

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
DIRETORIA REGIONAL DE BRASÍLIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA  
ESPECIALIZAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA**

**ARIADNA CRISTINA GOMES BARRA  
MÁRIO EDUARDO MEDEIROS E SILVA  
REJANE ROCHA FRANÇA  
SILÉSIA DE SOUZA AMORIM**

**BIOISENÇÃO: VISÃO MUNDIAL E SUA APLICAÇÃO NO  
BRASIL, COM FOCO NA POLÍTICA DE GENÉRICOS**

**Brasília**

**2009**

**ARIADNA CRISTINA GOMES BARRA  
MÁRIO EDUARDO MEDEIROS E SILVA  
REJANE ROCHA FRANÇA  
SILÉSIA DE SOUZA AMORIM**

**BIOISENÇÃO: VISÃO MUNDIAL E SUA APLICAÇÃO NO  
BRASIL, COM FOCO NA POLÍTICA DE GENÉRICOS**

Monografia apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Diretoria Regional de Brasília como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Vigilância Sanitária.

Orientador: Profa. Dra. Chang Chiann, estatística, professora da Universidade de São Paulo, mestre em Estatística pela Universidade de São Paulo (1993), doutora em Estatística pela Universidade de São Paulo (1997) e pós-doutora pela Universidade de São Paulo (2000). Atualmente é Professora Doutora da Universidade de São Paulo. Tem experiência na área de Bioequivalência, com ênfase em Estatística.

**Brasília  
2009**

## Ficha catalográfica

B615b

Bioisenção: visão mundial e sua aplicação no Brasil, com foco na política de genéricos / Ariadna Cristina Gomes Barra; Mário Eduardo Medeiros e Silva; Rejane Rocha França; Silésia de Souza Amorim. –Brasília: [s/n], 2009.  
49f.

Monografia (Especialização em Vigilância Sanitária) – Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Diretoria Regional de Brasília, Fundação Oswaldo Cruz.

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Chang Chiann.

1. Medicamentos Genéricos. 2. Biofarmacêutica. 3. Equivalência Terapêutica. 4. In Vitro I. Título. II. Fundação Oswaldo Cruz.

CDU: 615.03

**ARIADNA CRISTINA GOMES BARRA  
MÁRIO EDUARDO MEDEIROS E SILVA  
REJANE ROCHA FRANÇA  
SILÉSIA DE SOUZA AMORIM**

**BIOISENÇÃO: VISÃO MUNDIAL E SUA APLICAÇÃO NO  
BRASIL, COM FOCO NA POLÍTICA DE GENÉRICOS**

Esta monografia foi julgada e aprovada para a obtenção do grau de **Especialista em  
Vigilância Sanitária no Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva** da  
Diretoria Regional de Brasília

Brasília, 14 de agosto de 2009.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Chang Chiann  
Doutora em Estatística  
Universidade de São Paulo

---

Tatiana Cambraia de Sá Lowande  
Farmacêutica  
Gerência Geral de Medicamentos da  
Anvisa

---

Profa. Silvia Storpirtis  
Doutora em Fármacos e Medicamentos  
Universidade de São Paulo

## RESUMO

AMORIM, Silésia; BARRA, Ariadna; FRANÇA, Rejane; SILVA, Mário. **Bioisenção: visão mundial e sua aplicação no Brasil, com foco na política de genéricos.** 49 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Especialização em Vigilância Sanitária – Diretoria Regional de Brasília. Fundação Oswaldo Cruz, Brasília, 2009.

A Política Nacional de Medicamentos do Ministério da Saúde está sendo constantemente aprimorada, com base nos conceitos internacionais, nas recomendações da Organização Mundial de Saúde e na avaliação da experiência de diversos países e, gradativamente implementada, para que as ações convirjam para a oferta à população de medicamentos seguros, eficazes e de qualidade. O medicamento genérico, como parte de uma política do Ministério da Saúde, pode ser adquirido a um custo menor e deve ser intercambiável com o medicamento de referência, demonstrando que é equivalente terapêutico a ele. A equivalência terapêutica pode ser assegurada pela realização de testes de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa/bioequivalência. A aprovação de um genérico pode ser baseada na bioequivalência *in vivo* ou, em alguns casos, apenas na realização de provas de eficácia e segurança *in vitro*, o que é denominado bioisenção. Com relação a este tema, são abordados assuntos apresentados em reuniões de organismos internacionais, fundamentos e limitações da bioisenção, comparativo das regulamentações utilizadas por algumas das autoridades sanitárias mundiais, papel da Agência Regulatória Brasileira na internalização das diretrizes de novas tecnologias. Isso poderá servir de subsídio para a atualização da prática da bioisenção no Brasil.

**Palavras-chave:** Bioisenção; Medicamentos genéricos; Sistema de Classificação Biofarmacêutica; Bioequivalência; Equivalência Terapêutica

## ABSTRACT

AMORIM, Silésia; BARRA, Ariadna; FRANÇA, Rejane; SILVA, Mário. **Bioisenção: visão mundial e sua aplicação no Brasil, com foco na política de genéricos.** 49 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Especialização em Vigilância Sanitária – Diretoria Regional de Brasília. Fundação Oswaldo Cruz, Brasília, 2009.

The National Drug Policy of the Ministry of Health is constantly being improved, based on international concepts, on the recommendations of the World Health Organization (WHO) and on the experience of several countries and gradually implemented with the intention of providing greater access of population to safe and effective medicines. The multisource pharmaceutical products (generic), as part of a policy of the Ministry of Health, can be purchased at a lower cost and should be interchangeable with the reference product, demonstrating that it is therapeutically equivalent to it. Therapeutic equivalence can be proved by the testing of pharmaceutical equivalence and relative bioavailability/bioequivalence. The approval of multisource pharmaceutical products may be based on bioequivalence *in vivo*, or in some cases, only the implementation of evidence of efficacy and safety *in vitro*, which is called biowaver. This dissertation will deal with issues discussed at meetings of international organizations, with the foundations and the limitations of biowaver and making the comparison of the rules used by some health authorities worldwide and the role of the Brazilian Health Surveillance Agency in the internalization of the requirements for these new technologies. This work could serve as material for updating the requirements of biowaver in Brazil.

**Key words:** Biowaiver; Multisource pharmaceutical products; Biopharmaceutics Classification System; Bioequivalence; Therapeutic Equivalence

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características físicos-químicos dos fármacos.....	35
Tabela 2. Características de permeabilidade dos fármacos.....	36

## LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

AAPS: American Association of Pharmaceutical Scientists  
ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica  
Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
ASC: Área sobre a curva  
BPF: Boas Práticas de Fabricação  
C<sub>max</sub>: Concentração plasmática máxima  
DCB: Denominação Comum Brasileira  
DCI: Denominação Comum Internacional  
EMA: European Medicines Agency  
EUA: Estados Unidos da América  
F1: Fator de semelhança  
F2: Fator de diferença  
FDA: Food and Drug Administration  
FIP: Federação Internacional Farmacêutica  
HCl: Ácido Hidroclorídrico  
MS: Ministério da Saúde  
OMS: Organização Mundial da Saúde  
PEP-Visa: Planejamento Estratégico de Pesquisa em Vigilância Sanitária  
pH: potencial hidrogeniônico  
pK<sub>a</sub>: potencial de dissociação  
PGP: Protein Gene Product  
RDC: Resolução de Diretoria Colegiada  
RE: Resolução Específica  
RPM: Rotação Por Minuto  
SCB: Sistema de Classificação Biofarmacêutica  
Supac: Scale-Up and Post-Approval Changes  
TGI: Trato Gastrointestinal  
USP: United States Pharmacopeia



## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	8
2	OBJETIVOS .....	13
3	METODOLOGIA .....	14
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	14
4.1	Bioisenção, seus fundamentos e limitações .....	14
4.2	Panorama mundial da bioisenção .....	23
4.2.1	Critérios de Bioequivalência e Bioisenção definidos pela OMS.....	25
4.2.2	Legislações Estrangeiras .....	29
4.3	Divergências científicas da bioisenção segundo SCB e modelo FIP de monografia .....	35
4.4	Medicamentos genéricos no Brasil e a necessidade de realização de estudos de bioequivalência <i>in vivo</i> .....	41
5	CONCLUSÕES .....	43
	REFERÊNCIAS .....	45

## 1 INTRODUÇÃO

A análise das características das indústrias farmacêuticas mundiais e dos aspectos mercadológicos desse segmento no Brasil deixa evidente a dependência externa e a oligopolização, com predomínio de empresas de caráter multinacional. As iniciativas governamentais no Brasil objetivam diminuir essa dependência e consideram os medicamentos genéricos como uma alternativa viável para o mercado brasileiro.

As políticas públicas em saúde integram o campo de ação social do Estado orientado para a melhoria das condições de saúde da população e dos ambientes natural, social e do trabalho. Sua tarefa específica em relação às outras políticas públicas da área social consiste em organizar as funções públicas governamentais objetivando a promoção, proteção e recuperação da saúde dos indivíduos e da coletividade<sup>1</sup>.

Uma abordagem técnica de novas políticas de saúde contribui para decisões que possam garantir o cumprimento de seus objetivos, sendo um dos principais, a garantia de acesso aos medicamentos<sup>1</sup>. Os medicamentos reduzem a mortalidade, diminuem a morbidade no tratamento de enfermidades crônicas e melhoram a qualidade de vida<sup>2</sup>.

A Política Nacional de Medicamentos do Ministério da Saúde, aprovada pela Portaria nº 3.916/MS/GM, de 30 de outubro de 1998, constitui-se como parte fundamental para a promoção da melhoria das condições de saúde da população, no âmbito do SUS, objetivando garantir o acesso aos medicamentos considerados essenciais, a necessária segurança, eficácia e qualidade, bem como o uso racional desses medicamentos<sup>3</sup>.

No Brasil, durante anos, foi possível registrar medicamentos apenas por similaridade ao produto inovador do mercado, o que gerou número excessivo de especialidades farmacêuticas com idêntica indicação terapêutica. Em 1993, com a publicação do Decreto nº 793, que trata da denominação genérica dos

medicamentos, deu-se início a ampla discussão sobre sua dispensação pelo nome genérico nas farmácias e seu impacto na saúde pública, uma vez que a qualidade dos medicamentos ainda não poderia ser assegurada. A promulgação da Lei nº 9787/99 instituiu a política de medicamentos genéricos no País. A Resolução nº 391/99 regulamentou diversos aspectos da Lei, entre os quais, critérios para a aferição da equivalência terapêutica, mediante provas de bioequivalência de medicamentos genéricos para a caracterização de sua intercambialidade. A partir de 2003, com a publicação das Resoluções RDC nº 133, RDC nº 134 e RDC nº 136, a exigência de comprovação da qualidade biofarmacêutica dos medicamentos por meio de ensaios de biodisponibilidade e bioequivalência estendeu-se também aos medicamentos similares e aos medicamentos novos<sup>4,5,6,7,8</sup>.

Observando os conceitos internacionais sobre medicamentos genéricos, denominação genérica e equivalência farmacêutica, com base ainda em recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), e avaliando as experiências de diversos países, uma série de medidas relativas à política de medicamentos genéricos bioequivalentes e intercambiáveis com os medicamentos de referência está sendo gradativamente implementada como um dos mecanismos de regulação do mercado brasileiro.

