua classificação em alta permeabilidade (WU *et al.*, 2005).

De acordo com a monografia, a maioria dos estudos relacionados a dissolução não foram satisfatórios.

Nestes foram empregados os parâmetros contidos na Farmacopeia Americana de que 75% (Q) do piroxicam deve ser liberado em 45 min em 900 mL de SGF preparado sem pepsina empregando aparelho cesta em velocidade de rotação de 50 rpm a 37°C.

Foram testados cinco produtos de diferentes fabricantes, em que quatro deles não atenderam às exigências da Farmacopeia Americana (BARONE *et al.*, 1988). Posteriormente, os experimentos foram realizados com 85 preparações genéricas de piroxicam compradas em 21 países. Os resultados do estudo indicaram que apenas 17 dos 85 medicamentos testados preenchem os critérios de dissolução, indicando que o piroxicam não cumpre com os requisitos estabelecidos (BARONE, 1992).

Uma das explicações para isso está relacionada ao polimorfismo do piroxicam.

6.2.2. Nifedipino

Os estudos para determinação da solubilidade para o nifedipino, não foram apresentados com clareza. De acordo com sua monografia, ele é praticamente insolúvel em água.

Para a solubilidade foram verificados diversos valores para a razão D/S em diferentes soluções tamponadas e valores de pH. Em nenhum dos casos a D/S foi menor ou igual a 250 mL, levando a classificação de baixa solubilidade.

Na monografia do nifedipino, a absorção do fármaco foi investigada em diferentes locais do trato gastro intestinal, utilizando cápsulas capazes de abrir em diferentes regiões do TGI com base nos tempos esperados de passagem gastrointestinais e através da infusão intravenosa, a fim de estimar a biodisponibilidade absoluta.

Foram coletadas amostras de plasma e fezes nos quais observou-se o nifedipino e seus metabólitos inalterados, demonstrando a rápida absorção em

todas as regiões, exceto no colon. Apesar da absorção ser mais lenta nesta região, não houve diferença significativa na BDR (BODE *et al.*, 1996).

A dissolução *in vitro* do nifedipino foi realizada com base nas especificações da Farmacopeia Americana 37, de que as cápsulas avaliadas não deveriam ter dissolução inferior a 80% (Q) da quantidade rotulada, em 20 minutos em 900 mL de tampão SGF sem pepsina, usando o aparato pá a 500 rpm. Além de que mais de 80% do fármaco foi liberado em 20 minutos para todos os produtos testados.

Em um estudo desenvolvido por Metha *et al.* 1995, foi avaliado a dissolução *in vitro* de 14 cápsulas de nifedipino de diferentes fabricantes. Através desse, constatou-se que mais de 80% do princípio ativo foi liberado em 20 minutos para todos os produtos testados.

6.2.3. Indicação a bioisenção

O esquema de classificação proposto pelo SCB baseia-se na determinação do processo que controla a velocidade e a extensão da absorção do fármaco, considerando a solubilidade e a permeabilidade. A análise teórica e os resultados experimentais sugerem que estes parâmetros podem ser usados para definir a classificação dos fármacos juntamente com o critério de rápida dissolução (LIPKA e AMIDON, 1999).

A indicação do piroxicam como passível de bioisenção exige avaliação cautelosa, uma vez que este não cumpriu com os requisitos do teste de dissolução e, este é responsável por controlar a velocidade de absorção do fármaco *in vivo*, para os fármacos classe II. Além disso, todos os testes foram realizados com um único ponto de coleta, não apresentando o perfil de dissolução essencial para fármacos de baixa solubilidade.

Por outro lado, a bioisenção não foi indicada ao nifedipino diante da baixa solubilidade limitar sua dissolução, tornando a indicação a bioisenção um fato crítico, além dos dados de dissolução também terem sido baseados na coleta de um único ponto, assim como para o piroxicam.

