



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA



KATHLEEN TAWANE NOLASCO PEREIRA

**BIOSENÇÃO: CONCEITOS E IMPLICAÇÕES NO REGISTRO DE
MEDICAMENTOS**

OURO PRETO

2024

KATHLEEN TAWANE NOLASCO PEREIRA

**BIOSENÇÃO: CONCEITOS E IMPLICAÇÕES NO REGISTRO DE
MEDICAMENTOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
como requisito parcial para obtenção do
título de Bacharel em Farmácia pela
Universidade Federal de Ouro Preto.

Orientadora: Dra. Jacqueline de Souza

OURO PRETO

2024

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

P436b Pereira, Kathleen Tawane Nolasco.
Bioisenção [manuscrito]: conceitos e implicações no registro de medicamentos. / Kathleen Tawane Nolasco Pereira. - 2025.
46 f.: il.: , gráf., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Jacqueline de Souza.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Medicamentos - Registros. 2. Medicamentos- Equivalência Terapêutica. 3. Sistema de Classificação Biofarmacêutica. I. Souza, Jacqueline de. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 615.01

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA



FOLHA DE APROVAÇÃO

Kathleen Tawane Nolasco Pereira

Bioisenção: Conceitos e implicações no registro de medicamentos

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia

Aprovada em 07 de fevereiro de 2025

Membros da banca

Dra. Jacqueline de Souza - Orientadora Universidade Federal de Ouro Preto
Dra. Neila Márcia Silva Barcellos - Universidade Federal de Ouro Preto
Dra. Débora Priscila de Campos - Universidade Federal de Ouro Preto

Profa. Jacqueline de Souza, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 18/03/2025



Documento assinado eletronicamente por **Jacqueline de Souza**, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR, em 18/03/2025, às 09:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0876697** e o código CRC **ADA4AD94**.

AGRADECIMENTOS

Ao concluir este Trabalho de Conclusão de Curso, sinto-me imensamente grata por todo o apoio e incentivo que recebi ao longo desta jornada. Gostaria de dedicar este espaço para expressar minha gratidão às pessoas que foram fundamentais para esta conquista.

Em primeiro lugar, agradeço à minha família, que esteve ao meu lado em todos os momentos. À minha mãe, Marly de Assis Nolasco, por seu amor incondicional, paciência e por acreditar em mim quando eu mesmo duvidava. Suas palavras de incentivo e seus sábios conselhos foram a base que sustentou os meus passos. À minha irmã, Dayane Nolasco Pereira, pela amizade e apoio constante. Seus sorrisos e palavras de apoio foram um alívio nos momentos mais difíceis.

Aos meus amigos, que se mostraram verdadeiros companheiros durante todo o percurso acadêmico. Obrigado por cada momento de descontração e por estarem presentes nos momentos mais desafiadores, oferecendo sempre uma palavra de apoio e motivação.

Não poderia deixar de agradecer à minha orientadora, a professora Dra. Jacqueline de Souza. Sua orientação, paciência e conhecimento foram essenciais para a realização deste trabalho. Agradeço por acreditar no meu potencial e por me guiar com tanto brilhantismo e dedicação.

A todos vocês, meu sincero muito obrigado. Este trabalho é um reflexo do apoio e amor que recebi de cada um de vocês.

RESUMO

O presente trabalho abordou o conceito de bioisenção, focando em suas aplicações e benefícios para o registro de novos medicamentos, conforme as diretrizes da Anvisa. Inicialmente, apresentou a bioisenção como uma alternativa aos estudos de bioequivalência *in vivo*, quando evidências *in vitro* eram suficientes. A pesquisa comparou as abordagens de bioisenção adotadas por agências reguladoras internacionais, como Anvisa, FDA, EMA e Health Canada, ressaltando semelhanças e diferenças. A análise comparativa das diretrizes revelou uma tendência de harmonização global, evidenciada pela evolução das regulamentações da Anvisa que, em 2022, expandiu o escopo de bioisenção para incluir medicamentos das Classes I e III do SCB. Essa mudança facilitou o desenvolvimento e registro de medicamentos genéricos e similares, promovendo o seu uso de forma mais eficiente e acessível. A Federação Internacional Farmacêutica (FIP) também foi mencionada em decorrência de conduzir estudos para elaboração de monografias que apresentaram e discutiram os parâmetros para a prática de bioisenção. Um dos objetivos foi exemplificar as aplicações da bioisenção em relação à forma farmacêutica, dose, e utilizando o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). Dessa forma, discutiu resultados apresentados na literatura científica, como docetaxel, voriconazol e azacitidina, para demonstrar a complexidade e os critérios rigorosos necessários para a concessão de bioisenção, especialmente em medicamentos de alta solubilidade e permeabilidade. Além disso, abordou a linearidade farmacocinética como um fator crucial na decisão sobre bioisenção, exemplificado pelo estudo da desvenlafaxina, que demonstrou a viabilidade de bioisenção com base na proporcionalidade de dose. Concluiu-se que a bioisenção não só otimizou o processo regulatório, mas também potencializou a inovação e acessibilidade no mercado farmacêutico, beneficiando tanto as agências reguladoras quanto os pacientes.

Palavras-chave: Bioisenção, dose, forma farmacêutica, Sistema de Classificação Biofarmacêutica.

ABSTRACT

The present work addressed the concept of biowaiver, focusing on its applications and benefits for the registration of new drugs, according to Anvisa's guidelines. Initially, it presented biowaiver as an alternative to in vivo bioequivalence studies when in vitro evidence was sufficient. The research compared the biowaiver approaches adopted by international regulatory agencies, such as Anvisa, FDA, EMA, and Health Canada, highlighting similarities and differences. The comparative analysis of the guidelines revealed a trend towards global harmonization, evidenced by the evolution of Anvisa's regulations, which, in 2022, expanded the scope of biowaiver to include drugs from Classes I and III of the BCS. This change facilitated the development and registration of generic and similar drugs, promoting their use more efficiently and accessibly. The International Pharmaceutical Federation (FIP) was also mentioned for conducting studies to develop monographs that presented and discussed the parameters for the practice of biowaiver. One of the objectives was to exemplify the applications of biowaiver concerning pharmaceutical form, dose, and using the Biopharmaceutics Classification System (BCS). In this way, it discussed results presented in the scientific literature, such as docetaxel, voriconazole, and azacitidine, to demonstrate the complexity and rigorous criteria necessary for granting biowaiver, especially in drugs with high solubility and permeability. Additionally, it addressed pharmacokinetic linearity as a crucial factor in the biowaiver decision, exemplified by the study of desvenlafaxine, which demonstrated the feasibility of biowaiver based on dose proportionality. It was concluded that biowaiver not only optimized the regulatory process but also enhanced innovation and accessibility in the pharmaceutical market, benefiting both regulatory agencies and patients.

Keywords: Biowaiver, dose, pharmaceutical form, Biopharmaceutical Classification System.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Sistema de Classificação Biofarmacêutica.....	14
-----------------------------------------------------------------	-----------

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tabelas comparativa das resoluções relacionadas à bioisenção no Brasil de 2011-2024.....	21
Tabela 2 - Comparação dos critérios para bioisenção de novos medicamentos segundo o SCB, indicados pela Anvisa, EMA, FDA e Health Canada.....	27

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Monografias sobre bioisenção segundo SCB disponíveis no site da FIP.....	39
Gráfico 2 - Agrupamento segundo as 4 classes do SCB das monografias sobre bioisenção de novos medicamentos disponibilizadas pela FIP.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC: Área Sob a Curva
BD: Biodisponibilidade
BE: Bioequivalência
DCB: Denominação Comum Brasileira
EMA: Agência Europeia de Medicamentos
EQ: Equivalente
FDA: Administração Federal de Alimentos e Medicamentos
FIP: Federação Internacional Farmacêutica
ICH: Conferência Internacional de Harmonização
IFA: Insumo Farmacêutico Ativo
RDC: Resolução da Diretoria Colegiada
SCB: Sistema de Classificação Biofarmacêutica
SCDD: Sistema de Classificação de Disposição de Fármacos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
3. OBJETIVOS.....	16
3.1. Objetivo geral.....	16
3.2. Objetivos específicos.....	16
4. METODOLOGIA.....	17
4.1. Revisão de conceitos.....	17
4.2. Comparação de bioisenção entre as diferentes agências regulatórias de 08/2011 até 09/2022.....	17
4.3. Aplicações da bioisenção a partir da forma farmacêutica, da dose e do Sistema e Classificação Biofarmacêutica.....	17
4.3.1 - Forma farmacêutica.....	17
4.3.2 - Dose.....	18
4.3.3 - Sistema de classificação biofarmacêutico.....	18
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	19
5.1. Conceitos.....	19
5.1.1. Equivalência farmacêutica.....	23
5.1.2. Biodisponibilidade.....	23
5.1.3. Bioequivalência.....	23
5.1.4. Equivalência terapêutica.....	24
5.1.5. Medicamento referência.....	24
5.1.6. Medicamento genérico.....	24
5.1.7. Medicamento similar.....	25
5.1.8. Medicamento novo.....	25
5.2. Comparação de bioisenção entre as diferentes agências regulatórias de 08/2011 até 09/2022.....	25
5.3. Aplicações da bioisenção a partir da forma farmacêutica, dose e do Sistema de Classificação Biofarmacêutica.....	31
5.3.1 - Forma farmacêutica.....	32
5.3.2 - Dose.....	34
5.3.3 - Sistema de classificação biofarmacêutico.....	35
6. CONCLUSÕES.....	39
REFERÊNCIAS.....	40
ANEXO I.....	44

1. INTRODUÇÃO

Na indústria farmacêutica global, a busca por métodos mais eficientes, econômicos e seguros para o desenvolvimento e registro de novos medicamentos tornou-se uma prioridade. Neste contexto dinâmico e desafiador, o conceito de bioisenção emergiu como uma abordagem inovadora e promissora, oferecendo uma alternativa cientificamente fundamentada aos tradicionais e onerosos estudos de bioequivalência *in vivo* (DAVIT *et al.*, 2016).