A Organização Mundial de Saúde (OMS), desde a implantação do Programa de Ação de Medicamentos Essenciais em 1981, vem colaborando com os países na formulação de políticas e programas para assegurar a disponibilidade de medicamentos essenciais. Nos seus programas mais recentes, tais como o programa de pré-qualificação de medicamentos, enfatiza cada vez mais os medicamentos genéricos como alternativas para assegurar a disponibilidade de medicamentos a preços mais baixos<sup>9</sup>.

De acordo com a OMS, os medicamentos genéricos são elaborados e registrados por indústrias que produzem formas farmacêuticas com base em princípios ativos desenvolvidos por outros laboratórios, depois de vencida sua patente<sup>10</sup>. As autoridades regulatórias dos países devem garantir o controle desses medicamentos para que tenham padrões aceitáveis de segurança, eficácia e qualidade, compatíveis com o medicamento inovador e que, todas as práticas

envolvidas na produção, armazenamento e distribuição estejam em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação (BPF), assegurando a reprodutibilidade lote a lote.

Para que esses produtos sejam considerados intercambiáveis com o medicamento de referência devem demonstrar que são equivalentes terapêuticos. Os medicamentos de referência são definidos e certificados pela autoridade sanitária do respectivo país.

O tema da equivalência terapêutica tem estimulado a discussão científica nos últimos quarenta anos, ocasionando a introdução de mudanças significativas nas regulamentações. Na maioria dos países, a equivalência terapêutica pode ser assegurada pela realização de testes de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa/bioequivalência, pré-requisitos para a garantia da intercambiabilidade.

Os estudos de bioequivalência podem incluir estudos farmacocinéticos, farmacodinâmicos e ensaios clínicos comparativos. A eficiência de um medicamento é geralmente avaliada pela sua resposta clínica ou terapêutica. Essa resposta está diretamente relacionada à biodisponibilidade do fármaco, que pode ser interpretada como uma medida de seu desempenho no organismo. Existem diversos fatores que conhecidamente afetam a biodisponibilidade. Além da variação das características individuais e aspectos fisiológicos como a motilidade e a velocidade de esvaziamento gástrico, as especificações do fármaco, o efeito dos excipientes, dos processos empregados na fabricação e até das condições de armazenamento podem ter grande influência no resultado terapêutico.

A avaliação do efeito terapêutico da preparação farmacêutica pode ser realizada por meio de estudos *in vivo* e/ou *in vitro*. A aprovação de um medicamento genérico pode ser baseada na bioequivalência *in vivo* ou, em alguns casos, apenas na realização de provas de eficácia e segurança *in vitro*, o que denominamos bioisenção.

Para facilitar o entendimento do assunto que está sendo discutido é fundamental explicitar alguns conceitos, tais como:

a) produto farmacêutico inovador — é aquele inicialmente licenciado para comercialização, como medicamento patenteado, com base nas informações de segurança, qualidade e eficácia exigidas pela legislação<sup>9</sup>.

b) produto farmacêutico de referência — produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro<sup>8</sup>.

c) medicamento genérico — as mais recentes recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) tentam evitar o uso do termo "medicamentos genéricos", optando por usar "produto farmacêutico intercambiável". De qualquer maneira, entende-se como conceito de medicamento genérico, medicamento 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 e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI<sup>8</sup>.

d) equivalentes farmacêuticos - são medicamentos que contêm o mesmo fármaco, isto é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Deve cumprir com as mesmas especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e, na ausência destas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso<sup>11</sup>.

e) equivalência terapêutica - dois medicamentos são considerados terapeuticamente equivalentes se eles são equivalentes farmacêuticos e, após administração na mesma dose molar, seus efeitos em relação à eficácia e segurança são essencialmente os mesmos, o que se avalia por meio de estudos de

bioequivalência apropriados, ensaios farmacodinâmicos, ensaios clínicos ou estudos *in vitro*<sup>11</sup>.

f) produto farmacêutico intercambiável - equivalente terapêutico de um medicamento de referência, comprovados, essencialmente, os mesmos efeitos de eficácia e segurança<sup>8</sup>.

g) bioequivalência - consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental<sup>8</sup>.

h) biodisponibilidade - indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina<sup>8</sup>.

i) bioisenção — prática utilizada no registro e pós-registro de medicamentos que consiste na substituição dos estudos de bioequivalência por outras provas de qualidade e segurança realizadas em *in vitro*.

j) correlação *in vitro/in vivo* - refere-se ao estabelecimento de uma relação racional entre as propriedades biológicas, ou parâmetros derivados destas, produzidas por uma forma farmacêutica e suas propriedades ou características físico-químicas. As propriedades biológicas mais comumente utilizadas são um ou mais parâmetros farmacocinéticos tais como, área sob a curva de concentrações plasmáticas do fármaco versus tempo (ASC) ou concentração plasmática máxima (C<sub>max</sub>), obtidos após a administração da forma farmacêutica. A característica físico-química mais empregada é o comportamento de dissolução *in vitro* (isto é, porcentagem do fármaco dissolvido sob condições experimentais determinadas). A relação entre as duas propriedades, biológica e físico-química é, então, expressa quantitativamente<sup>12</sup>.

A bioisenção, como requerimento para o registro de medicamento genérico, demanda uma regulamentação que proporcione sua prática com garantia de que não trará prejuízo à qualidade e segurança do medicamento e, adicionalmente, que

contribua para a redução da utilização de voluntários humanos, de custos e, conseqüentemente, para o aumento do acesso da população ao medicamento.

Os assuntos que serão abordados neste trabalho se referem aos temas de discussão sobre bioisenção apresentados em reuniões realizadas por organismos internacionais; ao papel da agência regulatória brasileira, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, na internalização das diretrizes de novas tecnologias farmacêuticas; às alternativas para o registro de medicamentos genéricos e suas divergências científicas e à importância de sua prática para o acesso a medicamentos em programas de saúde pública.

Questões que abrangem importantes ações de saúde pública, como a política de medicamentos de um país, devem ser amplamente discutidas a fim de que se possam identificar fundamentos, fatores de influência, impactos e ainda propor melhorias regulatórias que proporcionem contínua evolução.

Considerando que notoriamente o registro de medicamento genérico baseado na bioisenção é uma prática preconizada e aceita pela OMS, que pode gerar impactos na saúde pública e que diversas autoridades sanitárias possuem particularidades nos modelos adotados, o estudo de suas fundamentações e limitações pode elucidar e proporcionar uma atualização quanto à sua prática na realidade brasileira.

A bioisenção é um assunto polêmico e muito discutido em pautas internacionais. Dessa forma, é importante que sua regulamentação na política de medicamentos brasileira seja atualizada e que a bioisenção seja desmistificada como sendo uma prática sempre menos dispendiosa, ineficaz e insegura de se registrar medicamentos genéricos.

## **2 OBJETIVOS**

Este estudo propõe realizar uma análise comparativa dos modelos de bioisenção e das regulamentações utilizadas por algumas das autoridades sanitárias mundiais como FDA, EMEA, Anvisa, Instituto de Saúde do Chile, entre outras, e pela

OMS; elucidar suas fundamentações e limitações técnicas; apresentar a justificativa de bioisenção preconizada pela OMS. Além disso, subsidiar o entendimento da prática da bioisenção no Brasil, seu impacto na política de medicamentos genéricos e contribuir para a revisão da norma brasileira.

O tema proposto se insere no macro-eixo III – Tecnologias ou Instrumentos de Intervenção – e na linha de pesquisa 1 – desenvolvimento, avaliação, incorporação de tecnologias de intervenção em VISA - do Planejamento Estratégico de Pesquisa em VISA (PEP-Visa).

### **3 METODOLOGIA**

Para a discussão proposta, foram identificados e consultados artigos científicos, programas de governo, sites na internet, legislações brasileiras, guias regulatórios estrangeiros e textos sobre propostas de harmonizações internacionais.

A seleção do material foi realizada por meio da identificação dos idealizadores, pesquisadores, bases de dados e organizações que atuam e/ou abordam temas relacionados ao registro de medicamentos genéricos, sistema de classificação biofarmacêutica (SCB), metodologias de dissolução, solubilidade e permeabilidade de fármacos. Os temas foram divididos e descritos de modo a facilitar o entendimento dos conceitos envolvidos na bioisenção, o contexto mundial no qual ela está inserida e seus reflexos na política nacional de medicamentos.

### **4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **4.1 Bioisenção, seus fundamentos e limitações**

Podemos definir a bioisenção como sendo a substituição de estudos realizados *in vivo*, que provam segurança e eficácia de um medicamento genérico, por um estudo realizado *in vitro*. Assim, a condução de estudos em humanos, que demandam longo tempo, são muitas vezes de alto custo e envolvem problemas



éticos seria substituída pela realização de estudos de dissolução em condições pré-estabelecidas. Esses ensaios permitem inferir a equivalência terapêutica entre medicamento teste e referência utilizando-se do conhecimento das características físico-químicas dos fármacos e das formulações e de seus comportamentos no organismo humano.

Para compreendermos melhor a bioisecção é importante uma revisão no conceito de variáveis relevantes, como dissolução, solubilidade, permeabilidade e perfil de dissolução de medicamentos de forma farmacêutica sólida para uso oral e a relação dessas variáveis para o estabelecimento de uma correlação *in vitro/in vivo*.

Os ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas foram incluídos na Farmacopéia Americana na década de 60, objetivando avaliar a dissolução intrínseca de uma forma farmacêutica em um meio similar aos líquidos corpóreos. A técnica considerava o meio utilizado e as variáveis, tais como vibração, adsorção, posicionamento dos aparatos, tempo de agitação, local de amostragem, entre outras, como fatores limitantes importantes, contornados pela padronização das condições necessárias ao teste, possibilitando a reprodutibilidade dos resultados por outros laboratórios<sup>13</sup>.

Visando simular o comportamento *in vivo* de fármacos foram desenvolvidos gráficos da fração de fármaco dissolvida em função do tempo, também chamados de perfis de dissolução e amplamente utilizados para a prática da bioisecção. Para realizar uma melhor simulação *in vitro* das condições *in vivo* é importante conhecer os fatores que podem retardar ou diminuir a dissolução e a permeação de fármacos, dentre os quais é possível citar: retenção do fármaco na forma farmacêutica; decomposição do mesmo pelos líquidos do trato gastrintestinal (TGI) ou formação de complexos não absorvíveis; ineficácia do transporte do fármaco através das membranas biológicas e metabolismo ou eliminação do mesmo antes de atingir a corrente sangüínea. Os dois primeiros fatores citados podem ser facilmente previstos por meio de testes *in vitro*<sup>13</sup>. Dessa forma, os ensaios de dissolução são uma ferramenta indispensável para estabelecer as correlações com os dados obtidos *in vivo*. A seleção criteriosa das condições do ensaio deve ser orientada no

sentido de se obter o máximo poder discriminatório e resultar na capacidade de detecção de eventuais desvios dos padrões de qualidade inicialmente pretendidos<sup>14</sup>.

Por meio da correlação da dissolução *in vitro* com a biodisponibilidade *in vivo* e reconhecendo que a dissolução do fármaco e a sua permeabilidade gastrointestinal são os parâmetros fundamentais que controlam a velocidade e a extensão da absorção do fármaco, Amidon e colaboradores (1995)<sup>15</sup> propuseram o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) que divide os fármacos em: classe I - altamente solúveis e altamente permeáveis (ex: fosfato de cloroquina, cloridrato de biperideno, tartarato de ergotamina, etilestradiol, cloridrato de prometazina, cloridrato de propranolol); classe II - pouco solúveis e altamente permeáveis (ex: praziquantel, fenitoína, nifedipino, nevirapina, ibuprofeno); classe III - altamente solúveis e com baixa permeabilidade (ex: hidroclorotiazida, ácido fólico, sulfato ferroso, fluconazol, captopril, amoxicilina, atenolol) e classe IV - fármacos pouco solúveis e pouco permeáveis (ex: doxiciclina, dapsona, alopurinol, ácido nalidíxico). O SCB pode auxiliar na previsão da absorção *in vivo* e identificar se a biodisponibilidade de determinado produto farmacêutico é sensível a alterações do processo produtivo, dos constituintes da formulação ou da concentração do fármaco<sup>13</sup>.