6.3. Fármacos classe III / IV

Sabe-se que a baixa permeabilidade é o passo limitante para a absorção dos fármacos classe III e IV. Em decorrência disso, tanto a velocidade quanto a quantidade do fármaco absorvido podem ser altamente variáveis o que pode comprometer a possibilidade de bioisecção dos mesmos (STORPIRTS *et al.*, 2015).

Os fármacos cloridrato de proguanil, maleato de enalapril e ribavarina são descritos como fármacos classe III e o ácido fólico como classe IV.

6.3.1. Cloridrato de proguanil

O proguanil é considerado moderadamente solúvel em água e para o cálculo da razão D/S, levou em consideração a maior dose terapêutica e a maior dose diária recomendada em valores de pH 1 – 6,8 a 37° C. Em toda essa faixa, os valores obtidos foram inferiores a 250 mL, confirmando sua alta solubilidade.

Com base nos estudos de permeabilidade realizados em células Caco-2, o proguanil demonstrou baixa permeabilidade além de uma absorção incompleta colaborando para que ele seja alvo do mecanismo de efluxo (BERGSTRÖM *et al.*, 2011).

Quanto a dissolução, para atender os critérios de bioisecção pelo SCB, os fármacos classe III devem dissolver-se de forma muito rápida (mais que 85% em 15 minutos), e o cloridrato de proguanil cumpre com este requisito.

6.3.2. Maleato de enalapril

De forma semelhante ao proguanil, o maleato de enalapril apresenta-se como moderadamente solúvel em água e seguiu as mesmas condições para o cálculo da D/S, apresentando valores muito inferiores a 250 mL, permitindo sua classificação em alta solubilidade.

Apesar de altamente solúvel, apenas de 60 a 70% do maleato de enalapril é absorvido, acredita-se que isso esteja relacionado a hidrólise do enalapril em enalaprilato no lúmen intestinal (AMIDON *et al.*, 1995; LENNERNAS; ABRAHAMSSON, 2005).

O enalapril é um pró fármaco que apresenta um subproduto, enalaprilato, que é cerca de cinco vezes menos solúvel em água. Isso deve-se ao fato de ser um produto de hidrólise de diácidos.

Apesar do estudo de permeabilidade realizado demonstrar uma relação de alta permeabilidade do enalapril quando comparado ao medicamento referência, de acordo com o SCB, é considerado altamente permeável um fármaco que apresente uma fração absorvida igual ou superior a 85%. O que faz com que o enalapril seja classificado como baixa permeabilidade (KASIM *et al.*, 2004; ABRAHAMSSON, 2005; WORD HELP ORGANIZATION, 2006; UNITED STATES, 2017).

Como critério de aceitação comum para a dissolução citada para o cloridrato de proguanil, o enalapril, também cumpre com os requisitos para a dissolução.

6.3.3. Ribavarina

A ribavariana é classificado como facilmente solúvel em água. Apesar de ser considerada altamente solúvel, não foram encontrados estudos com as condições preconizadas pelo SCB que comprem estes dados. De acordo com a monografia, um relatório da EMA indica a ribavarina como altamente solúvel na faixa de pH 1,0 – 7,5, levando a sua consideração como altamente solúvel.

Quanto a permeabilidade, um estudo utilizando células Caco-2 demonstraram uma baixa permeabilidade do fármaco. Acredita-se que isso está relacionada a baixa expressão do transportador nucleosídeo concentrado humano 2 (hCNT2,SLC28A2) presente no intestino delgado (LI *et al.*, 2006).

Sendo a ribavarina um fármaco classe III, segue os mesmos requisitos para o teste de dissolução, e de acordo com a monografia cumpre com o teste.

6.3.4. Ácido fólico

Pertencente a classe IV, o ácido fólico apresenta baixa solubilidade e baixa permeabilidade. De acordo com a monografia FIP, este é praticamente insolúvel em água, mas solúvel em soluções alcalinas. A razão D/S foi superior ao limite crítico corroborando para sua classificação em baixa solubilidade.