A bioisenção representou um avanço significativo no processo regulatório de medicamentos, permitindo a aprovação de certos produtos farmacêuticos com base em evidências *in vitro* rigorosas, em vez de estudos clínicos extensos e dispendiosos (AMIDON *et al.*, 1995). Esta abordagem não apenas acelerou o desenvolvimento de medicamentos, mas também reduziu substancialmente os custos associados, mantendo os padrões de segurança e eficácia dos produtos. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) desempenhou um papel crucial na adaptação e implementação dessas diretrizes, alinhando-se às práticas internacionais (ANVISA, 2022).

Este trabalho explorou o conceito de bioisenção, suas aplicações multifacetadas e os benefícios tangíveis que ofereceu para o registro de novos medicamentos. O estudo focou especialmente nas diretrizes estabelecidas pela Anvisa, contextualizando-as no panorama regulatório internacional. Por meio de uma análise detalhada, buscou-se elucidar como a bioisenção otimizou o processo de desenvolvimento e registro de medicamentos, contribuindo significativamente para a acessibilidade e disponibilidade de tratamentos farmacológicos no Brasil.

Além dos benefícios diretos para a indústria farmacêutica, a bioisenção beneficia também outros pilares importantes do setor, como as agências reguladoras e os pacientes. Para as agências reguladoras, a bioisenção permite uma avaliação mais ágil e menos onerosa dos medicamentos, possibilitando que recursos sejam alocados para outras áreas críticas de análise e controle. Para os pacientes, os benefícios incluem maior rapidez na disponibilização de medicamentos no mercado e, potencialmente, menores custos, o que pode melhorar a acessibilidade a tratamentos essenciais.

A pesquisa se baseou em uma revisão abrangente e crítica da literatura científica e regulatória, ancorada nas normativas brasileiras e incorporando perspectivas internacionais. Abordaram-se desde os fundamentos biofarmacêuticos até as nuances das normas regulatórias que regem a aplicação da bioisenção.

Uma análise comparativa aprofundada das abordagens de bioisenção adotadas por importantes agências reguladoras internacionais, incluindo a Administração Federal de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (*Food and Drug Administration - FDA*), a Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency - EMA*) da União Europeia e o Departamento de Saúde do Canadá (*Health Canada*), foi realizada. Esta comparação não apenas destacou as diferenças e semelhanças entre as diversas abordagens regulatórias, mas também proporcionou uma visão global e integrada das práticas de bioisenção, identificando tendências futuras e oportunidades de harmonização internacional.

Evidenciou-se como a bioisenção revolucionou o processo de desenvolvimento e registro de medicamentos, proporcionando uma abordagem inovadora que otimiza recursos e simplifica procedimentos regulatórios. A metodologia permite reduzir significativamente custos operacionais e tempo de desenvolvimento, sem comprometer os rigorosos padrões de segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos. Löbenberg e Amidon (2000) destacam que este equilíbrio delicado entre eficiência científica e garantia terapêutica representa um marco crucial na indústria farmacêutica contemporânea, transformando paradigmas tradicionais de pesquisa e registro de medicamentos.

Além disso, o trabalho abordou as implicações éticas e econômicas da bioisenção, considerando seu impacto potencial na acessibilidade a medicamentos, especialmente em países em desenvolvimento. Propuseram-se direções para pesquisas futuras, como o refinamento dos critérios de bioisenção e a expansão de sua aplicabilidade a classes mais amplas de medicamentos.

Por fim, esta pesquisa visou contribuir para o avanço do conhecimento na área regulatória farmacêutica, fornecendo *insights* valiosos e aplicáveis tanto para profissionais da indústria quanto para reguladores, pacientes e pesquisadores acadêmicos. Ao final, buscou-se não apenas consolidar o entendimento atual sobre bioisenção, mas também abrir novas perspectivas para sua aplicação e desenvolvimento futuro no contexto brasileiro e global. Essa abordagem promove uma indústria farmacêutica mais eficiente, ética e acessível, beneficiando diretamente as agências reguladoras pela otimização dos processos de avaliação e os pacientes, ao garantir maior rapidez e acesso a medicamentos seguros e eficazes.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

O conceito de bioisenção tem sido amplamente discutido e aplicado na indústria farmacêutica, especialmente no contexto do desenvolvimento de novos medicamentos. A bioisenção é um processo em que a necessidade de realizar estudos de bioequivalência *in vivo* para um medicamento pode ser isentada com base em evidências científicas (BRASIL, 2011). Este conceito tem ganhado cada vez mais relevância devido ao seu potencial de otimizar o processo de desenvolvimento de medicamentos, reduzindo custos e tempo sem comprometer a segurança e eficácia (DAVIT *et al.*, 2016).

Segundo Amidon e colaboradores (1995), o SCB é uma ferramenta importante que auxilia na decisão sobre a bioisenção. O SCB classifica os fármacos em quatro categorias, dependendo de sua solubilidade e permeabilidade intestinal, conforme detalhado no Quadro 1, apresentado a seguir.

Quadro 1 - Sistema de Classificação Biofarmacêutica

Classe I ↑ Solubilidade ↑ Permeabilidade	Classe II ↓ Solubilidade ↑ Permeabilidade
Classe III ↑ Solubilidade ↓ Permeabilidade	Classe IV ↓ Solubilidade ↓ Permeabilidade

Fonte: Adaptado de Anvisa, 2019.

Esta classificação ajuda a prever a probabilidade de um fármaco ser absorvido pelo sistema circulatório após a administração oral do medicamento, sendo, portanto, relevante para decidir se um medicamento é elegível para bioisenção ou não. Wu e Benet (2005) expandiram ainda mais este conceito, propondo o Sistema de Classificação de Disposição de Fármacos (SCDD), que considera não apenas a solubilidade e permeabilidade, mas também o metabolismo e a eliminação do fármaco.

A aplicação da bioisenção pode trazer benefícios significativos para o registro de novos medicamentos. Em primeiro lugar, pode economizar tempo e recursos financeiros no desenvolvimento de novos produtos, já que os estudos *in vivo* são demorados e caros (COOK

et al., 2010). No entanto, é crucial lembrar que a bioisenção não deve ser aplicada indiscriminadamente. A legislação vigente prevê bioisenção segundo a forma farmacêutica do medicamento, a dose administrada e o SCB. O medicamento precisa atender a certos critérios estabelecidos pela Anvisa dentro de cada uma das categorias anteriormente citadas para ser considerado elegível para bioisenção (BRASIL, 2022).

A bioisenção é um conceito amplamente utilizado na indústria farmacêutica e refere-se à isenção de estudos de biodisponibilidade/bioequivalência *in vivo* para o registro de novos medicamentos. A distinção entre medicamentos inovadores/referência, genéricos, similares e novos é crucial para entender as aplicações da bioisenção. Medicamentos inovadores são aqueles que foram desenvolvidos originalmente e têm eficácia e segurança comprovadas por meio de estudos clínicos. Estes geralmente são indicados pelas agências reguladoras para serem utilizados como medicamento de referência nos estudos de bioequivalência e biodisponibilidade relativa. Já os medicamentos genéricos são cópias dos medicamentos de referência, mas produzidos por outros fabricantes após a expiração da patente do medicamento original. Os medicamentos similares, por sua vez, são equivalentes aos medicamentos de referência em termos de eficácia e segurança, mas podem apresentar diferenças em termos de tamanho, forma, embalagem e rotulagem. Os medicamentos similares também apresentam em sua embalagem além da Denominação Comum Brasileira (DCB) um nome de fantasia ou marca registrada. Por fim, os medicamentos novos são aqueles com Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) novo no país (BRASIL, 2017). Essa categorização é fundamental para a aplicação correta da bioisenção, como destacado por Löbenberg e Amidon (2000).

A bioisenção baseada na forma farmacêutica refere-se à dispensa de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência para medicamentos sob a forma de soluções aquosas de uso oral, pós ou outras formas farmacêuticas que resultem em soluções aquosas orais antes da administração. Para que essa isenção seja aplicável, a formulação teste deve imitar de maneira ideal a do medicamento comparador. Formas farmacêuticas como soluções aquosas orais, que apresentam comportamento previsível em termos de solubilidade e liberação, podem ser candidatas à bioisenção, desde que atendam aos critérios de equivalência farmacêutica e não apresentem alterações significativas nos excipientes que possam influenciar a absorção (BRASIL, 2022).

Já a bioisenção com base na dose terapêutica foca na avaliação de como diferentes concentrações do medicamento se comportam em termos de absorção e eficácia. Para ser elegível para bioisenção, é crucial que a dose administrada possibilite uma concentração

plasmática proporcional, assegurando uma resposta terapêutica previsível. É necessário demonstrar a proporcionalidade entre as diferentes dosagens e concentrações plasmáticas desejáveis, garantindo que alterações na dose e concentrações plasmáticas geradas não resultem em variações significativas nos parâmetros farmacocinéticos. Além disso, a semelhança entre as diferentes concentrações deve ser comprovada por meio de testes de desempenho *in vitro*, assegurando que todas as formulações se comportem de maneira equivalente no organismo (BRASIL, 2022).

Outro aspecto relevante é o uso do SCB. Este sistema aloca os fármacos em quatro classes com base na sua solubilidade aquosa e permeabilidade intestinal. A Anvisa adota o SCB como critério para a concessão de bioisenção, sendo que apenas os medicamentos das classes I e III são candidatos à bioisenção (BRASIL, 2022). Esse sistema proporciona um marco regulatório claro e bem definido, que facilita a avaliação e a aplicação da bioisenção, garantindo que apenas fármacos contidos em medicamentos cujos excipientes ou são iguais ao medicamento de referência ou não alteram a solubilidade e a permeabilidade do fármaco sejam considerados. Lennernäs e Abrahamsson (2005) discutem a importância do SCB na previsão da absorção de fármacos e sua relevância para a bioisenção. Portanto, é crucial analisar cuidadosamente essas características ao avaliar a bioisenção. Sendo que essa abordagem está alinhada com as diretrizes internacionais, como as da FDA e EMA, conforme discutido por Davit e colaboradores (2016).

A descrição desses critérios (forma farmacêutica, dose terapêutica e classificação biofarmacêutica) constitui a base para a aplicação da bioisenção em casos distintos e específicos. Analisar esses aspectos de forma abrangente e detalhada é essencial para justificar a viabilidade e a segurança da bioisenção no contexto acadêmico e profissional, assegurando que as normas regulatórias sejam rigorosamente observadas. Chen e Yu (2009) fornecem uma revisão abrangente sobre a aplicação desses critérios na prática regulatória.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Apresentar o conceito de bioisenção e demonstrar suas aplicações e benefícios para o registro de novos medicamentos, em conformidade com as diretrizes da Anvisa.