Essa classificação pode ser utilizada como forma de se identificar antecipadamente a boa absorção ou não de um determinado fármaco e conseqüentemente, a biodisponibilidade de formulações orais que o contenham. Isso é de extrema relevância, uma vez que mais de 80% do mercado farmacêutico mundial é representado por formulações administradas por essa via, sendo a exigência de uma biodisponibilidade adequada, pré-requisito legal em quase todo o mundo, inclusive no Brasil.

Apesar de existirem diversas metodologias para a avaliação da solubilidade de um fármaco, da permeabilidade e da dissolução do mesmo a partir de uma forma farmacêutica qualquer, não existem modelos adequados para se prever de forma precisa a absorção do mesmo com base em seu perfil de dissolução<sup>16</sup>.

Vários métodos para prever a biodisponibilidade do fármaco pela determinação de sua permeabilidade através da membrana do TGI são baseados

nos modelos conduzidos *in vitro*. Os primeiros ensaios utilizavam tecidos de intestino de diversas espécies animais; no entanto, a significativa diferença morfológica dos enterócitos desses tecidos com o intestino humano não proporcionava uma extrapolação confiável dos resultados para a condição *in vivo*. Assim, surgiram pesquisas e modelos matemáticos visando correlacionar os resultados de permeabilidade obtidos em animais com os originados em humanos. Atualmente, estão sendo estudadas metodologias empregando cultura de células como Caco-2, TC-7; 2/4/A1; MDCK e MDCK-MDR1<sup>13</sup>.

A seguir serão abordados alguns modelos *in vitro* utilizados para determinação da absorção de fármacos administrados por via oral.

a) Baseado em tecido animal

Os modelos utilizando tecido animal para avaliar a permeabilidade intestinal são empregados desde 1950. Eles podem apresentar constituição semelhante às células do epitélio intestinal humano saudável, porém as diferenças observadas podem ter magnitudes diversas de acordo com a espécie<sup>13</sup>.

Dentre os tecidos de intestino de animais utilizados, o de porco, além de ser de fácil aquisição e baixo custo, apresenta similaridades anatômicas e biológicas ao intestino humano. Ele tem sido freqüentemente utilizado para estudos de mecanismos de transporte e metabolismo de fármacos. Uma restrição para a utilização desse modelo é a dificuldade em obter tecidos viáveis, ou que se mantenham adequados durante os experimentos, uma vez que necessitam de sangue e oxigenação constantes<sup>13</sup>.

Os modelos utilizando células de difusão são bastante descritos na avaliação da permeação cutânea. Essas células são compostas de dois compartimentos, sendo um contendo o líquido receptor e o outro a fase doadora, separados por uma membrana sintética ou pele<sup>13</sup>.

b) Intestino invertido

O método consiste em avaliar a absorção por meio de segmentos de origem animal utilizando porções invertidas do intestino. Ele foi descrito inicialmente na

década de 50 para estudar o transporte de açúcares e aminoácidos da porção mucosa para a parte serosa do intestino. Esse modelo é ideal para o estudo de mecanismos de transporte de fármacos, assim como, absorção passiva, transporte ativo, além da cinética de transporte na presença e ausência de glicoproteínas-P<sup>13</sup>.

Essas porções intestinais são geralmente extraídas do intestino delgado de ratos e exigem cuidados durante a sua inversão, visando evitar danos morfológicos. Devido à ausência de sangue e nervos, estes tecidos apresentam reduzida viabilidade. Quando mantidos a 37 °C, em meios de cultura adequados, podem permanecer morfológica e metabolicamente ativos por cerca de 2 horas<sup>13</sup>.

A técnica consiste em determinar o fluxo do fármaco através dos tecidos invertidos dispostos em uma câmara de permeabilidade. Alguns artigos trazem o cálculo do fluxo (J) através da membrana estimado pela relação  $J=Q/(Axt)$ , sendo Q a quantidade de fármaco que atravessou a membrana (em mg), A a espessura da membrana (em cm<sup>2</sup>), e t o tempo de exposição (em minutos)<sup>17</sup>.

Essa técnica, comparada aos modelos com células Caco-2, mostrou-se mais adequada aos estudos de transporte paracelular de fármacos. A absorção de fármacos contidos em vesículas lipídicas também pode ser adequadamente observada, possibilitando verificar a influência do muco intestinal, das concentrações de íons sódio e dos inibidores das glicoproteínas-P na absorção. Essa metodologia pode ser uma ferramenta potencial para os estudos de mecanismos e cinética de absorção de fármacos, devido ao baixo custo e à simplicidade de sua aplicação<sup>13</sup>.

### c) Segmentos intestinais

O método de avaliação da absorção utilizando segmentos intestinais consiste na determinação do fluxo de fármaco através de segmento intestinal animal de tamanho apropriado, isolado e contido em equipamento adequado. A permeabilidade é baseada no aparecimento do fármaco no lado seroso e desaparecimento no lado mucoso. Para avaliar a integridade da membrana, é medida a resistência elétrica transepitelial antes e durante o experimento. O coeficiente de permeabilidade aparente é estimado utilizando a seguinte equação:

$$P_{app} = (V/A * C_0) (dC/dT)$$

onde:  $V$  é o volume da câmara receptora;  $A$  é a área superficial da membrana;  $C_o$  é a concentração inicial do fármaco na câmara doadora;  $dC/dT$  representa a mudança de concentração do fármaco no compartimento receptor em função do tempo<sup>13</sup>.

Essa técnica é ideal para estudar a diferença na absorção de fármacos em várias regiões intestinais. Pode-se avaliar a permeabilidade utilizando tecido intestinal humano, ou tecido animal de diferentes espécies, efetuando as correções pertinentes. Como outros métodos que empregam tecidos, este apresenta como desvantagens a falta de sangue e nervos, a restrita viabilidade dos tecidos, além da dificuldade de preparação que pode ocasionar danos morfológicos<sup>13</sup>.

#### d) Células Caco-2 e Células TC-7

As células Caco-2 são extraídas de adenocarcinoma de cólon humano. Durante sua cultura em filtros permeáveis e porosos, elas se diferenciam espontaneamente em enterócitos, formando uma membrana composta de células em monocamada aderidas por junções e apresentam como vantagem a rápida multiplicação celular. O emprego de co-solventes orgânicos (metanol, etanol, propilenoglicol e polietilenoglicol) em concentrações maiores que 1-2% (v/v) durante os estudos de permeabilidade deve ser limitado, pois comprometem a integridade dessas junções. Inicialmente as células são cultivadas em meio líquido Eagle suplementado com 10% soro de feto bovino contendo 1% de antibiótico (penicilina e/ou estreptomicina) e aminoácidos. As células são cultivadas à temperatura de 37 °C com 5% de CO<sub>2</sub> e 95% de ar atmosférico. A preparação das células da monocamada requer um período de cultura de três semanas. Entretanto, esse tempo pode ser reduzido para menos de uma semana por modificações simultâneas no material de revestimento dos filtros e no meio de crescimento. A redução no período de cultura proporciona monocamada funcional com maior produtividade, além de reduzir a contaminação por fungos/bactérias. Apesar dessas limitações, este é o modelo mais empregado no momento e permite obter importantes informações para o estudo de novos fármacos<sup>13</sup>.

Este modelo celular pode ser utilizado para prever a absorção oral de fármacos por transporte passivo (transcelular e paracelular) em humanos<sup>13</sup>.

Nos últimos anos houve crescente emprego de células Caco-2 nos ensaios de permeabilidade e absorção de fármacos. Estes modelos auxiliam na pesquisa de moléculas que apresentam potencial terapêutico, pois possibilitam prever sua absorção *in vivo* contribuindo para triagem das mesmas previamente aos estudos pré-clínicos. O modelo pode ser utilizado pela indústria farmacêutica na descoberta de novos fármacos ou como sistema integrado a métodos de dissolução para prever a relação dissolução-absorção<sup>13</sup>.

Kobayashi e colaboradores (2001)<sup>18</sup> avaliaram a capacidade do sistema integrado contendo células Caco-2 e métodos de dissolução em prever a absorção de fármacos. Eles determinaram a fração de fármaco dissolvida e a fração de fármaco permeada, ambas em função do tempo, para fármacos solúveis em água como: cloridrato de ozagrel, levofloxacino, enoxacino, tartarato de metoprolol, cloridrato de ranitidina, cafeína anidra, cimetidina e o albendazol, que é fracamente solúvel em água. Esses estudos foram corroborados por Lentz e colaboradores (2002)<sup>19</sup> para outros fármacos (atenol, manitol, furosemida, fosfato de disopirâmida, maleato de clorfeniramina, aspirina, indometacina, dexametasona, cloridrato de diltiazem, teofilina e cumarina), sendo o tartarato de metoprolol empregado como referência para alta permeabilidade. Os resultados apresentados possibilitaram verificar uma coerência entre os dados de permeabilidade obtidos por meio deste método e os descritos no SCB<sup>13</sup>.

Embora sejam poucas, existem limitações ao emprego de células Caco-2 para avaliar a absorção. Dentre elas, pode-se citar o reduzido número de transportadores (como peptídeos: PEPT 1 e PEPT 2); a baixa permeabilidade de compostos hidrofílicos; os danos causados à membrana devido à presença de co-solventes no sistema; a aderência física do fármaco ao filtro de policarbonato, apresentando reduzida permeação, e o elevado tempo de crescimento das células Caco-2<sup>13</sup>.

No modelo citado anteriormente, transportadores farmacologicamente importantes são aqueles que são quantitativamente inexpressivos quando comparados à absorção *in vivo*. Isso pode explicar o fato de que antibióticos beta-lactâmicos (cefalexina, amoxicilina) apresentam baixa permeabilidade através da monocamada de células Caco-2, mas são completamente absorvidos *in vivo*<sup>13</sup>.

Compostos hidrofílicos com baixa massa molecular (ranitidina, atenolol, furosemida, hidroclorotiazida, entre outros) apresentam baixa permeabilidade (igual ou menor à do manitol) através de células Caco-2, embora em humanos a absorção seja maior que 50%<sup>13</sup>.

As células TC-7 são subclones isolados das células Caco-2, sendo morfológicamente semelhantes com presença de borda em "escova", microvilosidades e formação de junções. Aparentemente mais homogêneas que as células de Caco-2, elas apresentam vantagens como menor tempo de crescimento, borda em escova mais desenvolvida e secreção de glicoproteínas-P semelhante ao epitélio intestinal<sup>13</sup>.

Existem diferenças entre as membranas formadas por células Caco-2 e seus subclones. Um exemplo foi descrito por Bock-Hennig e colaboradores (2000)<sup>20</sup>, durante o estudo da regulação da expressão de UDP-glicuroniltransferases (UGT) em humanos. As UGT's no epitélio humano podem significar um sistema de desintoxicação de agentes presentes em nossa dieta. Após a quantificação desses agentes em sistemas contendo células Caco-2 ou seus subclones, os autores concluíram que é maior a expressão de UGT 1A6 no subclone TC-7<sup>13</sup>.