De acordo com os dados compilados da monografia, existe um consenso de que a absorção do ácido fólico é quase completa, cerca de 90% para baixas doses (>320 µg). Para essas doses a permeabilidade é impulsionada pelo transporte ativo, enquanto que para doses mais elevadas, a absorção é limitada pela saturação dos transportadores de influxo.

Os dados de dissolução apresentaram-se satisfatórios quando o meio foi água, e líquido intestinal simulado (pH 7,5), no entanto, os resultados com SGF (pH 1,2), o ácido fólico apresentou baixa dissolução. Acredita-se que essa liberação incompleta ocorre pela dependência da solubilidade do ácido fólico em função do pH.

O ácido fólico é capaz de se ionizar em dois polos diferentes e, em valores de pH entre 2,4 e 3,5, este é uma molécula predominantemente não carregada em solução aquosa, justificando a baixa dissolução em pH 1,2.

A lenta dissolução pode afetar a absorção do fármaco e conseqüentemente levar a baixa biodisponibilidade o que leva a recomendação de não bioisenção pelo SCB.

6.3.5. Indicação a bioisenção

O maleato de enalapril foi indicado como candidato a bioisenção, mas pelo fato de apresentar absorção mais lenta do que a dissolução, inviabiliza o uso dos perfis de dissolução *in vitro* como ferramenta para comparar os produtos e inferir a BE. Diante disto é necessária a exigência de que a composição do produto teste (genérico ou similar) seja qualitativamente igual ao medicamento de referência, e quantitativamente muito parecida, a fim de evitar os riscos de uma decisão incorreta.

O cloridrato de proguanil também foi indicado a bioisenção mesmo não apresentando dados conclusivos de permeabilidade, estando em desacordo com o preconizado pelo SCB.

Sabe-se que os estudos de permeabilidade estão vinculados a uma série de dificuldades que vão do âmbito financeiro a prática laboratorial.

Segundo Cristofolletti (2013), a permeabilidade ou a extensão do metabolismo não influenciam de forma profunda o resultado de um estudo de BE. Isto pode ser afirmado uma vez que a permeabilidade está relacionada a

lipofilia da molécula e às características da membrana onde o fármaco é permeado ou absorvido. Em decorrência disso, durante o estudo de BE ocorrer uma comparação da BD do fármaco contido em duas formulações ou medicamentos (sendo um candidato a genérico e o outro referência) realizada sob condições específicas (mesma via de administração e mesma forma farmacêutica), estas variáveis são eliminadas (CRISTOFOLETTI, 2013). Dessa forma, mesmo na ausência de dados conclusivos, existe um indicativo de bioisenção.

A ribavarina teve a bioisenção contraindicada uma vez que apresenta estreito índice terapêutico, apresentando efeitos adversos severos e que se agravam como o aumento da dose.

7. CONCLUSÃO

A legislação que rege os medicamentos genéricos, similares e os estudos de bioisenção, tem como objetivo aumentar as opções terapêuticas disponíveis no mercado com asseguradas eficácia e segurança comprovadas. A bioisenção visando a isenção dos estudos de BE/BDR substituindo-os por testes *in vitro* a partir da FFSOLI é uma alternativa importante para diminuição dos estudos em humanos, bem como redução dos custos do produto final, permitindo um maior acesso da população aos medicamentos.

Existem ainda muitas limitações que impedem com que as indústrias solicitem a bioisenção de forma mais rotineira e isso pode estar associado a dificuldade de interpretação e realização dos métodos utilizados para a determinação dos critérios chave da bioisenção pelo SCB (solubilidade, permeabilidade e dissolução).

Desde a introdução do SCB, as agências regulatórias destes países têm utilizado desse recurso para estimar o desempenho farmacocinético *in vivo* de um medicamento a partir dos dados de solubilidade, permeabilidade, visando auxiliar a decisão segura sobre a possibilidade de isenção dos estudos de BE.