3.2. Objetivos específicos

- Apresentar o conceito de bioisenção e de temas necessários para o seu entendimento utilizando revisão da literatura com base nas normativas brasileiras.
- Comparar e contrastar as abordagens de bioisenção adotadas pelas seguintes agências reguladoras internacionais: Anvisa, FDA, EMA e Health Canada, destacando suas diferenças e semelhanças.
- Exemplificar as aplicações da bioisenção em razão da forma farmacêutica, da dose e utilizando o SCB.

4. METODOLOGIA

4.1. Revisão de conceitos

Foi realizada uma revisão cronológica e documental das legislações brasileiras relacionadas à bioisenção de medicamentos no período de tempo entre 2011 a 2024, com foco nas resoluções emitidas pela Anvisa. Foram levantados dados a partir de resoluções, normativas e guias técnicos publicados pela Anvisa, utilizando a *homepage* <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>. O objetivo foi compreender a evolução das diretrizes e suas influências no mercado de medicamentos no Brasil.

4.2. Comparação de bioisenção entre as diferentes agências regulatórias de 08/2011 até 09/2022

Foi realizada uma revisão das diretrizes de bioisenção entre as principais agências reguladoras internacionais: Anvisa, FDA, EMA e Health Canada. Para isso, foi conduzida uma busca bibliográfica abrangente nos sites dessas agências utilizando as seguintes *homepages*: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>; <https://www.fda.gov/>; <https://www.ema.europa.eu/en/homepage> e <https://www.canada.ca/en/health-canada.html>, empregando termos específicos como "bioisenção" e "biowaiver" sendo selecionadas as normativas mais recentes e a anterior a elas criando um quadro comparativo.

4.3. Aplicações da bioisenção a partir da forma farmacêutica, da dose e do Sistema e Classificação Biofarmacêutica

4.3.1 - Forma farmacêutica

Foram realizadas pesquisas detalhadas nas bases de dados CAPES e PubMed, utilizando as palavras-chave "bioisenção", "forma farmacêutica" e "soluções", combinadas por operadores booleanos, com filtros específicos para o período de 2013 a 2024, nos idiomas português e inglês. A estratégia metodológica envolveu uma busca inicial com termos amplos, seguida de refinamento a partir de filtros, como seleção por títulos e resumos, leitura na íntegra, análise crítica e registro em gerenciador de referências. Foram priorizados artigos

originais e de revisão com texto completo disponível, publicados em periódicos com revisão por pares na área de Ciências Farmacêuticas. Trabalhos duplicados, anteriores a 2013 e em idiomas diferentes de português ou inglês foram excluídos, garantindo assim uma seleção sistemática e rigorosa de publicações científicas sobre o tema.

4.3.2 - Dose

Foram realizadas pesquisas no Google Acadêmico, que envolveu levantamento bibliográfico criterioso com as palavras-chave "bioisemção", "dose" e "farmacocinética linear", abrangendo publicações em português e inglês no período de 2013 a 2024, utilizando operadores booleanos para refinamento dos resultados.

4.3.3 - Sistema de classificação biofarmacêutico

Realizou-se uma pesquisa detalhada no site da Federação Internacional Farmacêutica (FIP) usando a *homepage* <https://www.fip.org/publications?publicationCategory=64>, analisando as monografias sobre bioisemção com base no SCB. A busca focou na categoria de monografias de biowaivers, abrangendo publicações até agosto de 2024, utilizando "SCB" como palavra-chave.

As monografias foram categorizadas em dois grupos: as que indicavam bioisemção e as que não indicavam. Para ilustrar este processo de categorização, foram selecionados dois exemplos representativos de cada grupo.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Conceitos

A partir do conceito de bioisenção e outros pertinentes aos estudos, consideraram-se aspectos éticos, científicos e práticos. A bioisenção, como descrita por Araújo e colaboradores (2010), refere-se à possibilidade de substituir estudos de biodisponibilidade relativa ou bioequivalência *in vivo* por ensaios *in vitro* adequados, quando estes forem suficientes. Essa abordagem teve um impacto no desenvolvimento de medicamentos ao reduzir a necessidade de testes em seres humanos, promovendo uma pesquisa farmacêutica mais econômica e com a mesma credibilidade.

O período de 2011 a 2024 foi selecionado para a análise das resoluções relacionadas à bioisenção, uma vez que a RDC nº 37/2011 já abarcava questões pertinentes ao tema. Essa resolução foi seguida por uma série de outras que tratam da bioequivalência e bioisenção, culminando na RDC nº 749/2022, que atualiza e se alinha mais estreitamente com as diretrizes de outras agências reguladoras no mundo. Dessa forma, a regulamentação brasileira de 2011 apoiou essa prática, mas a principal referência passou a ser a RDC nº 749 de 2022, permitindo a substituição de estudos *in vivo* em condições específicas e alinhando-se ao objetivo de minimizar a exposição humana a testes (BRASIL, 2022).

A RDC nº 37/2011 estabelece um guia para a isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa e bioequivalência, permitindo simplificações no processo de registro de medicamentos (BRASIL, 2011). Posteriormente, a RDC nº 58/2013 introduziu parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos novos, genéricos e similares com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, com foco na segurança e eficácia dos produtos no mercado (BRASIL, 2013).

A RDC nº 73/2016 aborda as normas para mudanças pós-registro e o cancelamento de registro de medicamentos, assegurando a conformidade dos produtos registrados (BRASIL, 2016). Já a RDC nº 278/2019 estabelece requisitos para ensaios clínicos que comprovem a equivalência terapêutica de medicamentos inalatórios e sprays/nasais, ampliando o escopo dos produtos que necessitam de comprovação de eficácia (BRASIL, 2019).

Por fim, a RDC nº 749/2022 reitera e amplia as diretrizes de isenção de estudos de bioequivalência e biodisponibilidade, proporcionando maior agilidade ao processo de registro e comercialização de medicamentos. Essas resoluções, portanto, refletem um esforço contínuo

em aprimorar a regulamentação e a supervisão dos medicamentos, facilitando o acesso a terapias eficazes no Brasil (BRASIL, 2022).

A seguir, foi elaborada uma tabela comparativa a partir das resoluções relacionadas à bioisemção no Brasil no período de 2011 a 2024.

Tabela 1 - Tabelas comparativa das resoluções relacionadas à bioisenção no Brasil de 2011-2024

Aspecto	RDC n° 37/2011	RDC n° 58/2013	RDC n° 73/2016	RDC n° 278/2019	RDC n° 749/2022
Definição	Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências.	Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.	Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências.	Dispõe sobre os ensaios para comprovação de equivalência terapêutica para medicamentos inalatórios orais e sprays e aerossóis nasais.	Dispõe sobre isenção de estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa.
Solubilidade	Critérios para bioisenção baseados em alta solubilidade e permeabilidade do fármaco.	Não aborda diretamente solubilidade para bioisenção, mas foca em estabilidade e degradação.	Foca na solubilidade em contextos específicos de bioisenção para formas farmacêuticas orais sólidas.	Estabelece critérios de solubilidade para bioisenção, considerando a dissolução completa em 250 mL de solução tampão.	Define critérios para solubilidade em casos de isenção de estudos de bioequivalência para medicamentos de liberação imediata.
Permeabilidade	Considera a permeabilidade como critério para bioisenção, especialmente em fármacos de alta permeabilidade.	Não especifica permeabilidade como critério de bioisenção.	Enfatiza a permeabilidade como critério para bioisenção em medicamentos de liberação imediata.	Inclui permeabilidade como critério fundamental para bioisenção, utilizando métodos <i>in vitro</i> .	Avaliação de permeabilidade é essencial para determinar a elegibilidade para bioisenção, especialmente em medicamentos de liberação imediata.

Dissolução	Perfis de dissolução devem ser comparáveis entre o medicamento teste e o de referência para bioisenção.	Não aborda diretamente dissolução para bioisenção.	Perfis de dissolução são usados para demonstrar equivalência entre medicamentos de liberação imediata.	Requer que perfis de dissolução sejam semelhantes ao do produto de referência, com dissolução rápida (mínimo de 85% em até 30 minutos).	Perfis de dissolução são cruciais para determinar a elegibilidade para bioisenção, especialmente em medicamentos de liberação imediata.
Experimentos	Inclui estudos de bioequivalência e biodisponibilidade relativos como parte dos critérios para bioisenção.	Foca em estudos de estabilidade e degradação, sem mencionar diretamente experimentos de bioisenção.	Detalha a necessidade de estudos de equivalência farmacêutica e perfis de dissolução comparativos.	Validação de métodos experimentais é crucial, incluindo estudos de solubilidade e dissolução.	Exige validação de métodos experimentais para garantir que as diferenças não afetam a eficácia clínica.
Crítérios de Aprovação	Baseados na demonstração de equivalência farmacêutica e cumprimento de todos os requisitos técnicos e regulatórios.	Estabelece limites para notificação e qualificação de produtos de degradação, mas não aborda diretamente bioisenção.	Crítérios de aprovação incluem a conformidade com normas de bioisenção para medicamentos genéricos e similares.	Aplicável a todos os fabricantes de medicamentos, com foco na conformidade regulatória e técnica, incluindo a demonstração de equivalência farmacêutica.	Exige cumprimento de todos os requisitos técnicos e regulatórios, com foco na equivalência farmacêutica e terapêutica.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

5.1.1. Equivalência farmacêutica

Os medicamentos podem ser classificados com base em diversas características, sendo a equivalência farmacêutica um conceito fundamental nesse contexto. Por definição, medicamentos com a mesma forma farmacêutica, via de administração e quantidade da mesma substância ativa (ou seja, o mesmo sal ou éster da molécula terapêutica) são considerados equivalentes. Embora possam apresentar excipientes diferentes, estes devem ser adequados para a função destinada do medicamento. Segundo a Farmacopeia Brasileira, a equivalência farmacêutica envolve a comprovação de que dois medicamentos têm resultados equivalentes em testes *in vitro*, permitindo a análise comparativa da qualidade entre o medicamento teste e o medicamento referência (BRASIL, 2019; STORPIRTIS *et al.*, 2015).