#### e) Células 2/4/A1

De acordo com Tavelin e colaboradores (2003)<sup>21</sup>, 2/4/A1 são células originárias do intestino fetal de ratos. Estas podem mimetizar a permeabilidade do intestino delgado humano para transporte passivo (transcelular e paracelular). Estas células formam monocamadas diferenciáveis com finas junções e presença de borda em "escova"<sup>13</sup>.

As junções nas células de Caco-2 parecem ser mais estreitas que as junções das células endoteliais do intestino humano, o que não ocorre nas células 2/4/A1. Consequentemente, as células 2/4/A1 são consideradas adequadas ao estudo de fármacos absorvidos de forma lenta e incompleta, transportados por via paracelular, como o atenolol e a furosemida<sup>13</sup>.

As células 2/4/A1 apresentam como desvantagem alta variabilidade na sua constituição e viabilidade, devido a mudanças de temperatura. Culturas a 39 °C são

bastante frágeis ocasionando, freqüentemente, morte celular. Como alternativa, pode-se realizar adequado crescimento a 37 °C, porém ocorre menor diferenciação das células da monocamada com baixa expressão das enzimas presentes na borda em escova, se comparado ao cultivo a 39 °C.

#### f) Células MDCK

MDCK é um modelo de células de rim canino. Estas células quando cultivadas em membranas semi-permeáveis se diferenciam em epiteliais colunares, com junções semelhantes às células Caco-2. Esse modelo foi descrito inicialmente em 1989 e, posteriormente, foi utilizado para avaliar a permeabilidade *in vitro* de novos compostos. As células MDCK foram inseridas em cultura de membranas de alta densidade e incubadas por 3 dias, representando tempo significativamente inferior ao necessário para o crescimento de células Caco-2. A permeabilidade de 55 compostos absorvidos passivamente, já descrita na literatura, foi avaliada utilizando membranas compostas por células MDCK e Caco-2. Para isso, foi determinada a permeabilidade efetiva nos sentidos apical para basolateral e basolateral para apical em ambos os modelos, sendo os resultados obtidos, semelhantes. Porém, como a expressão de transportadores é diferente nos tecidos intestinais e renais, também ocorre diferença entre esses modelos. Ainda não são conclusivos os estudos sobre a correspondência entre estes dados de permeabilidade e os valores de absorção humana para compostos secretados ou transportados ativamente.

As células MDCK são largamente utilizadas para estudar a fisiologia tubular distal renal, incluindo o transporte de íons. Os íons  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  são filtrados nos rins e cerca de 5 a 10% de sua reabsorção é regulada por co-transportadores. As células MDCK representam um dos poucos modelos que expressam quantidade adequada de co-transportadores. Estes estudos são relevantes no delineamento da terapêutica com compostos diuréticos tiazídicos empregados no tratamento da hipertensão<sup>13</sup>.

É importante ressaltar que a classificação e a permeabilidade são baseadas nas propriedades de solubilidade e absorção do fármaco no TGI. Embora o SCB esteja limitado a dois dos quatro fatores condicionantes da biodisponibilidade do fármaco, se trata de um ponto de partida muito útil no reconhecimento de quando e



como os ensaios de dissolução podem ser úteis no desenvolvimento e avaliação de formas farmacêuticas orais<sup>15</sup>.

Os processos de absorção estão relacionados à permeação de compostos através de membranas biológicas sob influência das características físico-químicas de ambos. O transporte de fármacos para o interior da membrana intestinal é complexo e dinâmico, inclui o transporte passivo (enterócitos), das junções entre os enterócitos (paracelular) e os mecanismos ativos (transportadores). Existem ainda, os transportadores que fazem o efluxo ou secreção, isto é, transportam os fármacos da membrana intestinal de volta para o lúmen, constituindo um obstáculo para a absorção. Os principais componentes dessa classe são as glicoproteínas-P (Pgp)<sup>13</sup>.

A absorção de substâncias é afetada por fatores fisiológicos relacionados ao TGI, características físico-químicas do fármaco e influência da forma farmacêutica e seus excipientes. O esvaziamento gástrico é mais lento na presença de alimento e a combinação deste efeito pode aumentar o potencial de ligação entre os componentes alimentares e o fármaco, diminuindo sua absorção, principalmente para fármacos hidrossolúveis com alta biodisponibilidade. Fármacos pouco solúveis em água ou com solubilidade pH dependente são altamente afetados pelas mudanças pós-prandiais do TGI, podendo ter diferenças significativas na sua biodisponibilidade. As alterações de pH, a área superficial de contato, a atividade enzimática e a microflora presente também podem modificar a absorção de fármacos. A velocidade e a extensão da absorção de um fármaco podem ser alteradas devido à sua lipofilicidade, ao estado de ionização ou ao tamanho das partículas<sup>13</sup>.

Diante do exposto, é possível observar que a bioisenção é complexa e deve ser amplamente discutida, visto que muitas são as variáveis biológicas que podem influenciar a absorção do fármaco.

## **4.2 Panorama mundial da bioisenção**

Inicialmente, a bioisenção era considerada apenas para alterações pós-registro de medicamentos e para registro de medicamentos que cumprissem com

requisitos específicos. No entanto, atualmente, a aplicação da bioisenção está sendo estendida para a aprovação de determinadas formulações genéricas de administração oral e liberação imediata<sup>22</sup>.

Considerando as particularidades físico-químicas, forma farmacêutica e forma de administração, na maioria dos países que regulamentam o registro de medicamentos, a apresentação de estudos *in vivo* de Bioequivalência para registro de medicamentos genéricos é dispensada nos seguintes casos<sup>23</sup>:

- medicamentos administrados por via parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutânea ou intratecal), como soluções aquosas que contêm o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis;
- soluções de uso oral que contêm o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento referência e que não contém excipientes que afetem a motilidade gastrointestinal ou a absorção do fármaco;
- pós para reconstituição que resultem em solução que cumpra com os requisitos acima citados;
- gases;
- soluções aquosas otológicas e oftálmicas que contêm o mesmo fármaco, nas mesmas concentrações em relação ao medicamento referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis;
- para medicamentos de uso tópico, não destinados a efeito sistêmico, contendo o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis, que estejam na forma de suspensão, devem ser apresentados os resultados de estudos farmacodinâmicos que fundamentem a equivalência terapêutica, sendo que o modelo de estudo farmacodinâmico deve ser previamente aprovado;
- medicamentos inalatórios ou sprays nasais administrados com ou sem dispositivo, apresentados sob forma de solução aquosa e contendo o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis;

- medicamentos de uso oral cujos fármacos não sejam absorvidos no trato gastrointestinal.

Apesar de serem dispensados da apresentação de estudos de bioequivalência, devem comprovar eficácia e segurança por meio de estudos de equivalência farmacêutica e documentos que atestem que os medicamentos foram produzidos de acordo com as BPF.

Os guias de registro de medicamentos genéricos adotados pelas autoridades sanitárias reguladoras estão harmonizados quanto aos critérios exigidos para dispensa de estudos de bioequivalência, o que não ocorre com os requisitos para a substituição dos estudos *in vivo*.

Em alguns guias, a bioisenção já é uma prática recomendada e bem definida. Como por exemplo, para medicamentos isentos de prescrição médica que contenham os fármacos, ácido acetilsalicílico, paracetamol, dipirona ou ibuprofeno e para medicamentos genéricos de liberação imediata e cápsulas de liberação modificada (retardada ou prolongada), com várias dosagens. Nesses exemplos, o registro é baseado na comparação dos perfis de dissolução, inferindo uma correlação do comportamento *in vivo* com os resultados apresentados *in vitro*<sup>23</sup>.

#### 4.2.1 Critérios de bioequivalência e bioisenção definidos pela OMS

Sendo a OMS um organismo internacional de saúde pública de alcance mundial, está em estreita colaboração com entidades reguladoras e organizações nacionais pactuadas. Um dos programas instituídos por essa organização é o programa de pré-qualificação de medicamentos que tem a finalidade de comprar medicamentos de qualidade e torná-los disponíveis em favor da população com menor poder aquisitivo. O programa avalia dossiês de medicamentos encaminhados por empresas que expressam seu interesse em participar do mesmo. A OMS, por meio dos especialistas em cada área técnica, realiza atividades de avaliação desses dossiês, de inspeção nos sites fabris que produzem os medicamentos e nos centros de pesquisas responsáveis pela condução dos ensaios clínicos e de monitoramento dos produtos pré-qualificados. A estratégia adotada para a avaliação da qualidade e

eficácia dos medicamentos pré-qualificados segue padrões aplicados por diversas autoridades regulatórias de saúde e vigilâncias sanitárias. Além disso, a OMS proporciona uma capacitação técnica de autoridades sanitárias, de empresas fabricantes de medicamentos e de centros de pesquisas clínicas de modo a assegurar a qualidade dos medicamentos que são produzidos e distribuídos à população mundial.

As empresas que apresentarem o documento de interesse em pré-qualificar seus medicamentos para a OMS devem conhecer e atender a todos os requerimentos preconizados pelos guias técnicos.

Alguns guias da OMS para o programa de pré-qualificação abordam como conduzir os estudos de bioequivalência e, no seu anexo 8<sup>24</sup>, quando estes estudos podem ser substituídos por estudos *in vitro*. Em casos de o produto ter mais de uma concentração, a bioequivalência conduzida *in vivo* pode ser isentada para as concentrações menores, desde que, cumpram alguns requisitos explicitados a seguir<sup>22</sup>:

- todos os ativos e excipientes exatamente proporcionais entres as diferentes formulações;
- fármacos de alta potência presentes em pequenas quantidades na formulação, em diferentes concentrações, em que o peso total permanece quase o mesmo;
- fármaco com farmacocinética linear;
- perfis de dissolução semelhantes sob critérios aceitáveis de comparação.

Esses perfis de dissolução devem ser conduzidos em três diferentes meios (pH 1,2; 4,5 e 6,8). Os critérios de semelhança devem ser calculados utilizando um modelo matemático independente no qual se determina o fator de semelhança (f2) e fator de diferença (f1). Casos em que, para comprimidos de liberação imediata, a dissolução seja maior que 85% em 15 minutos para todos os meios de dissolução mencionados, o cálculo de f2 é desnecessário e os perfis comparados podem ser considerados semelhantes<sup>22</sup>.

A OMS aceita a bioisenção baseada no SCB, ou seja, considera a solubilidade e permeabilidade dos princípios ativos farmacêuticos utilizados na fabricação dos medicamentos. A classificação descrita por esse sistema divide os princípios ativos em quatro grupos, de acordo com suas características de solubilidade e permeabilidade<sup>22</sup>:

- SCB classe I: alta solubilidade e alta permeabilidade;
- SCB classe II: baixa solubilidade e alta permeabilidade;
- SCB classe III: alta solubilidade e baixa permeabilidade e;
- SCB classe IV: baixa solubilidade e baixa permeabilidade.

De acordo com o Guia da OMS, um fármaco é considerado de alta solubilidade quando a maior dose administrada, definida na lista de medicamentos essenciais, é completamente solúvel em 250 mL de solução aquosa entre a faixa de pH de 1,2 a 6,8, a 37°C. O fármaco é considerado de alta permeabilidade quando sua fração absorvida é de 85% ou mais<sup>22</sup>.