As monografias FIP são consideradas as melhores opiniões científicas de especialistas no tema. Elas têm o intuito de facilitar a bioisenção de medicamentos essenciais de acordo com a lista de medicamentos essenciais da OMS.

Diante da análise das 11 monografias mais recentes publicadas pela FIP, os fármacos amoxicilina na dosagem de 850 mg, fluconazol, fosfato de codeína, fumarato de bisoprolol, levetiracetam foram classificados como classe I; A amoxicilina 1000 mg, nifedipino e piroxicam classe II; maleato de enalapril e ribavarina classe III e ácido fólico classe IV.

Todos os fármacos da classe I avaliados neste trabalho foram indicados a bioisenção pois cumpriram com os critérios de solubilidade, permeabilidade e dissolução. Para a amoxicilina, é necessário destacar que ela deve cumprir com os requisitos de dissolução, uma vez que medicamentos testes utilizados em comparação com o referência demonstraram divergências nos resultados.

Embora não seja prevista a bioisenção para fármacos classe II, dentre os dois fármacos analisados pertencentes a essa classe, apenas o nifedipino não foi indicado a bioisenção.

Apesar do piroxicam ter sido indicado a candidato a bioisenção, ele não apresentou resultados satisfatórios no teste de dissolução. Sabendo que esse processo é o responsável por controlar a velocidade em que esse é absorvido, é necessário avaliar de forma mais cautelosa sua indicação, uma vez que o nifedipino, fármaco da mesma classe teve a bioisenção contraindicada por motivo semelhante, em que sua baixa solubilidade afeta a dissolução e conseqüentemente sua absorção.

Para os fármacos pertencentes a classe III, foram indicados a bioisenção o maleato de enalapril e o cloridrato de proguanil.

Para que o enalapril seja bioisento, é necessário garantir que a composição do medicamento teste seja idêntica à do referência de forma quantitativa, uma vez que ele apresenta uma absorção mais lenta que a dissolução impactando nos estudos de bioequivalência.

Apesar dos estudos de permeabilidade do proguanil não terem sido conclusivos, ele foi indicado a bioisenção. A obtenção de dados de permeabilidade está vinculada a uma série de dificuldades como o cultivo das células, variabilidade de transportadores bem como o alto custo.

Os fármacos pertencentes a classe IV apresentam dificuldade de previsão de seu comportamento *in vivo* por meio de testes *in vitro*. O ácido fólico é alocado nesta classe e apesar de apresentar absorção quase completa, seu transporte é realizado de forma ativa e capaz de saturar constituindo um dos fatores que levam a sua indicação a não bioisenção. Outro fator relevante para essa decisão é a capacidade de ionização da molécula em valores de pH menores, levando a baixa dissolução o que pode afetar diretamente a biodisponibilidade do fármaco.

Diante dos dados compilados das monografias utilizadas neste trabalho, é possível afirmar que elas são de extrema importância para predizer a possibilidade de bioisenção de um medicamento, porém algumas informações não se mostraram claras ou conclusivas, deixando margem para questionamentos sobre a previsibilidade do comportamento *in vivo* de determinados medicamentos registrados por bioisenção.

Em muitas delas, foi possível verificar a necessidade de complementação das informações dos dados na literatura por meio de experimentos que subsidiem a bioisenção, demonstrando a importância do investimento na pesquisa e também na harmonização dos requisitos para isenção dos estudos de BE/BDR a fim de facilitar a bioisenção de novos fármacos por meio deste sistema.

REFERÊNCIAS

AMIDON, G. L., LENNERNÄS, H., SHAH, V. P., CRISON, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical research**, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.

ANSEL, H. C., POPOVICH, N. G., ALLEN, J., LOYDE, V., **Farmacotécnica: Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 9ª Edição. São Paulo: Artemed, 2013. Páginas 151, 152.