5.1.2. Biodisponibilidade

A biodisponibilidade (BD) é um parâmetro crucial na avaliação da eficácia de medicamentos, que indica a velocidade e a extensão da absorção de um fármaco a partir de sua forma de dosagem. A BD é calculada por meio da curva de concentração do fármaco na circulação sistêmica em função do tempo ou pela sua excreção na urina. Para a avaliação da BD, são utilizadas métricas farmacocinéticas como concentração plasmática máxima ($C_{máx}$), tempo para alcançar a concentração plasmática máxima ($T_{máx}$) e a área sob a curva (ASC_{0-t}). O conceito de biodisponibilidade foi introduzido em 1945, e desde 1999, a partir da Lei nº 9787, sua avaliação de forma comparativa (bioequivalência) tornou-se rotina na regulamentação de medicamentos genéricos no Brasil (BRASIL, 1999; STORPIRTIS *et al.*, 2015).

5.1.3. Bioequivalência

A bioequivalência (BE), segundo a Anvisa, é definida como a demonstração de equivalência terapêutica entre produtos que têm a mesma forma farmacêutica e idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípios ativos. Os medicamentos administrados pela mesma via extravascular podem ter sua BE avaliada pela comparação das métricas farmacocinéticas relacionadas à biodisponibilidade, tais como, concentração máxima absorvida ($C_{máx}$) e velocidade do processo de absorção ($T_{máx}$). Estudos de BE são fundamentais para garantir o desempenho terapêutico de medicamentos que possam ter

sofrido modificações durante a fabricação, assegurando, assim, a eficácia dos medicamentos genéricos (BRASIL, 2002; TAKAGI *et al.*, 2006).

5.1.4. Equivalência terapêutica

A equivalência terapêutica refere-se à capacidade de dois medicamentos equivalentes apresentarem a mesma eficácia clínica e perfil de segurança ao serem administrados. Isso inclui a possibilidade de causar efeitos adversos semelhantes, o que fundamenta a intercambialidade entre medicamentos de referência e seus genéricos e os medicamentos de referência e seus similares equivalentes, também conhecidos como substituição genérica no ato da dispensação. Dessa maneira, medicamentos que demonstram tanto equivalência farmacêutica quanto equivalência terapêutica, quando administrados em uma mesma dose molar, têm eficácia e segurança essencialmente iguais, podendo ser avaliados por estudos de bioequivalência apropriados (BRASIL, 2019; STORPIRTIS *et al.*, 2015).

5.1.5. Medicamento referência

No contexto regulatório, o medicamento referência é aquele utilizado para comparação durante os estudos de BE para o desenvolvimento do medicamento genérico ou similar. Na maioria dos casos o medicamento de referência é um produto inovador registrado na Anvisa, cuja eficácia, segurança e qualidade foram cientificamente comprovadas no momento do registro (BRASIL, 2012; STORPIRTIS *et al.*, 2015).

5.1.6. Medicamento genérico

Os medicamentos genéricos, por sua definição, são semelhantes aos produtos de referência e buscam ser intercambiáveis. Para sua aprovação, devem apresentar a mesma substância ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica do medicamento referência, além de cumprirem os requisitos dos estudos de BE (BRASIL, 1999). No Brasil, os medicamentos genéricos são identificados pela letra "G" escrita em azul sobre uma faixa amarela na embalagem e pelo nome da substância ativa segundo a denominação comum brasileira (DCB).

5.1.7. Medicamento similar

Os medicamentos similares contêm os mesmos princípios ativos e têm características equivalentes em termos de concentração ou dosagem, forma farmacêutica e via de administração. No entanto, podem diferir em características como excipientes, embalagem e rotulagem. Para o registro de medicamentos similares, é necessário apresentar estudos de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica, um requisito que passou a ser obrigatório desde 2003. Assim, a regulamentação rigorosa sobre equivalência farmacêutica, terapêutica e biodisponibilidade assegura a qualidade e a eficácia dos medicamentos disponíveis no mercado, contribuindo para a segurança dos pacientes (BRASIL, 2003; STORPIRTIS *et al.*, 2015). Eles constituem uma alternativa mais econômica aos medicamentos de referência e são identificados no Brasil pela sigla "EQ" (equivalente) contida na bula (BRASIL, 2014).

5.1.8. Medicamento novo

Os medicamentos novos representam uma categoria ampla que abrange qualquer produto farmacêutico que não seja uma cópia direta de um medicamento já existente no mercado. Essa categoria inclui fármacos que são desenvolvidos com base em novas moléculas, novas combinações de princípios ativos ou novas formulações que visam melhorar a eficácia ou a segurança em comparação com tratamentos anteriores. Os novos medicamentos são frequentemente resultado de extensas pesquisas e inovações científicas, podendo oferecer opções terapêuticas inovadoras que atendem a necessidades médicas não satisfeitas (BRASIL, 2019).

5.2. Comparação de bioisenção entre as diferentes agências regulatórias de 08/2011 até 09/2022

Na Tabela 2, apresenta-se uma análise comparativa entre as principais agências reguladoras internacionais, incluindo a EMA, FDA, Anvisa e Health Canada, antes e depois da Assembleia da Conferência Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para o Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH), realizada em outubro de 2016. Durante essa assembleia, foi aprovada uma diretriz multidisciplinar inovadora, que abordou o uso das bioisenções com base no SCB. Essa abordagem, estendida para os medicamentos das

Classes I e III do SCB, trouxe uma nova perspectiva ao processo de regulação, ainda que seu reconhecimento não fosse homogêneo entre os diferentes países. Diante disso, as empresas farmacêuticas precisavam adotar estratégias regulatórias específicas, dependendo do mercado-alvo.

A diretriz visa padronizar as orientações regulatórias, ao oferecer suporte para a classificação biofarmacêutica de medicamentos e possibilitar a dispensa de estudos de bioequivalência, quando aplicável. Esse avanço tem o potencial de facilitar o desenvolvimento global de medicamentos, ao simplificar o processo regulatório entre os diversos mercados. Gradualmente, essa diretriz foi sendo adotada em diferentes países, sendo implementada pela EMA e Health Canada em 2020, pelo FDA em 2021 e, finalmente, pela Anvisa em 2022, por meio da publicação da RDC 749, consolidando assim uma convergência regulatória internacional no campo da bioisenção (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2020; HEALTH CANADA, 2020; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2021; BRASIL, 2022).

Tabela 2 - Comparação dos critérios para bioisenção de novos medicamentos segundo o SCB, indicados pela Anvisa, EMA, FDA e Health Canada

Parâmetros	ANVISA (2011)	ANVISA (2022)	EMA (2010)	EMA (2020)	FDA (2017)	FDA (2021)	Health Canada (2014)	Health Canada (2020)
Classe do SCB aceita	Apenas 21 fármacos da classe I	Classes I e III	Classes I e III	Classes I e III	Classes I e III	Classes I e III	Classes I e III	Classes I e III
Tipo de formulação	Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata	Liberação imediata oral ou suspensão	Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata; Formulações orodispersíveis sem absorção na cavidade oral	Liberação imediata oral ou suspensão	Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata	Liberação imediata oral ou suspensão	Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata; Formulações orodispersíveis sem absorção na cavidade oral e administradas com água	Liberação imediata oral ou suspensão
Excipientes	Bem estabelecidos, em quantidades compatíveis com a função pretendida; qualidade e quantidade	Classe I: Diferenças permitidas, exceto para excipientes que afetam absorção.	Classe I: Qualidade e quantidade iguais para excipientes críticos que afetam a BD. Classe III: Qualidade	Classe I: Diferenças permitidas, exceto para excipientes que afetam absorção. Classe III: Devem	Classe I: Excipientes usuais em quantidade consistente com a função pretendida; não contém nenhum excipiente que afete a	Classe I: Diferenças permitidas, exceto para excipientes que afetam absorção.	Classe I: Excipientes bem estabelecidos na quantidade usual; qualidade igual e quantidade similar.	Classe I: Diferenças permitidas, exceto para excipientes que afetam absorção.

	compatíveis com a função	Classe III: Devem ser iguais e similares	e quantidade iguais para excipientes críticos que afetam a BD; Qualidade igual e quantidade muito semelhante para os demais excipientes	ser iguais e similares	taxa ou a extensão de absorção do fármaco. Classe III: Qualidade igual e quantidade muito semelhante	Classe III: Devem ser iguais e similares	Classe III: Qualidade igual e quantidade muito semelhante	Classe III: Devem ser iguais e similares
pH para teste de solubilidade	pH 1,2, 4,5 e 6,8	1,2 a 6,8	Dentro da faixa de 1 a 6,8 (preferencialmente 1,2; 4,5 e 6,8, mais $1 < pK_a < 6,8$)	1,2 a 6,8	Dentro da faixa de 1 a 6,8	1,2 a 6,8	No mínimo, pH 1,2, 4,5 e 6,8	1,2 a 6,8
Volume para teste de solubilidade	Solúvel em 250 mL ou menos	Solúvel em 250 mL ou menos	Solúvel em 250 mL	Solúvel em 250 mL ou menos	Solúvel em 250 mL ou menos	Solúvel em 250 mL ou menos	Solúvel em 250 mL ou menos	Solúvel em 250 mL ou menos
Permeabilidade	Não discutido	BD absoluta é 85% ou se 85% da dose administrada for recuperada na urina como inalterada	Alta permeabilidade pode ser concluída quando a BD absoluta é 85%	BD absoluta é 85% ou se 85% da dose administrada for recuperada na urina como inalterada	Alta permeabilidade pode ser concluída quando a BD absoluta é 85%	BD absoluta é 85% ou se 85% da dose administrada for recuperada na urina como inalterada	Alta permeabilidade pode ser concluída quando a BD absoluta é 85%	BD absoluta é 85% ou se 85% da dose administrada for recuperada na urina como inalterada

Dissolução	Classe I: $\geq 85\%$ em 30 min	Classe I: $\geq 85\%$ em 30 min Classe III: $\geq 85\%$ em 15 min	Classe I: $\geq 85\%$ em 30 min Classe III: $\geq 85\%$ em 15 min	Classe I: $\geq 85\%$ em 30 min Classe III: $\geq 85\%$ em 15 min	Classe I: $\geq 85\%$ em 30 min Classe III: $\geq 85\%$ em 15 min	Classe I: $\geq 85\%$ em 30 min Classe III: $\geq 85\%$ em 15 min	Classe I: $\geq 85\%$ em 30 min Classe III: $\geq 85\%$ em 15 min	Classe I: $\geq 85\%$ em 30 min Classe III: $\geq 85\%$ em 15 min

Fonte: Adaptado de Esteves V. S. D., Fonseca L. B., Leandro K. C. (2021).