No entanto, segundo a OMS, a bioisenção baseada em SCB requer testes de equivalência conduzidos *in vitro* e ainda, uma análise mais criteriosa das variáveis envolvidas. Essa análise inclui a classificação biofarmacêutica, uma avaliação de risco (fármacos de janela terapêutica estreita são considerados de grande risco), evidência de problemas na biodisponibilidade, análise dos excipientes da formulação proposta e suas possíveis interações com o princípio ativo, impacto na motilidade intestinal ou ainda interferência nos processos de absorção<sup>22</sup>.

Os critérios de dissolução também devem ser observados. Uma dissolução maior que 85% da concentração administrada de fármaco em 15 minutos sob condições padronizadas de meio (pH 1,2; 4,5 e 6,8) é considerada uma dissolução muito rápida. Entretanto, se a dissolução, nessas mesmas condições, for maior que 85% em 30 minutos, é considerada apenas como uma dissolução rápida<sup>22</sup>.

O Guia da OMS prevê a bioisenção baseada em SCB para medicamentos de liberação imediata que contenham em sua formulação, fármacos de classe I; fármacos de classe III, em que os medicamentos teste e referência tenham uma dissolução muito rápida e ainda, para fármacos de classe II. Estes últimos,

classificados como de baixa solubilidade e alta permeabilidade, devem ser ácidos fracos, em que a maior dose administrada seja dissolvida em no máximo 250 mL de água em pH 6,8; devem ter uma rápida dissolução e apresentarem perfil de dissolução similar ao do medicamento de referência nos pH 1,2; 4,5 e 6,8, sob as condições preconizadas para a comparação de perfis<sup>22</sup>.

As exigências citadas e as descritas a seguir devem ser consideradas. Deve-se utilizar o medicamento referência adequado, verificar se a quantidade de seus excipientes é similar à do medicamento teste, usar com cautela excipientes tais como: manitol, sorbitol, surfactantes e comprovar o domínio sobre o conhecimento do comportamento dos excipientes propostos, concentração usual e impacto na absorção. Além disso, é importante que a diferença de teor entre os medicamentos teste e referência seja inferior a 5% na equivalência farmacêutica. A OMS aconselha que o biolote seja fabricado em escala industrial e, na impossibilidade, deve representar, no mínimo, 10% do lote industrial ou ter, no mínimo, 100.000 unidades fabricadas<sup>22</sup>.

Outras considerações necessárias são que a potência do medicamento referência seja próxima ao declarado na embalagem e os testes devem ser realizados com mais de um lote dos medicamentos teste e referência. As informações principais dos testes de comparação de perfil de dissolução devem estar presentes juntamente com histórico de informações rejeitadas referentes aos testes realizados. Cada perfil comparativo deve ser conduzido com, no mínimo, 12 unidades de cada lote dos medicamentos teste e referência, contendo informações e resultados apresentados para os três meios de dissolução (pH 1,2; 4,5 e 6,8), aparatos padronizados (pá a 75 rpm/ cesto a 100 rpm) e uso restrito e justificado de surfactantes<sup>22</sup>.

Nos casos do etambutol, isoniazidas e purazinamidas, fármacos nas fronteiras de classificação entre SCB III e I, caracterizados por alta solubilidade e absorção limitada, a bioisenção é possível sob condições restritas, isto é, a composição qualitativa dos excipientes deve ser a mesma, podendo variar a concentração (nestes casos, as variações aceitas de concentrações são as preconizadas pelo guia Supac para alterações nível I)<sup>25</sup> e devem ainda apresentar

dissolução maior que 85% em 15 minutos para os medicamentos teste e referência. O mesmo não ocorre para o fármaco rifampicina que, apesar de ser SCB classe II, apresenta problemas em estudos de bioequivalência já avaliados pelo programa<sup>22</sup>.

#### 4.2.2 Legislações estrangeiras

Algumas diferenças e especificidades das legislações de diferentes países quanto à bioisenção são reportadas a seguir.

O guia norte-americano de bioisenção, publicado em 2000 e baseado no SCB, apresenta os requerimentos exigidos para que uma empresa possa solicitar isenção provisional de estudos de bioequivalência *in vivo* para formas farmacêuticas sólidas de uso oral de liberação imediata que contenham fármacos classificados como classe I<sup>26</sup>. Existem divergências em relação a outras regulamentações, referentes às condições a serem consideradas para classificar um fármaco quanto à sua solubilidade e permeabilidade.

Na regulamentação norte-americana é considerado fármaco altamente solúvel quando a maior dose posológica for solúvel em 250 mL, na faixa de pH 1,0 - 7,5, à  $37 \pm 1$  °C. As análises devem ser realizadas em no mínimo três meios e em triplicata por meio de dissolução na faixa estabelecida. Os meios apropriados devem estar contemplados na farmacopéia americana, mas outros meios poderão ser aceitos, desde que haja justificativa para a sua utilização<sup>27</sup>.

Um produto apresenta rápida dissolução quando pelo menos 85% do fármaco dissolve em 30 minutos, usando aparato USP I (pá) a 100 rpm ou aparato USP II (cesto) a 50 rpm em, no máximo, 900 mL dos meios: 1) 0,1 N HCl ou simulador de fluido gástrico USP sem enzimas; 2) tampão pH 4,5; 3) tampão pH 6,8 ou simulador de fluido intestinal USP sem enzimas<sup>27</sup>.

Outro importante parâmetro é a permeabilidade. O fármaco é considerado altamente permeável quando 90% ou mais da dose administrada forem absorvidos até o intestino grosso<sup>14</sup>.

A permeabilidade pode ser avaliada por estudos farmacocinéticos, como por exemplo, balanço de massa, ou outros métodos para medir a permeabilidade intestinal, tais como: perfusão intestinal em humanos, modelos animais de perfusão, permeabilidade em monocápsulas de células Caco2 ou outros modelos validados de células. É necessária a apresentação de, no mínimo, dois estudos conduzidos com metodologias diferentes para a prova de permeabilidade de um fármaco<sup>27</sup>.

Ressalta-se que os métodos citados informam sobre a fração absorvida de fármaco, diferentemente da biodisponibilidade, que também considera, entre outros fatores, o efeito de primeira passagem, a alteração da absorção de fármacos e a presença de substratos de glicoproteínas, que devolvem o fármaco à cavidade intestinal (PGP)<sup>27</sup>.

O guia norte-americano ainda remete à importância dos excipientes na concessão de bioisenção. A quantidade dos excipientes na forma farmacêutica de liberação imediata deve ser consistente com a função pretendida, de acordo com a lista de excipientes do FDA e ainda, não apresentar influência na absorção do fármaco. O detentor do registro, na utilização de novos excipientes ou quantidades anormais de excipientes conhecidos, deve apresentar informação adicional documentando a ausência de impacto sobre a bioequivalência<sup>27</sup>.

Quando se tratar de pró-droga e a mesma for convertida em droga antes da absorção, deverá ser avaliada a sua permeabilidade. Quando a conversão ocorrer após a absorção, a permeabilidade da pró-droga é que deve ser avaliada.

A bioisenção não é considerada para medicamentos que contenham fármacos de janela terapêutica estreita, para fármacos que são absorvidos na cavidade oral (sublingual e comprimidos bucais) ou que apresentem histórico de problemas na condução de estudos de estabilidade<sup>27</sup>.

A bioisenção é aceita para o pós-registro de medicamento novo. Nesse caso, há isenção de estudos de bioequivalência entre a formulação a ser comercializada e a utilizada nos estudos clínicos quando ocorrerem mudanças nos componentes, na composição e no método de fabricação, se as formas farmacêuticas possuírem



rápida dissolução *in vitro* e perfis de dissolução semelhantes. Isso é aplicado apenas para fármacos classe I e se as formulações forem farmacologicamente equivalentes<sup>27</sup>.

Outra aplicabilidade da bioequivalência é no registro de medicamentos genéricos, isentando a apresentação dos estudos de bioequivalência *in vivo* entre a formulação teste e a referência, no caso de formas farmacêuticas de dissolução rápida contendo fármacos pertencentes à classe I. As formulações devem apresentar perfis de dissolução semelhantes e serem equivalentes farmacêuticas<sup>27</sup>.

E ainda, para alterações pós-registro, isentando a apresentação de estudos de bioequivalência *in vivo* quando ocorrerem alterações nível 3 (conforme Guia Supac) para formas farmacêuticas de dissolução rápida que contenham fármacos classe I, provando que, após as alterações, a dissolução do medicamento continua rápida. As alterações pós-registro descritas no Supac são divididas em três níveis baseados na complexidade da modificação e nas características do fármaco e dos excipientes, sendo necessária a aplicação de diferentes testes e provas para os diferentes tipos de níveis estabelecidos<sup>25</sup>.

Atualmente, o FDA regulamenta a bioequivalência apenas para fármacos classe I; no entanto, a AAPS (American Association of Pharmaceutical Scientists) realizou, em 2007, um workshop onde foi discutida e proposta, às agências reguladoras presentes, a extensão da isenção de estudos de bioequivalência *in vivo* e biodisponibilidade para fármacos classe III. A comunidade científica presente no encontro referiu ao SCB como ferramenta importante para as agências regulatórias na regulamentação de registro e pós-registro de medicamentos e alertou apenas, quanto à prática da bioequivalência para formulações que contenham fármacos com alta variabilidade ou excipientes inovadores e pouco conhecidos. Nesse caso, sugeriram que a prática ou até mesmo a extensão da bioequivalência para medicamentos que contenham fármacos classe I e III seja realizada com base em evidências científicas de modo a prevenir problemas de segurança e eficácia<sup>27, 28,29</sup>.

Considerando que o EMEA e a Agência Americana participam de freqüentes processos de harmonização, há poucas diferenças existentes entre os seus

respectivos guias. Diferentemente dos EUA, a União Européia não possui um Guia específico de bioisenção baseado no SCB. A bioisenção é citada no Guia de condução de estudos de bioequivalência<sup>26</sup>. Esse Guia está em processo de atualização e a consulta pública deverá terminar em 2009. Um dos apêndices contempla a possibilidade de bioisenção baseada no SCB<sup>30</sup>.

Outra diferença se dá em relação à margem de pH considerada para os testes de perfis de dissolução, a Agência Européia propõe que os perfis sejam realizados em faixa de pH de 1,0 a 6,8<sup>30</sup>.

Em relação a outras características do fármaco, considera ainda o método de fabricação do medicamento em relação às características físico-químicas como tamanho de partícula, polimorfismo e outros, bem como, o histórico de bioequivalência realizado para os fármacos eleitos para bioisenção<sup>30</sup>.

No entanto, o EMEA não aborda parâmetros para pró-droga, não deixa claro para qual classe, segundo SCB, pode ser aplicada a bioisenção em caso de alterações pós-registro<sup>30</sup>.

Diferentemente do guia norte-americano, na regulamentação européia não há um critério quantitativo de absorção do princípio ativo para classificá-lo como de alta permeabilidade. Ela é definida apenas pela existência de uma permeabilidade linear e completa, não há nem mesmo a descrição de métodos comprobatórios de permeabilidade.

Atualmente, existem discussões dentro do EMEA relativas à bioisenção de acordo com o preconizado pelos guias da OMS, considerando alta permeabilidade a fração de 85% ou maior percentual da dose administrada, permitindo bioisenção para fármacos classificados como classe III e que apresentem dissolução muito rápida (mínimo 85% do fármaco, em 15 minutos, na faixa de pH de 1,0 a 6,8) e para fármacos classe II, quando estes são ácidos fracos altamente solúveis em pH intestinal<sup>30</sup>.