ARAUJO, A. C. F., BORIN, M. F. Influência de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos. **Brasília Médica. Brasília**, v.49, n.4, p. 267-278, 2012.

ARAÚJO L.U., ALBUQUERQUE K.T., KATO K.C. et al, Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. **Rev Panam Salud Publica**, v.28, n.6 p.480–92, 2010.

ARRUNÁTEGUI, L.B.; SILVA-BARCELLOS, N.M.; BELLAVINHA, K.R.; EV, L.S.; SOUZA, J. Biopharmaceutics classification system: importance and inclusion in biowaiver guidance. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 51, n. 1, p. 143-154, 2015.

AULTON, M. E. Delineamento de Formas Farmacêuticas. 4. Ed., Porto Alegre, Elsevier, 855p, 2016.

BARONE, Joseph A. *et al.* Comparative dissolution performance of internationally available piroxicam products. **Drug intelligence & clinical pharmacy**, v. 22, n. 1, p. 35-40, 1988.

BARONE, J. A. Comparative potency and dissolution performance of internationally available piroxicam products. **Pharmacoeconomics**, v. 1, n. 1, p. 49-52, 1992.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**, volume 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2019.

BRASIL. Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996. **Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial**. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9279.htm> Acesso em: 22/01/2019

BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999a. **Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências**. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L9782.htm> Acesso em: 04/08/2019

BRASIL. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999b. **Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o**

medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9787.htm> Acesso em: 22/02/2019

BRASIL. Ministério da Saúde. Vigilância Sanitária. **Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade: bioequivalência.** Brasília: Gerencia Gera de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos, 2002a. V.1, módulo 1/3.

BRASIL. RE nº 481 de 19 de março de 2002b. **Guia para Isenção e substituição de estudos bioequivalência.** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RE_897_2003_COMP.pdf/cefb677c-2e03-43ee-97f5-65c01cd00190> Acesso em: 04/08/2019

BRASIL. Resolução RDC nº 134, de 29 de maio de 2003a. **Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados.** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_134_2003_COMP.pdf/9e10dede-c5fa-4069-9b5e-8d6d000bed31> Acesso em: 04/08/19

BRASIL. Resolução RDC nº 135, de 29 de maio de 2003b. **Bases legais para concessão de registro de medicamentos.** Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao_sanitaria/135.pdf> Acesso em: 03/05/2018

BRASIL. Resolução RDC nº 31 de 11 de agosto de 2010b. **Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo.** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_31_2010_COMP.pdf/85adb5d2-94f7-4b31-8b59-754ecd1ccd52> Acesso: 12/02/19.

BRASIL. Resolução RDC nº 37, de 3 de agosto de 2011. **Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências.** Diário Oficial da União, Brasília, DF, 03 de agosto de 2011.

BRASIL. Resolução RDC nº 35 de 15 de junho de 2012. **critérios de indicação, inclusão e exclusão de medicamentos na Lista de Medicamentos de Referência.** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2913669/RDC_35_2012_COMP.pdf/304548f1-fad6-4d63-a506-540c84ae58a5> Acesso: 22/02/19.

BRASIL. Resolução RDC nº 73, de 7 de abril de 2016. **Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências.** Disponível em: <<https://www20.anvisa.gov.br/coifa/pdf/rdc73.pdf>> Acesso em: 09/06/2019.

BEDOR, D.C.G., O novo contexto da intercambialidade de medicamentos no Brasil: Medicamentos Similares e suas bases técnico-científicas, **Boletim Informativo Gerum**, v. 5, n. 2, p. 7-13, abr. 2014

BODE, H. *et al.* Investigation of nifedipine absorption in different regions of the human gastrointestinal (GI) tract after simultaneous administration of ¹³C- and ¹²C-nifedipine. **European journal of clinical pharmacology**, v. 50, n. 3, p. 195-201, 1996.

BERGSTRÖM, C.; DRESSMAN, J.; ARTURSSON, P. Permeability determination of six essential medicines. In: **FIP International Symposium on BA/BE of Oral Drug Products**. Tokyo, Japan. 2011.