A bioisenção com base no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) é uma ferramenta importante para reduzir a carga regulatória no desenvolvimento e registro de medicamentos. No entanto, existem algumas diferenças nos critérios adotados pelas principais agências reguladoras, conforme apresentado na Tabela 2.

Em relação às classes do SCB aceitas, a FDA, EMA e Health Canada, tanto nas normativas mais antigas quanto nas mais recentes, aceitam fármacos das classes I e III como candidatos à bioisenção. Em contrapartida, a Anvisa indicou inicialmente, na RDC 37 de 2011, uma lista contendo apenas 21 fármacos específicos da classe I, listados na instrução normativa nº 10/2016. Quanto aos tipos de formulação, todas as agências aceitam formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata. A EMA e Health Canada também permitem formulações orodispersíveis sem absorção na cavidade oral. No que diz respeito aos excipientes, há um consenso geral de que devem ser bem estabelecidos e não afetar significativamente a absorção do fármaco, embora a Anvisa apresente critérios menos detalhados em comparação com as outras agências. Na avaliação da solubilidade, a maioria das agências requer testes em pelo menos 3 meios com valores de pH dentro da faixa fisiológica (1,2; 4,5 e 6,8), além da consideração do pKa do fármaco quando aplicável, enquanto a Anvisa especifica apenas os 3 valores de pH, sem mencionar o pKa. Quanto à permeabilidade, as agências internacionais consideram alta permeabilidade quando a fração absorvida em humanos é $\geq 85\%$ da dose administrada, critério não discutido na RDC 37 de 2011 da Anvisa. Os critérios de dissolução são relativamente semelhantes entre as agências, exigindo $\geq 85\%$ de dissolução em 30 minutos para classe I e em 15 minutos para classe III, sendo que a RDC 37 não aceita a bioisenção para medicamentos contendo fármacos da classe III do SCB.

Em suma, observa-se que a regulamentação brasileira sobre bioisenção baseada no SCB era inicialmente mais restritiva e menos detalhada em vários aspectos quando comparada às diretrizes internacionais, o que poderia limitar as oportunidades de aplicação dessa abordagem no desenvolvimento e registro de medicamentos no Brasil. No entanto, um dos avanços mais notáveis ocorreu na Anvisa. Em 2011, a agência brasileira limitava a bioisenção a apenas 21 fármacos da Classe I do SCB. Contudo, em 2022, a Anvisa expandiu significativamente seu escopo, alinhando-se às outras agências ao aceitar bioisenções para fármacos das Classes I e III do SCB (BRASIL, 2022). Esta mudança representa um marco importante na regulação farmacêutica brasileira, facilitando o desenvolvimento e registro de medicamentos genéricos e similares.

Adicionalmente, quanto ao tipo de formulação elegível para bioisenção, observa-se

uma ampliação consistente entre as agências. A Anvisa, que inicialmente considerava apenas formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata, passou a incluir também suspensões orais em 2022. Esta expansão é similar às diretrizes já adotadas pela EMA, FDA e Health Canada, que contemplavam formulações orodispersíveis e suspensões desde suas versões anteriores (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2010; HEALTH CANADA, 2014; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2017; BRASIL, 2022).

Os critérios para excipientes também sofreram refinamentos importantes. A Anvisa evoluiu de uma abordagem genérica em 2011 para diretrizes mais específicas em 2022, diferenciando os requisitos para fármacos das classes I e III. Esta mudança alinha-se às práticas já estabelecidas pelas outras agências, que há anos adotavam critérios mais detalhados para excipientes, especialmente aqueles que podem afetar a absorção do fármaco.

Em relação aos parâmetros de solubilidade, observa-se uma notável consistência ao longo do tempo e entre as agências. O intervalo de pH para testes de solubilidade (1,2 a 6,8) e o volume de solubilidade (250 mL ou menos) permaneceram praticamente inalterados, demonstrando um consenso internacional sobre estes critérios fundamentais.

A avaliação da permeabilidade dos fármacos também apresentou uma evolução significativa nas diretrizes da Anvisa. Em 2011, este aspecto não era explicitamente abordado pela agência brasileira. Já em 2022, a Anvisa adotou critérios alinhados com as outras agências, considerando alta permeabilidade quando a biodisponibilidade absoluta ou a recuperação na urina é igual ou superior a 85%.

Os critérios de dissolução mantiveram-se consistentes entre as agências e ao longo do tempo, com requisitos específicos para as Classes I ($\geq 85\%$ em 30 minutos) e III ($\geq 85\%$ em 15 minutos) do SCB.

Em suma, esta análise comparativa evidencia uma clara tendência de harmonização global das diretrizes de bioisenção. A evolução das regulamentações, especialmente notável no caso da Anvisa, demonstra um esforço coordenado para facilitar o desenvolvimento e registro de medicamentos, mantendo rigorosos padrões de qualidade, segurança e eficácia. Esta harmonização não apenas simplifica o processo regulatório para a indústria farmacêutica, mas também promove um acesso mais rápido e eficiente a medicamentos seguros e eficazes para a população.

5.3. Aplicações da bioisenção a partir da forma farmacêutica, dose e do Sistema de Classificação Biofarmacêutica

5.3.1 - Forma farmacêutica

A bioisenção é um mecanismo regulatório que vai além da simples dispensa de estudos de bioequivalência, configurando-se como um processo científico detalhado para garantir a segurança e eficácia dos medicamentos (CRANE *et al.*, 2019). No contexto brasileiro, a RDC nº 749 representa um marco legal que aprimora os critérios para isenção de estudos de biodisponibilidade (BRASIL, 2022).

A bioisenção, fundamentada na forma farmacêutica, adota uma metodologia sistemática de avaliação que leva em consideração as características específicas de cada tipo de formulação. No Brasil, a RDC nº 749/2022 estabelece diretrizes claras para esse processo, permitindo a dispensa de estudos de bioequivalência em determinadas condições, dependendo da forma farmacêutica (BRASIL, 2022). Para formas farmacêuticas orais sólidas, como comprimidos e cápsulas, a análise é conduzida de acordo com o SCB, que avalia a solubilidade e a permeabilidade do princípio ativo. Se o medicamento é classificado como de alta solubilidade e alta permeabilidade (Classe I) ou alta solubilidade e baixa permeabilidade (Classe III), ele pode ser elegível para bioisenção, desde que cumpra os critérios de segurança e eficácia estabelecidos (GARCÍA-ARIETA *et al.*, 2021).

No caso de formas líquidas, como soluções injetáveis e orais, são avaliados fatores como estabilidade, homogeneidade, concentração e o comportamento do princípio ativo sob diferentes condições. A bioisenção pode ser aplicada se os medicamentos teste e comparador forem equivalentes farmacêuticos e apresentarem formulações qualitativamente idênticas e quantitativamente semelhantes em relação aos excipientes que afetam a absorção (GARCÍA-ARIETA *et al.*, 2021).

Para algumas soluções aquosas de uso oral e formas farmacêuticas que geram soluções aquosas antes da administração, as isenções são possíveis desde que o teste e o comparador sejam equivalentes farmacêuticos, com formulações qualitativamente idênticas e quantitativamente semelhantes.

O voriconazol, um antifúngico de amplo espectro, ilustra de forma singular a complexidade das soluções orais (GARCÍA-ARIETA *et al.*, 2021). Suas características farmacológicas revelam um perfil farmacocinético complexo, com metabolismo hepático dependente da enzima CYP2C19, biodisponibilidade de 96% em doses baixas e alterações não lineares em doses superiores a 300mg. A variabilidade significativa na absorção e metabolização exige uma análise detalhada das variações em componentes secundários, como ciclodextrinas, garantindo que não alterem a absorção do princípio ativo. A regulamentação

permite pequenas variações em componentes não essenciais, com limite máximo de 10%, exigindo estudos rigorosos de equivalência farmacêutica.

A azacitidina representa um caso especial de medicamento injetável para tratamento de síndromes mielodisplásicas, com características farmacocinéticas únicas que criam um cenário regulatório complexo (ABEND *et al.*, 2022). Com meia-vida de eliminação curta (aproximadamente 40 minutos), metabolismo ultrarrápido e alta variabilidade na resposta terapêutica, requer comprovação rigorosa da estabilidade química, avaliação detalhada do processo de reconstituição e análise precisa do perfil de distribuição.

Já as formulações semissólidas, como cremes e pomadas, requerem estudos de liberação e penetração cutânea. As diretrizes específicas da RDC nº 749/2022 determinam a análise individualizada para cada caso, permitindo isenções para certas formulações, como soluções oftálmicas e otológicas, desde que seja comprovada a semelhança qualitativa e quantitativa com o medicamento comparador (BRASIL, 2022). Além disso, para medicamentos de aplicação tópica destinados à ação local, é essencial comprovar a semelhança por meio de testes de desempenho *in vitro*, incluindo a avaliação de pequenas diferenças em excipientes não críticos para a permeação cutânea (GARCÍA-ARIETA *et al.*, 2021).

As isenções para formas farmacêuticas parenterais que utilizam sistemas micelares também são possíveis, seguindo critérios rigorosos de composição e estabilidade, assegurando que a qualidade e eficácia do medicamento sejam mantidas conforme os padrões regulatórios. Essas diretrizes garantem que as isenções de bioequivalência sejam aplicadas sem comprometer a segurança e a eficácia dos medicamentos. O docetaxel, medicamento usado no tratamento de câncer, constitui um exemplo emblemático de solução micelar intravenosa, com composição complexa contendo polissorbato 80 e etanol. Sua formulação apresenta um sistema de distribuição do princípio ativo que cria desafios regulatórios importantes, exigindo análise metódica de suas características químicas, com atenção especial à estabilidade da estrutura micelar, verificação das variações na concentração de tensoativos, análise do impacto dos excipientes na biodisponibilidade e comprovação da equivalência terapêutica entre diferentes formulações (SANTOS *et al.*, 2021).