No Japão, aceita-se a isenção de estudos *in vivo* de bioequivalência apenas em casos de registro ou alterações pós-registro de concentrações diferentes para o mesmo medicamento, sob a análise da magnitude dessas alterações, da faixa terapêutica, características de dissolução e solubilidade do fármaco<sup>26</sup>.

Algumas diferenças entre o guia japonês, o norte-americano e o Supac (1995) merecem ser destacadas: os níveis de alterações pós-registro de A a C descritos na regulamentação japonesa correspondem aos níveis de alterações de 1 à 3 do Guia Supac. No entanto, no Japão ainda existe o nível D de alteração, correspondente a uma grande alteração do medicamento registrado, mas que não resulte em uma alteração significativa da biodisponibilidade; ou seja, é uma alteração nos moldes da alteração nível 3 em medicamentos que apresentam uma rápida dissolução, não sejam de faixa terapêutica estreita e tenham uma baixa solubilidade<sup>26</sup>.

Outra e talvez a divergência mais acentuada, é o fato de o Japão acreditar que a diferença de biodisponibilidade entre os medicamentos, teste e referência, está relacionada às diferenças presentes nas distintas formulações e não direcionadas apenas para a solubilidade e permeabilidade dos seus fármacos. Assim, as informações do SCB são consideradas insuficientes para a bioisenção<sup>26</sup>.

Em relação à biosenção na América do Sul, o Chile publicou recentemente seu guia técnico que descreve as recomendações para a solicitação de isenção de estudos de biodisponibilidade e bioequivalência para formas farmacêuticas de liberação imediata, com base no SCB e para formulações sólidas orais proporcionalmente similares a um medicamento que tenha demonstrado equivalência terapêutica *in vivo*.

Segundo esse guia, que mescla parâmetros estabelecidos pela OMS e pelo FDA, é considerado fármaco altamente solúvel quando a maior dose posológica for solúvel em 250 mL ou menos, na faixa de pH 1,0-6,8, à  $37 \pm 1$  °C. Com relação à cinética de liberação-dissolução, um produto apresenta rápida dissolução quando pelo menos 85% do fármaco dissolve em 30 minutos, usando aparato USP I (pá) a 100 rpm ou aparato USP II (cesto) a 75 rpm, em no máximo 900 mL dos meios: 1) solução de pH 1,2: 0,1 N HCl ou simulador de fluido gástrico USP sem enzimas; 2)

tampão pH 4,5; 3) tampão pH 6,8 ou simulador de fluido intestinal USP sem enzimas. A permeabilidade é considerada alta quando 90% ou mais da dose administrada do fármaco forem absorvidas<sup>31</sup>.

Assim como o guia norte-americano, o chileno também remete à importância da avaliação dos excipientes e da existência de pró-drogas na concessão de bioisenção. Também não são considerados para bioisenção, medicamentos que contenham fármacos de janela terapêutica estreita e aqueles que são absorvidos na cavidade oral (sublingual e comprimidos bucais)<sup>31</sup>.

A bioisenção é aceita para o pós-registro de medicamento novo, no registro e pós-registro de medicamentos similares, no caso de produtos de dissolução rápida, e para medicamentos com formulações proporcionais a outro que tenha demonstrado equivalência terapêutica *in vivo*. De acordo com a Norma de Equivalência Terapêutica vigente no Chile, o fármaco presente no medicamento para o qual se solicita a bioisenção deve pertencer a Classe I. Eventualmente, poderão ser aceitas bioisenções para medicamentos produzidos com fármacos Classe II e III, o que é analisado caso a caso<sup>31</sup>.

Na Argentina, a implementação de um programa de biodisponibilidade/bioequivalência está ocorrendo de forma gradual com base em aspectos como o risco sanitário do fármaco e conforme as normas de exigência de bioequivalência para essas drogas em países de alta vigilância sanitária, como Alemanha, Estados Unidos e Canadá. A partir disso, os princípios ativos foram categorizados e foi estabelecido um cronograma, dinâmico e adaptável, para realização dos estudos *in vivo*. A Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica (ANMAT) não possui um guia que estabeleça parâmetros para a bioisenção com base no SCB<sup>32, 33</sup>.

O Brasil ainda não estabeleceu critérios de bioisenção baseados no SCB. Conforme abordado no item 4.2, os estudos de bioequivalência em determinadas formas farmacêuticas e vias de administração são dispensados no registro de medicamentos genéricos e similares. O estudo de bioequivalência *in vivo* pode ser substituído pelo estudo de equivalência farmacêutica no caso de medicamentos

genéricos de liberação imediata, cápsulas de liberação modificada (retardada ou prolongada) e comprimidos de liberação modificada (retardada ou prolongada) com várias dosagens, mesma forma farmacêutica e formulações proporcionais, mesmo mecanismo de liberação do fármaco, fabricados pelo mesmo produtor, no mesmo local de fabricação e para medicamentos isentos de prescrição médica, que contenham os fármacos: ácido acetilsalicílico, paracetamol, dipirona ou ibuprofeno, na forma farmacêutica sólida<sup>23</sup>.

#### 4.3 Divergências científicas da bioisenção segundo SCB e modelo FIP de monografia

Neste capítulo, é apresentado um compilado das informações físico-químicas e de permeabilidade de alguns fármacos pesquisados. Trata-se de algumas evidências científicas utilizadas como critérios para bioisenção de acordo com o SCB. Os fármacos escolhidos foram alguns dos já listados em legislações estrangeiras e eleitos pelas autoridades sanitárias como passíveis de bioisenção segundo sua permeabilidade e solubilidade. A escolha veio ao encontro de um dos propósitos deste trabalho de subsidiar as discussões nacionais sobre bioisenção baseada em SCB, demonstrando as divergências e concordâncias das classificações descritas em literaturas científicas. Alguns dados estão descritos nas tabelas 1 e 2.

**Tabela 1:** Características físico-químicas dos fármacos

COMPONENTES	DOSE DO ESTUDO (mg)	SBC	pKA	SOLUBILIDADE (mg/mL)	SOLUBILIDADE
Acetaminofeno <sup>a</sup>	500	I/III	9,5	23,7 (37°C)	
Acetaminofeno <sup>b</sup>	1000	IV	9,38	0,100	baixa
Cetoprofeno <sup>a</sup>	28			0,119	
Cetoprofeno <sup>b</sup>	50	II	4,45	0,009	baixa
Cimetidina <sup>a</sup>	800	III	6,8	6,0 (37°C)	
	800	III		6,0 (37°C)	
Cimetidina <sup>b</sup>	200	III	6,8	1,0	alta
Ibuprofeno <sup>a</sup>	800	II	4,5	0,046 pH 1,5	
Ibuprofeno <sup>b</sup>	600	II	4,91	0,009	baixa
Isoniazida <sup>a</sup>		I/III	1,8	125 (37°C)	
Isoniazida <sup>b</sup>	300	III	1,82	100	alta
Prednisolona <sup>a</sup>	5	I		0,22-0,24 (25 °C)	
Prednisolona <sup>b</sup>	5	III		0,100	alta
Propranolol <sup>a</sup>			9,06	33,33	
Propranolol <sup>b</sup>	90	I	9,42	33	alta

Verapamil <sup>a</sup>	120	II	8,6	70 pH 4,4	
Verapamil <sup>b</sup>	80	II	8,6	0,009	baixa

Fonte: <sup>a</sup> 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41  
<sup>b</sup> 42

**Tabela 2:** Características de permeabilidade dos fármacos

COMPONENTES	PERMEABILIDADE HUMANA-PERFUSÃO (10 <sup>-4</sup> cm/s)	CACO 2 (10 <sup>-4</sup> cm/s)	LOG P	PERMEABILIDADE EM RATO (10 <sup>-4</sup> cm/s)
Acetaminofeno <sup>a</sup>	0,86 ± 0,5			0,6 ± 0,2
Acetaminofeno <sup>b</sup>			0,55	
Cetoprofeno <sup>a</sup>	8,7			
Cetoprofeno <sup>b</sup>	8,69		3,31	
Cimetidina <sup>a</sup>	0,296	0,0075		0,079 pH 6,5
	0,35			
Cimetidina <sup>b</sup>	0,26		0,79	
Ibuprofeno <sup>a</sup>		0,53 S/R		
Ibuprofeno <sup>b</sup>			3,75	
Isoniazida <sup>a</sup>			-0,67	
Isoniazida <sup>b</sup>			-0,64	
Prednisolona <sup>a</sup>		0,20		
Prednisolona <sup>b</sup>			0,48	
Propranolol <sup>a</sup>	2,80	0,419		
Propranolol <sup>b</sup>	2,91		2,65	
Verapamil <sup>a</sup>				
Verapamil <sup>b</sup>	6,80		5,69	

Fonte: <sup>a</sup> 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41  
<sup>b</sup> 42

Como pode ser visto nas tabelas, as classificações provisionais de solubilidade e permeabilidade são, em diversas situações, contraditórias. Métodos diferentes de análise dessas características físico-químicas dos fármacos podem gerar diferentes conclusões sobre valores de solubilidade e permeabilidade, dificultando a eleição de princípios ativos para a bioisenção. Stavchansky (2008) descreve que o real questionamento seria o de avaliar quais seriam as evidências científicas existentes que poderiam justificar a bioisenção baseada em SCB<sup>29</sup>.

Outra preocupação é como avaliar os resultados dos métodos para aferir solubilidade, permeabilidade, dissolução e outros parâmetros utilizados na bioisenção. Mesmo que conduzidos adequadamente, geram conclusões divergentes sobre um mesmo fármaco.

Stavchansky (2008) descreve ainda, os riscos associados à bioisenção no que se refere aos resultados obtidos em estudos de dissolução *in vitro*. Para ele, a dissolução *in vitro* é realizada durante o processo de desenvolvimento do medicamento e utilizada como auxiliar no controle de qualidade durante a sua produção. Entretanto, a dissolução ou o perfil de dissolução não seriam eficientes para prever a biodisponibilidade dos medicamentos<sup>29</sup>.

Diante das divergências nos resultados, a Federação Internacional Farmacêutica (FIP) elaborou uma monografia baseada na literatura e em dados relativos às propriedades físico-químicas e biofarmacêuticas de fármacos, com a finalidade de propor a bioisenção com um menor risco associado, para a aprovação de nova formulação de forma farmacêutica sólida de liberação imediata, de uso oral<sup>43</sup>.

A elaboração da monografia para um determinado fármaco compreende a descrição de informações, tais como<sup>43</sup>:

a) Características gerais:

- princípio ativo/fármaco (nome, DCI, nome químico);
- estrutura química;
- estereoquímica (quando aplicável) ;
- Sais, ésteres, polimorfos.

b) Indicações terapêuticas:

- indicação terapêutica;
- índice terapêutico.

Em casos de sobredosagem, quais as reações adversas.