CHAVDA, H.; PATEL, C.; ANAND, I. Biopharmaceutics classification system. **Systematic reviews in pharmacy**, v. 1, n. 1, p. 62, 2010.

CRISTOFOLETTI, R. **Análise comparativa da capacidade preditiva dos modelos de bioequivalência pautados no SCB ou SCBBD acerca do desfecho de um estudo de bioequivalência**. 2013. 210f. Dissertação (Mestrado Profissional em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária) – Universidade Estadual de Londrina. 2013.

CURTIVO, C.P.; MELO, E.B.; DONADUZZI, C.M. *et al.*, A bioequivalence study analyzed in face of the Brazilian generic drugs policy. **Latin American Journal of Pharmacy**, v.26, n.6, 2007.

DAHAN, A., MILLER, J. M., AMIDON, G. L. Prediction of solubility and permeability class membership: provisional BCS classification of the world's top oral drugs. **The AAPS journal**, v. 11, n. 4, p. 740-746, 2009a.

DAHAN, A.; AMIDON, G. L. Small intestinal efflux mediated by MRP2 and BCRP shifts sulfasalazine intestinal permeability from high to low, enabling its colonic targeting. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 297, n. 2, p. G371-G377, 2009b.

EUROPEAN. Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Evaluation of Medicines for Human Use. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. London: EMEA, 2001, 19p. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/note-guidance-investigation-bioavailability-bioequivalence_en.pdf> Acesso em: 12/02/2019

EMA. Guideline on the Investigation of Bioequivalence, January 2010. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf> Acesso em: 01/04/2019

DE SOUZA, J., FREITAS, Z. M. F., STORPIRTIS, S. Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, p. 515-527, 2007.

FOOD DRUG ADMINISTRATION. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based

on a Biopharmaceutics Classification System, December 2017. Disponível em: <<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070246.pdf>> Acesso em: 01/04/2019

FINCHER, J.H. Particle size of drugs and its relationship to absorption and activity. **Journal Pharmaceutical Science**. v. 57, n.11, p.1825-1835. 1968.

KARALIS, V.; MANCHERAS P.; PEER, A.; SHAH, V. Bioavailability and Bioequivalence: Focus on Physiological Factors and Variability. **Pharmaceutical Research**, v.1, p. 85-96, 2008.

KASIM, N.A. *et al.* Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification. **Molecular Pharmaceutics**, v. 1, n. 1, p. 85-96, 2004.

LENNERNAS, H. *et al.* The effect of amiloride on the in vivo effective permeability of amoxicillin in human jejunum: experience from a regional perfusion technique. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 15, n. 3, p. 271-277, 2002.

LENNERNAS, H., ABRAHAMSSON, B., The use of biopharmaceutic classification of drugs in drug discovery and development: Current status and future extension. **Jornal of Pharmacy and Pharmacology**, v.57,n.3, p.273-285,2005.

LENNERNAS, H., AMIDON, G.L., SHAH, V.P. *et al.*, A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v.12, n 3, 1995.

LIN, Xuena *et al.* Attenuation of intestinal absorption by major efflux transporters: quantitative tools and strategies using a Caco-2 model. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 39, n. 2, p. 265-274, 2011.

LI, F. *et al.* Transport of levovirin prodrugs in the human intestinal Caco-2 cell line. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 95, n. 6, p. 1318-1325, 2006.

LIPKA, E.; AMIDON, G. L. Setting bioequivalence requirements for drug development based on preclinical data: optimizing oral drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v. 62, n. 1-2, p. 41-49, 1999.

LÖBENBERG, R. *et al.* Toward global standards for comparator pharmaceutical products: case studies of amoxicillin, metronidazole, and zidovudine in the Americas. **The AAPS journal**, v. 14, n. 3, p. 462-472, 2012.