Os critérios de bioisenção exigem comprovação rigorosa de que as diferentes formulações mantêm características equivalentes de eficácia, segurança e qualidade. A regulamentação brasileira estabelece critérios específicos para bioisenção de diferentes formas farmacêuticas. A norma define seis critérios rigorosos para soluções, incluindo a rápida dispersão, objetivo principal de solubilização e comprovação da equivalência farmacêutica

(BRASIL, 2022). Essa abordagem mostra a capacidade da legislação nacional de criar uma estrutura própria, adaptada ao mercado farmacêutico brasileiro.

O princípio fundamental para bioisenção é a necessidade de justificativa técnica detalhada. Os laboratórios devem comprovar cientificamente cada variação, analisando mecanismos de absorção, propriedades farmacológicas e possíveis impactos no desempenho do medicamento (CRANE *et al.*, 2019).

A metodologia de bioisenção vai além de aspectos burocráticos. Representa um compromisso científico que equilibra segurança do paciente, rigor técnico, flexibilidade metodológica, estímulo à inovação e acessibilidade do medicamento (BRASIL, 2022).

Cada medicamento ilustra uma faceta do processo: o docetaxel mostra a complexidade das soluções micelares, o voriconazol demonstra a flexibilidade das soluções aquosas, e a azacitidina representa um caso especial de formulação injetável (SANTOS *et al.*, 2021).

A discussão técnica e detalhada sobre a possibilidade de bioisenção configura-se como um instrumento regulatório que promove o avanço da ciência farmacêutica, garantindo que cada nova formulação seja uma solução cientificamente validada para as necessidades de saúde.

A abordagem brasileira de bioisenção é um modelo de regulação inteligente, capaz de equilibrar proteção ao consumidor, estímulo à inovação e rigor científico. Mais do que um processo burocrático, é um mecanismo fundamental para assegurar a qualidade dos medicamentos no mercado nacional.

5.3.2 - Dose

A bioisenção por dose, regulamentada pela RDC nº 749, representa um marco na regulação farmacêutica brasileira, oferecendo uma abordagem científica inovadora para avaliação de medicamentos (BRASIL, 2022). Essa metodologia ganha contornos práticos e robustos quando analisada à luz de estudos farmacológicos contemporâneos, como a investigação de Pedrazzoli-Júnior e colaboradores sobre a desvenlafaxina (PEDRAZZOLI-JÚNIOR *et al.*, 2017).

A linearidade farmacocinética emerge como elemento fundamental na compreensão da bioisenção. No estudo específico da desvenlafaxina, os pesquisadores demonstraram um comportamento linear no intervalo de dose de 50 a 600 mg por dia, com estado de equilíbrio estabelecido após quatro a cinco dias de administração contínua (PEDRAZZOLI-JÚNIOR *et al.*, 2017). Essa característica alinha-se precisamente aos critérios estabelecidos pela RDC nº

749, que permite a dispensa de estudos de biodisponibilidade para medicamentos com propriedades farmacocinéticas proporcionais.

A metodologia adotada no estudo selecionou a dosagem de 50 mg para análise detalhada de bioequivalência, considerando a apresentação de 100 mg como potencialmente bioisenta. Essa abordagem materializa diretamente a Seção II do artigo 20 da resolução 749 de 2022, que preconiza a avaliação rigorosa da linearidade, proporcionalidade e similaridade entre diferentes concentrações (BRASIL, 2022).

A proporcionalidade da formulação foi meticulosamente avaliada, assegurando que todos os componentes mantivessem a mesma proporção. Os resultados comprovaram que as diferentes concentrações (50 mg e 100 mg) preservam características farmacocinéticas essenciais, sem alterações significativas nos parâmetros de absorção e distribuição.

Um aspecto crucial revelado pela pesquisa é a importância da análise dos excipientes. A RDC 749 estabelece que variações moderadas são permitidas, desde que não comprometam a eficácia terapêutica. No caso da desvenlafaxina, os pesquisadores demonstraram que as variações entre diferentes concentrações não impactaram significativamente o perfil farmacocinético do medicamento.

Na prática regulatória, isso significa que a apresentação de 100 mg pode ser registrada sem estudos adicionais de bioequivalência, desde que comprove similaridade com a concentração de 50 mg já extensivamente estudada. Essa abordagem não apenas simplifica o processo regulatório, mas também oferece benefícios significativos, como redução de custos, diminuição da necessidade de voluntários para testes e agilidade no processo de registro.

A resolução 749 de 2022 e o estudo Pedrazzoli-Júnior e colaboradores convergem para o princípio que a bioisenção não representa uma simplificação, mas uma metodologia científica que permite análise mais eficiente das diferentes concentrações de um medicamento. No caso específico da desvenlafaxina, isso significa ofertar diferentes opções de dosagem sem comprometer a qualidade terapêutica (BRASIL, 2022; PEDRAZZOLI-JÚNIOR *et al.*, 2017).

5.3.3 - Sistema de classificação biofarmacêutico

Para compreender a bioisenção segundo o SCB, procedeu-se a um levantamento sistemático da literatura científica, examinando estudos analíticos que abordam aspectos fundamentais da bioisenção, com ênfase em parâmetros como solubilidade, perfil de dissolução em diferentes meios, equivalência farmacêutica e análise comparativa de

dissolução. A metodologia de revisão permitiu mapear e sintetizar as principais contribuições científicas que fundamentam os critérios técnicos para a aplicação da bioisenção no contexto regulatório farmacêutico. Esses estudos foram fundamentais para isentar medicamentos das classes I e III do sistema de classificação biofarmacêutica dos testes de bioequivalência *in vivo*, conforme os critérios estabelecidos pela Anvisa (BRASIL, 2022).

Para formas farmacêuticas orais sólidas, como comprimidos e cápsulas, a análise sobre a possibilidade de bioisenção é conduzida de acordo com o SCB. Se o medicamento contém um fármaco classificado como de alta solubilidade e alta permeabilidade e alta solubilidade e baixa permeabilidade, eles podem ser elegíveis para bioisenção, desde que cumpra os critérios de segurança e eficácia estabelecidos (GARCÍA-ARIETA *et al.*, 2021).

Os resultados da investigação sobre bioisenção farmacêutica revelaram um cenário bastante complexo e multifacetado na regulação de medicamentos genéricos e similares. Ao analisar as 41 monografias da FIP publicadas até 2024, constatou-se que 73,2% dos medicamentos têm potencial para bioisenção, enquanto 26,8% não são recomendados para esta prática, como mostrado no Gráfico 1.

Os medicamentos foram classificados em diferentes categorias: 14 fármacos são da classe I, 6 estão na classe II, 9 pertencem à classe III, e 3 estão na classe IV. Além disso, 2 fármacos se enquadram nas classes I/II, um na classe III/IV, e 3 na classe I/III. Houve um medicamento na classe II/IV, e para dois deles, não foi possível determinar a classe, conforme ilustrado no Gráfico 2.

Na Classe I, dois medicamentos se destacaram com abordagens distintas de bioisenção. A Zidovudina, um antirretroviral crítico, apresentou características ideais para bioisenção, com alta solubilidade e permeabilidade consistente. Suas propriedades farmacocinéticas permitiram uma avaliação simplificada de equivalência, representando um cenário otimista de aplicação da metodologia (SOARES *et al.*, 2013).

Em contraste, o Sulfato de Quinidina, também classificado como Classe I, ilustrou os desafios regulatórios. Apesar de sua classificação inicial, o medicamento apresenta uma estreita janela terapêutica que impossibilita a bioisenção. A inconclusividade dos dados disponíveis e o crítico perfil de segurança impediram a recomendação de uma abordagem simplificada, evidenciando que a classificação segundo o SCB, por si só, não garante elegibilidade para bioisenção (GRUBE *et al.*, 2008).

Na Classe III, o Paracetamol emergiu como exemplo positivo de bioisenção. Com alta solubilidade e perfil de absorção previsível, o medicamento demonstrou potencial para uma avaliação de equivalência farmacêutica simplificada. Sua ampla utilização e perfil de

segurança estabelecido corroboram a possibilidade de aplicação da bioisenção (KALANTZI *et al*, 2005).

Em contrapartida, a Ribavirina representou os desafios complexos desta classe. Seu índice terapêutico extremamente estreito, combinado com mecanismos de transporte celular complexos, tornou a bioisenção não recomendada. Apesar da alta solubilidade, a variabilidade na permeabilidade e os riscos potenciais associados à variação na absorção impediram a aprovação de uma metodologia simplificada (GOODARZI *et al*, 2016).

A análise comparativa destes exemplos evidenciou que a bioisenção não se limita a uma classificação binária. Múltiplos fatores convergem para a decisão, incluindo solubilidade, permeabilidade, índice terapêutico e variabilidade potencial na absorção. A Zidovudina e o Paracetamol representaram cenários onde as características moleculares favorecem uma abordagem simplificada, enquanto o Sulfato de Quinidina e a Ribavirina destacaram os limites e complexidades do processo (SOARES *et al*, 2013; KALANTZI *et al*, 2005; GRUBE *et al*, 2008; GOODARZI *et al*, 2016).

Os resultados quantitativos, com 73,2% de recomendações positivas para bioisenção, sugerem uma tendência de refinamento regulatório. No entanto, os 26,8% de não recomendações ressaltam a necessidade de uma avaliação individualizada e criteriosa para cada medicamento.

A pesquisa revelou que cada molécula constitui um universo único. A compreensão molecular deve se sobrepôr a protocolos rígidos, garantindo simultaneamente eficácia terapêutica e segurança do paciente.