Quais as necessidades de controlar níveis sanguíneos.

c) Propriedades químicas:

- solubilidade na água;
- solubilidade em solventes orgânicos não são relevantes;

- tampões: pH 1,2, pH 4,5, pH 6,8;
- dose: solubilidade para a dose em pH 1,2 pH 4,5, pH 6,8.

d) Polimorfismo: propriedade de um fármaco de existir sob mais de uma forma cristalina, a qual determina propriedades tais como compressibilidade, higroscopicidade, estabilidade e solubilidade.

e) Coeficiente de partição: mede a hidrofobicidade da molécula como um todo. É considerado o parâmetro mais importante em estudos de permeação e de relações estrutura – atividade. Denominada a razão entre concentrações de uma substância, em condições de equilíbrio, em um sistema bifásico constituído por uma fase orgânica e uma fase aquosa<sup>44</sup>.

f) pKa: indica se o composto é um ácido fraco, base fraca ou se não ioniza sob condições gastrintestinais normais (ou seja, não tem pKa abaixo 9).

g) Dose disponível/forma farmacêutica:

- dose recomendada pela OMS;
- fontes disponíveis no mercado estudado e dosagem em condições especiais (por exemplo, com alimentos).

h) Propriedades farmacocinéticas:

- biodisponibilidade absoluta estatisticamente comparada com a administração intravenosa;
- biodisponibilidade relativa estatisticamente comparada com a administração de uma solução oral;
- dados de permeabilidade em humanos;
- dados de permeabilidade realizada em células Caco 2.

i) Explicitar em que condições foram realizados os estudos: distribuição, metabolismo, eliminação. Um breve resumo sobre o volume de distribuição, a ligação às proteínas, meia-vida plasmática, meia-vida de eliminação e a extensão de biotransformação.



j) Excipientes

- excipientes presentes no medicamento inovador registrado ou líder de mercado;
- excipientes presentes em outros produtos registrados. Apresentar tabela com excipientes presentes em produtos registrados para posterior comparação com as demais monografias submetidas para o mesmo;
- comparações *in vivo* de diferentes formulações, definindo o método de comparação;
- existência de quaisquer relatos de problemas de biodisponibilidade e/ou bioequivalência com as formulações.

l) Dissolução:

- usar metodologia USP de dissolução;
- estudos comparativos de diferentes formulações *in vitro*;
- justificar o uso de tensoativos.

m) Solubilidade:

- discutir a qualidade dos dados disponíveis;
- conclusão sobre a classificação no que se refere à solubilidade de acordo com os critérios atuais BCS.

n) Permeabilidade:

- discutir a qualidade dos dados disponíveis;
- discutir concordância de dados.

o) Variabilidade na fração absorvida entre os estudos e dentro dos estudos:

- concentração/dose – dependente da absorção? (Se for o caso, explicitar mecanismo de absorção);
- elementos de prova para uma absorção por todo o TGI;
- conclusão sobre a classificação no que se refere à permeabilidade, sempre que possível, de acordo com os critérios atuais BCS.

p) Os riscos no que se refere ao excipiente e/ou processo de fabricação: discutir os elementos de prova e, conseqüentemente, a probabilidade de uma influência sobre a biodisponibilidade dos excipientes e/ou métodos de fabricação (dimensão das partículas, estado de hidratação, polimorfos, força de compressão etc.). Há indícios que sugerem que há bioinequivalência entre os produtos existentes no mercado?

q) Riscos associados ao paciente no caso de uma bioinequivalência.

Toda essa extensiva pesquisa pode estipular um grau de certeza da classificação biofarmacêutica e informar os riscos associados à aplicação inadequada da bioisenção. Dessa forma, é possível recomendar quais os fármacos e sob quais condições podem ser isentos da apresentação de estudos de bioequivalência *in vivo* e quais os estudos *in vitro* que substituiriam os estudos *in vivo*.

Existem ainda, os que defendem a bioisenção não apenas para fármacos SCB classe I, mas sua extensão para produtos que contenham fármacos SCB classe III. Subsidiando esta proposição, Jantratid *et al* (2006) demonstrou em um experimento realizado com a cimetidina, fármaco classe III, sua viabilidade para a bioisenção. O estudo avaliou a possibilidade de extensão da bioisenção para a cimetidina, baseando-se nos critérios da regulamentação americana de isenção de estudos de bioequivalência *in vivo*. Foram utilizados medicamentos comercializados na Tailândia e na Alemanha, na forma farmacêutica sólida de uso oral e liberação imediata, com formulações contendo os mesmos excipientes em concentrações semelhantes, com uma maior diferença de concentração apenas com relação ao copolímero metacrilato. Os perfis de dissolução obtidos nos produtos foram comparados usando o cálculo de f1 (fator de diferença) e f2 (fator de semelhança)<sup>39</sup>.

Considerando a alta solubilidade da cimetidina, já era esperada uma robustez do perfil de dissolução independentemente do pH. No entanto, foi observada uma não semelhança nos perfis de dissolução quando a diferença do excipiente copolímero de metacrilato era maior que 7,5%. Essa diferença já é definida no guia norte-americano como crítica, na prática da bioisenção<sup>39</sup>.

Os mesmos medicamentos foram submetidos a um estudo de bioequivalência *in vivo*, que demonstrou que todos os produtos testados, mesmo os que não apresentaram perfis de dissolução semelhantes, são bioequivalentes de acordo com os critérios da agência norte-americana, o intervalo de confiança de 90% da razão dos medicamentos está dentro dos limites de 80 a 125% para os parâmetros de ASC e Cmax. Concluindo dessa forma, que a adoção da bioisenção para a cimetidina seria possível e apropriada, desde que fosse respeitada a seleção qualitativa dos excipientes da formulação. Sugerindo ainda, que estudos para outros fármacos SCB classe III fossem realizados com a finalidade de propor a substituição dos estudos *in vivo* baseados em evidências científicas<sup>39</sup>.

#### **4.4 Medicamentos genéricos no Brasil e a necessidade realização de estudos de bioequivalência *in vivo***

Em conformidade com a Política Nacional de Medicamentos e com as regulamentações instituídas após a criação da Anvisa, foram estabelecidas as regras para registro de medicamentos genéricos. Em 1999, foram realizados os primeiros registros desses medicamentos. O número de registros era limitado em razão do pouco conhecimento das indústrias farmacêuticas sobre o assunto e a limitação de centros de pesquisa que realizavam estudos de bioequivalência no Brasil. Hoje, com o maior interesse pelo mercado farmacêutico, proporcionado em grande parte pelos medicamentos genéricos e a existência de número considerável de centros de pesquisa que realizam estudos de bioequivalência, temos uma crescente oferta de medicamentos à população brasileira, tanto em número, quanto em tipos de medicamentos registrados pela Anvisa.

O estudo de bioequivalência de um genérico deve ser considerado como mais um teste de qualidade desse medicamento. Neste caso, a avaliação de sua eficácia e segurança é feita por meio da comparação do seu perfil de concentração plasmática em função do tempo, com o perfil obtido pela administração do medicamento referência, nas mesmas condições experimentais. No entanto, os estudos de bioequivalência são, em geral, onerosos e demorados, além de exporem os voluntários sadios a possíveis riscos advindos da utilização do medicamento (principalmente devido a efeitos idiossincráticos)<sup>45</sup>.

Foi estabelecido por meio da Resolução – RE nº 897, 29 de maio de 2003, o Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência, com critérios baseados em parâmetros científicos para a dispensa da apresentação desses estudos, no ato do registro, e em lugar a apresentação de outras provas de qualidade e segurança realizadas *in vitro*. No entanto, esses critérios são aplicáveis a uma pequena parte dos medicamentos registrados.

O progresso científico e o desenvolvimento tecnológico relacionado à bioisenção possibilitaram questionamentos sobre a real necessidade de realização de estudos de bioequivalência *in vivo*. A isenção desses estudos poderia refletir um ganho para o país em termos de agilidade, possível diminuição dos custos e menor exposição de voluntários. Se praticada com embasamento técnico, observando as suas limitações, a bioisenção pode ser uma das ferramentas de incremento para a política de medicamentos instituída no Brasil, o que favorecerá o aumento do acesso aos medicamentos por parte da população.

Ao contrário, se os critérios para a bioisenção não forem claramente definidos podem acarretar ao país um retrocesso em termos de garantia da qualidade dos medicamentos e, conseqüente, oferta à população de medicamentos com eficácia e segurança duvidosas.

A condução de estudos em humanos, que demandam muito tempo, dinheiro e problemas éticos, poderia ser substituída, para alguns fármacos, pela realização de estudos de dissolução em condições pré-estabelecidas acompanhado de um estudo detalhado das características desse fármaco e da sua formulação, avaliação do histórico de sua utilização e dos estudos de bioequivalência *in vivo* já realizados com ele.

Dessa forma, cabe à Anvisa revisar, com base em minuciosa pesquisa, a Resolução – RE nº 897/2003, incorporando os mais recentes avanços no âmbito internacional e procurando a harmonização e adequação à realidade do país, para que cada vez mais, a bioisenção seja praticada de forma segura.

## 5 CONCLUSÃO

Poder adquirir um medicamento essencial é um pressuposto do Direito à Saúde, garantido pela Constituição Federal, em seu artigo 197, que considera as ações e serviços de saúde como assunto de relevância pública, o único assim considerado pelo texto constitucional<sup>46</sup>. Assim sendo, ao poder público é conferida enorme responsabilidade para regulamentar, fiscalizar e controlar a segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos. A gestão da saúde pública no Brasil deve ser eficiente para que isso seja garantido e, mesmo com todos os custos envolvidos na concretização dessas atividades, os medicamentos possam ser adquiridos por um preço razoável.

Cada país apresenta particularidades com relação à evolução e a situação de suas indústrias e do seu mercado farmacêutico. Isso se reflete nas práticas regulatórias, que devem ser, muitas vezes, adequadas a essa realidade.

Um assunto bastante discutido com relação aos medicamentos disponíveis no mercado brasileiro é a insegurança de que medicamentos que contenham iguais componentes químicos, mesma formulação, processo de preparo e dose, administrados em iguais condições, e que, portanto, deveriam ser biofarmaceuticamente equivalentes, tenham equivalente ação terapêutica.

Em condições de pouca variabilidade e alto nível tecnológico, nos países desenvolvidos, com forte tradição regulatória, a avaliação da intercambiabilidade de produtos genéricos e da bioisenção já apresenta muitas dificuldades, seja pela indigência e inconsistência das metodologias empregadas, seja pela necessidade de avaliações e readaptações ao longo do tempo. Como assegurar, então, que uma variação da resposta terapêutica de um medicamento cuja qualidade tenha sido comprovada apenas por métodos *in vitro*, seja consequência de condições clínicas peculiares e não, passível de ser atribuída à bioinequivalência entre os medicamentos utilizados?

Há muitas incertezas científicas, principalmente quanto à prática da bioisenção. Os fatores que fundamentam e/ou limitam a bioisenção são evidenciados por pesquisas científicas que constantemente se renovam e colocam

em cheque o que havia sido definido. Por isso, as revisões dos requerimentos regulatórios devem ser dinâmicas, principalmente quando abordam um tema recente e complexo como o de classificação dos fármacos segundo características biofarmacêuticas, a relação dessa classificação com o desenvolvimento de métodos de análises e ainda, a contínua inovação tecnológica no setor farmacêutico.

A substituição de estudos em humanos pela realização de estudos de dissolução em condições pré-estabelecidas, utilizando-se do conhecimento das características físico-químicas do fármaco, das formulações e de seu comportamento no organismo humano, poderia reduzir o tempo dos estudos, muitas vezes, o alto custo e problemas de ordem ética que os estudos *in vivo* acarretam.

Diante de tudo isso, percebe-se que deve haver um equilíbrio, para que sejam preservadas as características imprescindíveis de qualidade dos medicamentos, sem, contudo, privar o mercado farmacêutico de lançar mão de ferramentas que possam propiciar uma diminuição de tempo e custo dos estudos biofarmacêuticos.

Os envolvidos, tanto no processo de desenvolvimento quanto nos trâmites legais de registro de medicamentos devem avaliar os riscos e benefícios associados à condução das provas de bioequivalência.