MARTINEZ, M., AMIDON G.L., CLARKE, L., *et al.* A pplying the biopharmaceutics classification system to veterinary pharmaceutical products Part II. Physiological considerations. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 54, 825–850, 2002.

MEHTA, A. C.; HART-DAVIES, S.; KAY, E. A. In vitro dissolution studies on nifedipine capsules. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 20, n. 4, p. 243-245, 1995.

NASCIMENTO, A.M., **Interações sólido-líquido e sua importância no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata**, Rio de Janeiro: [s.n], 2011.

PANCHAGNULA, R., THOMAS, N.S., Biopharmaceutics and pharmacokinetics in drug research. **International Journal of Pharmaceutics**, v.201, p.131-150, 2000.

PETERNEL, L., *et al.* Suitability of isolated rat jejunum model for demonstration of complete absorption in humans for BCS-based biowaiver request. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 101, n. 4, p. 1436-1449, 2012.

REDDY, B.B.K., KARUNAKAR, A. Biopharmaceutics classification system: A regulatory approach. **Dissolution Technologies**, v. 18, n. 1, p. 31-37, 2011.

SENA I.C.S., DOS SANTOS J.L.A., ANDRADE P.H.S., *et al.* Excipientes farmacêuticos e seus riscos à saúde: uma revisão da literatura. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo** v, v. 5, n. 4, p. 25-34, 2014.

SHAILESH, V.B.; ARPANA, R.P.; GUDITI, V.S.; VARSHA, B.P. A comparative study of approaches used to improve solubility of roxithromycin. **Powder Technology**, n.169, p.22-32, 2006.

STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P.G.; RODRIGUES, D. *et al.* Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Rev. Bras. Cien. Farm.**, São Paulo, v.35, n.1, p.1-16, 1999.

STORPIRTIS S., GONÇALVES J. E., CHIANN C. *et al.*, Biofarmacotécnica, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2015.

SKOLNIK, Suzanne *et al.* Towards prediction of in vivo intestinal absorption using a 96-well Caco-2 assay. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 99, n. 7, p. 3246-3265, 2010.

TAKAGI, T., RAMACHANDRAN, C., BERMEJO, M. *et al.* A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. **Molecular pharmaceutics**, v. 3, n. 6, p. 631-643, 2006.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services, Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Food and Drug Administration, 2017. Disponível em: <<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070246.pdf>> Acesso em: 01/04/2019.

UNITED STATES. National Archives and Records Services. Office of the Federal Register. Code of Federal Regulations. Title 21: Food and Drug Administration. Part 320. Bioavailability and bioequivalence requirements. 2001. p. 186-200. Disponível em: <<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=320&showFR=1&subpartNode=21:5.0.1.1.8.2>> Acesso: 12/02/2019

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 34 Report Geneva: WHO, 1996. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5516e/s5516e.pdf>> Acesso: 12/02/2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Proposal to waive *in vivo* bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms. Technical Report Series, No. 937, 40th Report, Annex 8 of WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 2006. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf> Acesso em: 02/11/2019

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO technical report series, No. 992 annex 7. Multisource (Generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. 2015.

YASIR, M., ASIF, M., KUMAR, A., AGGARVAL, A. Biopharmaceutical classification system: An account. **International Journal of PharmTech Research**, v. 2, n. 3, p. 1681-1690, 2010.

YAZDANIAN, Mehran *et al.* The “high solubility” definition of the current FDA guidance on biopharmaceutical classification system may be too strict for acidic drugs. **Pharmaceutical research**, v. 21, n. 2, p. 293-299, 2004.

YEE, S. In vitro permeability across Caco-2 cells (colonic) can predict in vivo (small intestinal) absorption in man—fact or myth. **Pharmaceutical research**, v. 14, n. 6, p. 763-766, 1997.

WU, C. Y., & BENET, L. Z. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. **Pharmaceutical research**, v. 22, n. 1, p. 11-23, 2005.