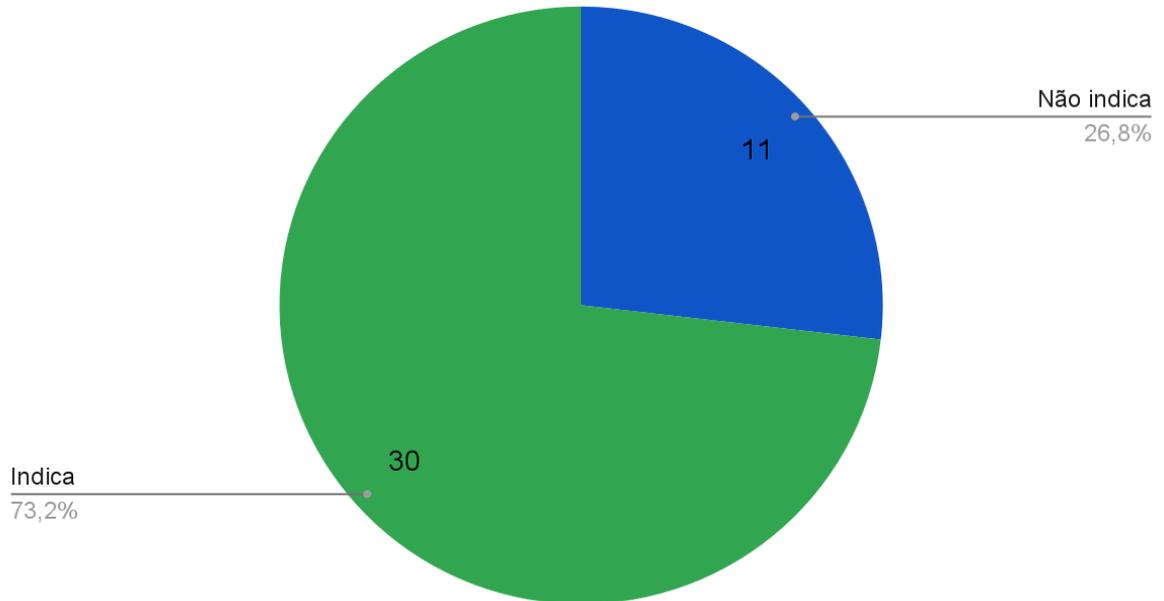
Os exemplos analisados demonstraram que a classificação segundo o SCB serve como um guia inicial, mas não como determinante absoluto. Fatores como perfil de segurança, variabilidade interindividual e complexidade do mecanismo de ação são cruciais na tomada de decisão sobre bioisenção.

Limitações foram identificadas, notadamente a amostra restrita de 49 monografias e a variabilidade intrínseca das moléculas farmacêuticas. Estas restrições apontam para a necessidade de estudos complementares e longitudinais que possam oferecer uma compreensão ainda mais refinada dos mecanismos de bioisenção.

Os resultados convergem para uma conclusão: a bioisenção farmacêutica em 2024 representa muito mais do que um protocolo técnico. Trata-se de uma abordagem científica dinâmica que equilibra rigor metodológico, segurança do paciente e inovação regulatória, preparando o terreno para avanços futuros na regulação de medicamentos genéricos e similares.

Gráfico 1 - Monografias sobre bioisenção segundo SCB disponíveis no site da FIP

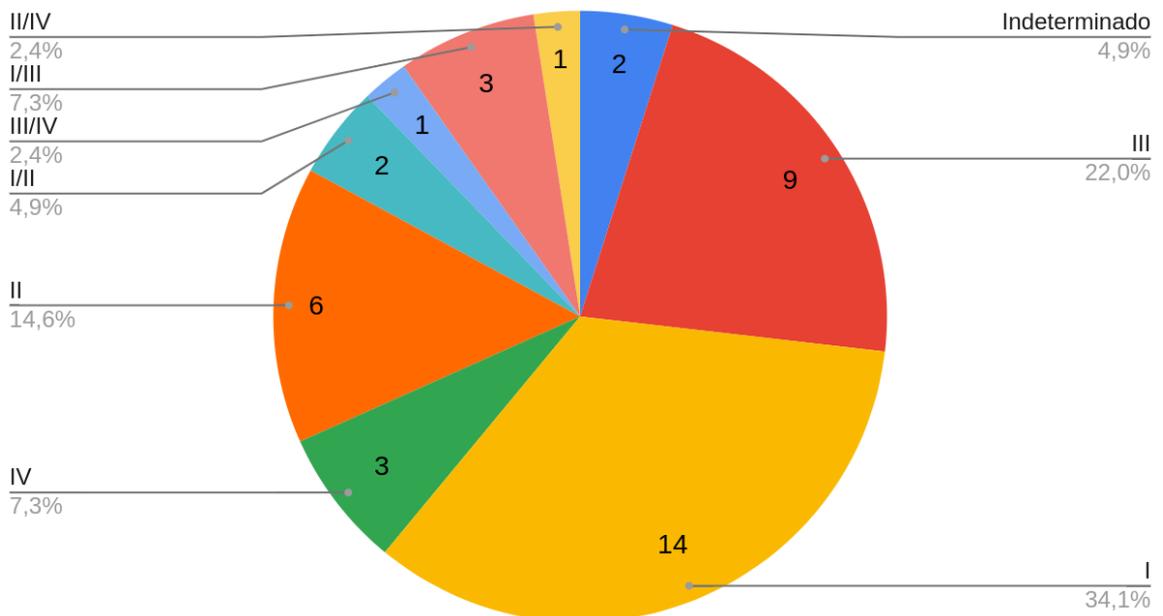
Análise das monografias da FIP



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Gráfico 2 - Agrupamento segundo as 4 classes do SCB das monografias sobre bioisenção de novos medicamentos disponibilizadas pela FIP

Classe dos fármacos baseados no SCB das monografias da FIP



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

6. CONCLUSÕES

Os resultados deste trabalho possibilitaram mostrar a atualização do conceito de bioisenção apresentado nas resoluções brasileiras e em função do tempo. Estes culminaram com a apresentação da RDC nº 749 de 2022, demonstrando que esta consiste em modelo regulatório que equilibra proteção ao consumidor, inovação e rigor científico.

A discussão também abordou a comparação entre as diretrizes da Anvisa e as de outras agências reguladoras internacionais, como a FDA, a EMA e a Health Canada, culminando na Tabela 2. Os resultados demonstraram que as agências têm trabalhado para harmonizar seus critérios de bioisenção, permitindo que medicamentos com características semelhantes sejam avaliados de maneira uniforme em diferentes mercados. A Anvisa tem se alinhado a essas práticas, adotando critérios que incluem a aceitação de medicamentos das classes I e III para bioisenção, semelhante ao que é praticado internacionalmente. Isso facilita o processo de registro e garante que os medicamentos atendam aos padrões globais de segurança e eficácia.

A bioisenção no Brasil, regulamentada pela RDC nº 749, é um processo científico que permite a dispensa de estudos de bioequivalência sob condições rigorosas, adaptando-se às diferentes formas farmacêuticas, como evidenciam os casos de docetaxel, voriconazol e azacitidina. Este mecanismo não apenas assegura a segurança e eficácia dos medicamentos, mas também estimula a inovação e a acessibilidade no mercado farmacêutico nacional. Para doses, a dispensa de estudos de biodisponibilidade em medicamentos com propriedades farmacocinéticas lineares e proporcionais, como demonstrado no estudo da desvenlafaxina, envolve uma análise detalhada de diferentes concentrações, mantendo a eficácia terapêutica e o perfil farmacocinético. Isso mostra que a metodologia otimiza o processo regulatório sem comprometer a segurança dos pacientes, beneficiando o acesso ao mercado e reduzindo custos. Em relação ao SCB, conforme mostrado nos Gráficos 1 e 2, a bioisenção simplifica a regulação de medicamentos, mas cada caso exige uma avaliação cuidadosa de fatores como solubilidade e segurança. Exemplos positivos, como Zidovudina e Paracetamol, contrastam com casos mais complexos, como Quinidina e Ribavirina, demonstrando que a bioisenção requer análises detalhadas e contínuas para melhorar sua aplicação regulatória.

REFERÊNCIAS

ABEND, A. M., *et al.* (2022). Current approaches for dissolution similarity assessment, requirements, and global expectations. **The AAPS Journal**, 24(50).

AMIDON, G. L. *et al.* A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995. <https://doi.org/10.1023/A:1016212804288>

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Instrução Normativa n. 10, de 29 de setembro de 2016. Determina a publicação da Lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) e dá outras providências.

Disponível em:

https://www.in.gov.br/web/guest/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/24207031/do1-2016-09-30-instrucao-normativa-in-n-10-de-29-de-setembro-de-2016-24206988.

Acesso em: 09/04/2024

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Página inicial. Disponível em:

 www.anvisa.gov.br. Acesso em: 09 abr. 2024.

ARAÚJO, A. A. *et al.* Bioisenção: conceitos e aplicações no desenvolvimento de medicamentos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 46, n. 3, p. 379-397, 2010. Disponível em: <https://scielosp.org/pdf/rpsp/2010.v28n6/480-492/pt> Acesso em: 09/04/2024

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da diretoria colegiada - **RDC nº 31, de 29 de maio de 2014**. Dispõe sobre o procedimento simplificado de solicitações de registro, pós-registro e renovação de registro de medicamentos genéricos, similares, específicos, dinamizados, fitoterápicos e biológicos e dá outras providências. Disponível em:

https://bvs.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0031_29_05_2014.pdf Acesso em: 09/04/2024

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da diretoria colegiada - **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. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0037_03_08_2011.html#:~:text=Disp%C3%B5e%20sobre%20o%20Guia%20para,o%20inciso%20IV%20do%20art. Acesso em: 09/04/2024

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da diretoria colegiada - **RDC nº 58, de 10 de outubro de 2014**. Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência. Disponível em: https://alfob.org.br/wp-content/uploads/2018/04/RDC-58_2014.pdf. Acesso em: 09/04/2024

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da diretoria colegiada - **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://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2785365/%281%29RDC_73_2016_COMP.pdf/427b5561-7f13-453c-b8dd-83cce48f6f23 Acesso em: 09/04/2024

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da diretoria colegiada - **RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017**. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Disponível em:

[BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária \(ANVISA\). Resolução da diretoria colegiada - **RDC nº 742, de 10 de agosto de 2022**. Dispõe sobre os critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência \(BD/BE\) e estudos farmacocinéticos. Disponível em:](https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3836387/%283%29RDC_200_2017_COMP.pdf/6316bee6-095d-426b-9398-6b1f659078b5#:~:text=Disp%C3%B5e%20sobre%20os%20crit%C3%A9rios%20para,similares%2C%20e%20d%C3%A1%20outras%20provid%C3%Aancia. Acesso em: 09/04/2024</p></div><div data-bbox=)

<https://sindusfarma.org.br/uploads/files/8e1f-diego-silva/2022/BOLETIM/186/file.pdf> Acesso em: 09/04/2024

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da diretoria colegiada - **RDC nº 749, de 5 de setembro de 2022**. Dispõe sobre isenção de estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa. Disponível em:

<https://sindusfarma.org.br/uploads/files/8e1f-diego-silva/2022/BOLETIM/195/file.pdf> Acesso em: 09/04/2024

CHEN, M. L.; YU, L. Biopharmaceutical Classification System in Regulatory Evaluation of Generic Drugs. **Drug Information Journal**, v. 43, n. 4, p. 483-492, 2009.

COOK, J., ADDICKS, W., & WU, Y. H. Application of the biopharmaceutical classification system in clinical drug development—an industrial view. **The AAPS Journal**, v. 10, n. 2, p. 306-310, 2010.

CRANE C, *et al.* The Requirements for Additional Strength Biowaivers for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms in International Pharmaceutical Regulators Programme Participating Regulators and Organisations: Differences and Commonalities. **J Pharm Pharm Sci.** 2019; 22(1):486-500.

DAVIT, B. M., KANFER, I., TSANG, Y. C., & CARDOT, J. M. BCS Biowaivers: Similarities and Differences Among EMA, FDA, and WHO Requirements. **The AAPS Journal**, v. 18, n. 3, p. 612-618, 2016.

GARCÍA-ARIETA, A. *et al.* Biopharmaceutical considerations in the development of oral dosage forms. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 85, n. 3, p. 525-535, 2021.

GOODARZI, Navid *et al.* Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: ribavirin. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 105, n. 4, p. 1362-1369, 2016.

GRUBE, S. et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Quinidine sulfate. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 98, n. 7, p. 2238-2251, 2009.

EMA. **European Medicines Agency**. Homepage. Disponível em:  www.ema.europa.eu. Acesso em: 09 abr. 2024.

ESTEVES, Valéria Sant'Anna Dantas; FONSECA, Laís Bastos da; LEANDRO, Kátia Christina. Requisitos de bioisenção com base no Sistema de Classificação Biofarmacêutica no Brasil e no mundo. **Revista de Direito Sanitário, São Paulo**, v. 21, e-0023, 2021. doi.org

FDA. U.S. **Food and Drug Administration**. Official Website. Disponível em:  www.fda.gov. Acesso em: 09 abr. 2024.

HEALTH CANADA. **Government of Canada**. Health Canada Website. Disponível em:  www.canada.ca. Acesso em: 09 abr. 2024.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). ICH Harmonised Guideline. **Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers M9, Final version**. 2018. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/M9_Guideline_Step4_2019_1116.pdf. Acesso em: 09 abr. 2024.

KALANTZI, L. et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Acetaminophen (paracetamol). **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 95, n. 1, p. 4-14, 2006.

LENNERNÄS, H.; ABRAHAMSSON, B. The use of biopharmaceutical classification of drugs in drug discovery and development: current status and future extension. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 57, n. 3, p. 273-285, 2005.

LÖBENBERG, R., & AMIDON, G. L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 3-12, 2000.

PEDRAZZOLI-JÚNIOR *et al.* (2017). Avaliação da bioequivalência entre duas formulações de succinato de desvenlafaxina monoidratado – 50 mg comprimido revestido de liberação prolongada – administradas em jejum e pós-prandial em voluntários sadios de ambos os sexos. **J Bras Econ Saúde** 2017, 9(2), 198–206.

SANTOS, G. M. L., *et al.* (2021). Estudos de bioequivalência de produtos genéricos em determinadas formas farmacêuticas por reguladores e organizações participantes do Programa Internacional de Reguladores Farmacêuticos. **Journal of Pharmaceutical and Pharmaceutical Sciences**, 22(1), 486-500. DOI: 10.18433/jpps30724.

SHARGEL L, YU AC. **Biofarmacêutica Aplicada e Farmacocinética**, 7e. Educação McGraw-Hill; 2016. Acessado em 08 de maio de 2024. <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1592&ionid=100668516>

SOARES, Kelen CC et al. Biowaiver monographs for immediate-release solid oral dosage forms: Zidovudine (azidothymidine). **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 102, n. 8, p. 2409-2423, 2013.

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.

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.

YU, L. X. *et al.* Biopharmaceutics Classification System: The scientific basis for biowaiver extensions. **Pharmaceutical Research**, v. 19, n. 7, p. 921-925, 2002.

ANEXO I

Medicamento	Bioisenção	Classe	Observações
Acetazolamida	Não indica	Indeterminado	Os dados disponíveis sobre solubilidade, absorção oral e permeabilidade não são suficientemente conclusivos para classificar a acetazolamida com certeza.
Aciclovir	Indica	III	
Ácido Acetilsalicílico	Indica	I	
Ácido Fólico	Não indica	IV	
Amoxicilina Tri-Hidratada	Indica	I	Apenas para doses até 875 mg.
Cetoprofeno	Indica	II	O procedimento de bioisenção pode ser recomendado para a forma de dosagem oral sólida de cetoprofeno IR, desde que o produto de teste contém apenas excipientes presentes também em medicamentos orais sólidos IR contendo cetoprofeno aprovados no ICH ou países associados.
Cimetidina	Indica	III	
Cloridrato de amitriptilina	Indica	I/II	Apesar da relativa incerteza da classificação BCS para o cloridrato de amitriptilina, uma bioisenção é cientificamente justificável para esta IFA, desde que o produto de teste seja formulado com os excipientes.
Cloridrato de amodiaquina	Indica	III/IV	O procedimento de bioisenção pode ser recomendado para testes de BE de produtos IR de múltiplas fontes contendo ADQ como o único IFA, desde que o produto de teste contenha excipientes usados em produtos ADQ aprovados na ICH e países associados, e em quantidades semelhantes.
Cloridrato de ciprofloxacino	Não indica	IV	
Cloridrato de etambutol	Indica	I/III	
Cloridrato de mefloquina	Não indica	Indeterminado	O cloridrato de mefloquina não é uma IFA altamente solúvel. Como não há dados sobre permeabilidade disponíveis, ele não pode ser classificado de acordo com o SCB. Além disso, vários estudos na literatura falharam em demonstrar BE de produtos existentes. Por essas razões, a bioisenção não pode ser justificada para a aprovação de novos produtos farmacêuticos de múltiplas fontes contendo cloridrato de mefloquina.
Cloridrato de metoclopramida	Indica	III	
Cloridrato de Ranitidina	Indica	III	
Cloridrato de verapamil, Cloridrato de Propranolol e Atenolol	Indica	III	
Diclofenaco sódico e Diclofenaco Potássico	Indica	II	A bioisenção pode ser recomendada para produtos medicamentosos IR de cada forma de sal, devido ao seu uso terapêutico, índice terapêutico, propriedades farmacocinéticas, potencial para interações de excipientes e desempenho em estudos de BE/BD

Efavirenz	Não indica	II/IV	O efavirenz falhou de longe em atingir o limite de solubilidade em pH 6,8, e o produto inovador também falhou em cumprir com os critérios de dissolução. IFA de Classe IV do BCS não são elegíveis para bioisenção em nenhuma dessas jurisdições.
Estavudina	Indica	I	
Fosfato de cloroquina, Sulfato de Cloroquina e Cloridrato de Cloroquina	Indica	I	
Fosfato de Codeína	Indica	I	
Fosfato de primaquina	Indica	I	
Fumarato de Bisoprolol	Indica	I	
Furosemda	Não indica	IV	
Hiclato de Doxiciclina	Indica	I	
Ibuprofeno	Indica	II	A bioisenção para produtos de medicamentos orais sólidos de ibuprofeno de liberação imediata (IR) é cientificamente justificada, desde que o produto de teste contenha apenas os excipientes relatados neste artigo em suas quantidades usuais
Isoniazida	Indica	I/III	
Lamivudina	Indica	III	
Levetiracetam	Indica	I	Com base na evidência geral, parece improvável que uma abordagem de bioisenção baseada em BCS para formas farmacêuticas orais sólidas de levetiracetam IR formuladas com excipientes estabelecidos exponha os pacientes a riscos indevidos.
Levofloxacino	Indica	I	
Metronidazol	Indica	I	
Nifedipina	Não indica	II	
Paracetamol	Indica	III	
Pirazinamida	Indica	III	Conclui-se que uma bioisenção pode ser recomendada para dosagem oral sólida IR somente quando o produto de teste contém apenas excipientes presentes em medicamentos orais sólidos IR de pirazinamida aprovados no ICH ou países associados
Piroxicam	Indica	II	O procedimento de bioisenção pode ser recomendado para formas farmacêuticas orais sólidas de piroxicam IR, desde que o produto de teste contenha apenas excipientes presentes também em medicamentos orais sólidos IR contendo piroxicam que foram aprovados no ICH ou países associados
Prednisolona	Indica	I	As evidências disponíveis indicam que uma bioisenção para formas farmacêuticas orais sólidas de IR formuladas com os excipientes tabulados neste artigo dificilmente exporia os pacientes a riscos indevidos.
Prednisona	Indica	I	As evidências disponíveis indicam que uma bioisenção para formas farmacêuticas orais sólidas de IR formuladas com os excipientes tabulados no artigo dificilmente exporia os pacientes a riscos indevidos.

Ribavirina	Não indica	III	Embora a ribavirina não seja elegível para aprovação por meio de um procedimento de bioisenção baseado no SCB de acordo com as normas atuais e orientações devido ao seu estreito índice terapêutico, os riscos da bioisenção devem ser ponderados em relação aos riscos consideráveis associados ao estudo de BE de produtos de ribavirina em indivíduos saudáveis.
Rifampicina	Não indica	II	
Sulfato de quinidina	Não indica	I/III	Em vista da inconclusividade dos dados e, mais importante, da estreita janela terapêutica e indicação crítica da quinidina, uma aprovação baseada em bioisenção de formas farmacêuticas contendo quinidina não pode ser recomendada
Sulfato de quinina	Não indica	I/II	
Zidovudina	Indica	I	Levando em conta a relevância clínica e as consequências graves de um produto bioequivalente contendo este IFA, é altamente recomendado, para que uma bioisenção seja aplicada, que as escolhas de excipientes sejam limitadas, e que os excipientes escolhidos sejam usados em suas quantidades usuais.