A implementação de um programa de biodisponibilidade/bioequivalência e, recentemente, de bioisenção ocorre de maneira gradual e progressiva, de acordo com as características de cada país. Cabe a agência regulatória brasileira encontrar uma estratégia que melhore o acesso da população a medicamentos, sem comprometer sua qualidade.

## REFERÊNCIAS

1. LUCCHESI, P. **Introdução: Políticas Públicas em Saúde**. BVS Saúde Pública Brasil. Publicado em 30 de julho de 2004. Disponível em: <[http://itd.bvs.br/itdmod/public/scripts/php/page\\_show\\_introduction.php?lang=pt&menuId=2&subject=healthPolicies&search=\(%24\)\\*\(introduction/\(channel\)\)](http://itd.bvs.br/itdmod/public/scripts/php/page_show_introduction.php?lang=pt&menuId=2&subject=healthPolicies&search=(%24)*(introduction/(channel)))>. Acesso em: 15 set 2008.
2. DOMÍNGUEZ-GIL, H., MARTÍN SUÁREZ A. **Avances en Tecnología Farmacéutica**. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Salamanca, p.57-121.
3. BRASIL. Ministério Da Saúde. Portaria nº. 3.916/MS/GM, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**; Poder Executivo, Brasília, DF, 10 out. 2008. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/legis/consolidada/portaria\\_3916\\_98.pdf](http://www.anvisa.gov.br/legis/consolidada/portaria_3916_98.pdf)>. Acesso em: 9 de jun. 2008.
4. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº. 391, de 9 de agosto de 1999. Regulamento Técnico para medicamentos genéricos. **Diário Oficial da União**; Poder Executivo, Brasília, DF, 10 ago. 1999. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=251&word=>>>. Acesso em: 9 jun. 2008.
5. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 133, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. **Diário Oficial da União**; Poder Executivo, Brasília, DF, 02 jun. 2003. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=7901&word=>>>. Acesso em: 15 jun. 2008.
6. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 134, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. **Diário Oficial da União**; Poder Executivo, Brasília, DF, 02 jun. 2003. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=7904&word=>>>. Acesso em: 15 jun. 2008.
7. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 136, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de medicamento novo. **Diário Oficial da União**; Poder Executivo, Brasília, DF, 02 jun. 2003. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=7914&word=>>>. Acesso em: 15 jun. 2008.
8. BRASIL. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. 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. **Diário Oficial da União**; Poder Executivo, Brasília, DF, 11 fev. 1999. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Leis/L9787.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9787.htm)>. Acesso em: 15 jul. 2008.

9. BERMUDEZ, J. **Medicamentos genéricos: uma alternativa para o mercado brasileiro**. Cad. Saúde Pública. Rio de Janeiro, 10 (3): 368-378. July/Sept, 1994.
10. GENAZZANI, Armando A; PATTARINO, Franco. **Difficulties in the Production of Identical Drug Products from a Pharmaceutical Technology Viewpoint**. Drugs in R & D. 9(2):65-72, 2008.
11. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 16, de 2 de março de 2007. Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos, anexo I. Acompanha esse Regulamento o Anexo II, intitulado "Folha de rosto do processo de registro e pós-registro de medicamentos genéricos". **Diário Oficial da União**; Poder Executivo, Brasília, DF, 05 mar. 2007. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=25960&word=>>. Acesso em: 13 jul. 2008.
12. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 482, de 19 de março de 2002. Determina a publicação do "Guia para Estudos de Correlação In Vitro-In Vivo (CIVIV)", em anexo. **Diário Oficial da União**; Poder Executivo, Brasília, DF, 20 mar. 2002 Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=5378&word=>>. Acesso em: 19 set. 2008.
13. 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**. São Paulo, v. 43, n. 4, 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S151693322007000400004&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151693322007000400004&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 09 jul. 2008.
14. MANADAS, R., PINA, M. E., VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. São Paulo, vol. 38, n. 4, 2002.
15. AMIDON, G.L., LENNERNÄS, H., SHAH, V.P., CRISON, J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharm. Res.**, New York, v. 12, n.3, p. 413-420, 1995.
16. VIÇOSA, A. L. **Estudo da utilização de incrementadores de dissolução para compressão direta**: enfoque no desenvolvimento de medicamentos genéricos. [Mestrado] Universidade Federal do Rio de Janeiro Faculdade de Farmácia, Rio De Janeiro, 2003. Disponível em: <[http://teses.ufrj.br/FF\\_M/AlessandraLifsitchVicosa.pdf](http://teses.ufrj.br/FF_M/AlessandraLifsitchVicosa.pdf)>. Acesso em: 20 set. 2008.
17. Pretorius, E., Bouic, P. J. D. Permeation of four oral drugs through human intestinal mucosa. **AAPS PharmSciTech**, United States, v.10, n. 1, p. 270-275, 2009.
18. KOBAYASHI, M.; SADA, N.; SUGAWARA, M.; ISEKI, K.; MIYAZAKI, K. Development of a new system for prediction of drug absorption that takes into



account drug dissolution and pH change in the gastro-intestinal tract. **Int. J. Pharm.**, v. 221, p. 87-94, 2001.

19. BOCK-HENNIG B.S., KÖHLE C., NILL K., BOCK, K.W. Influence of t-buthylhydroquinone and b-naphythoflavone on formation and transport of 4-methylumbelliferone glucuronide in Caco-2/TC-7 cell monolayers. **Biochem. Pharmacol.**, v.63, p.123-128, 2002.

20. LENTZ, K.A., HAYASHI, J., LUCISANO, L.J., POLLI, J.E. Development of a more rapid, reduced serum culture system for Caco-2 monolayers and a application to the biopharmaceutics classification system. **Int. J. Pharm.**, v.200, p. 41-51, 2000.

21. TAVELIN S., TAIPALENSUU, J., SÖDERBERG, L., MORRISON, R., CHONG, S., ARTURSSON P. Prediction of the oral absorption of low-permeability drugs using small intestine-like 2/4/A1 cell monolayers. **Pharm. Res.**, v. 20, p. 397-405, 2003a.

22. WHO. **Who Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations.** 40<sup>th</sup> edition. Geneva, 2006 Disponível em: <[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_937\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf)>. Acesso em: 19 set. 2008.

23. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº. 897, 29 de maio de 2003. Determina a publicação do "Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência", em anexo. **Diário Oficial da União**; Poder Executivo, Brasília, DF, 02 jun. 2003. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=1775&word=>>>. Acesso em: 15 jul. 2008.

24 WHO. Technical Report Series. 14º Edição pg. 391. a 438. Programa de pré-qualificação de medicamentos da Organização Mundial da Saúde (OMS). Anexo 8. Guia contemplando dos requerimentos para a solicitação de bioisenção para os medicamentos da lista de Medicamentos Essenciais da OMS de forma farmacêutica sólida de liberação imediata.

25. FDA. **Guidance for Industry Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation. 1995** Disponível em: <[www.fda.gov/cder/guidance/cmc5.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/cmc5.pdf)>. Acesso em: 9 jun. 2008.

26. GUPTA E., BARENDTS, D. M., YAMASHITA, E., LENTZ, K.A., HARMSZE, A.M., SHAH, V.P., DRESSMAN, J.B., LIPPER, R.A. Review of global regulations concerning biowaivers for immediate release solid oral dosage forms. **Eur. J. Pharm. Sci.** Netherlands, v. 29, p. 315-324, 2006.

27. FDA. **Guidance for Industry Waiver of In Vivo Bioavailability Bio and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System.** 2000. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cder/guidance/3618f1.pdf>>. Acesso em: 9 jun. 2008.

28. AAPS J. Division of Pharmaceutics, The University of Texas at Austin, College of Pharmacy, PHR 4.214C, Austin, Texas, 78712-1074, USA, 2008 May 30.

29. STAVCHANSKY, S. Scientific Perspectives on extending the provision for waiters of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for drug products containing high solubility-low permeability drugs (BCS-Class 3). **AAPS J.** United States, 2008.

30. EMEA. **Draft - Guideline on the Investigation of Bioequivalence.** London, 2008. Disponível em: <<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enrev1.pdf>>. Acesso em: 18 ago. 2008.

31. INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE. **Bioexención de los estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia para establecer Equivalencia Terapéutica de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales.** 2008. Disponível em: <[http://www.ispch.cl/ctrl/biofarmacia/doc/BIOEQUI/GUIA\\_GBIOF\\_02\\_IN\\_VITRO.pdf](http://www.ispch.cl/ctrl/biofarmacia/doc/BIOEQUI/GUIA_GBIOF_02_IN_VITRO.pdf)> Acesso em: 15 ago. 2008.

32. ANMAT. **Boletín para Profesionales.** Argentina. 2003. Disponível em: <[http://www.anmat.gov.ar/PUBLICACIONES/BOLETINES/PROFESIONALES/BOLE\\_PROF\\_NOVIEMBRE\\_2003.PDF](http://www.anmat.gov.ar/PUBLICACIONES/BOLETINES/PROFESIONALES/BOLE_PROF_NOVIEMBRE_2003.PDF)>. Acesso em: 18 jun. 2008.

33. ANMAT. **Boletín para Profesionales.** Argentina. 2002. Disponível em: <[http://www.anmat.gov.ar/PUBLICACIONES/BOLETINES/PROFESIONALES/BOLE\\_PROF\\_AGOSTO\\_2002.PDF](http://www.anmat.gov.ar/PUBLICACIONES/BOLETINES/PROFESIONALES/BOLE_PROF_AGOSTO_2002.PDF)>. Acesso em: 18 jun. 2008.

34. GRANERO GE; RAMACHANDRAN C; AMIDON GL. Rapid in vivo dissolution of ketoprofen: implications on the biopharmaceutics classification system. **Pharmazie.** Berlim, v. 61, n. 8, p. 673-6, 2006

35. POTTHAST H., DRESSMAN, J. B., JUNGINGER, H.E., MIDHA, K. K, OESER, H., SHAH, V. P., VOGELPOEL, H., BARENDs, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: ibuprofen. **J. Pharm Sci**, Washington, v. 94, n. 10, p. 2121-31, 2005.

36. KALANTZI L., REPPAS, C., DRESSMAN, J. B., AMIDON, G. L., JUNGINGER, H.E., MIDHA, K. K., SHAH, V. P., STAVCHANSKY. S.A., BARENDs, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Acetaminophen (paracetamol). **J. Pharm Sci.** Washington, v. 95, n. 1, p. 4-14, 2006.

37. VOGT, M., DERENDORF, H., KRAMER, J., JUNGINGER, H.E., MIDHA, K. K., SHAH, V. P., STAVCHANSKY. S. A., DRESSMAN, J. B., BARENDs, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Prednisolone. **J. Pharm Sci.** Washington, v. 96, n. 1, p. 27-37, 2007.

38. BECKER C., DRESSMAN, J. B., AMIDON, G. L., JUNGINGER, H. E., KOPP, S., MIDHA, K. K., SHAH V. P., STAVCHANSKY, S., BARENDs, D. M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Isoniazid. **J Pharm Sci.** Washington, v. 96, n. 3, p. 522-531, 2007.

39. JANTRATID, E., PRAKONGPAN, S., AMIDON, G. L., DRESSMAN, J. B. Feasibility of biowaiver extension to biopharmaceutics classification system class III drug products: cimetidine. **Clinical Pharmacokinetic**. New Zealand, v.45, n.4, p. 385-99, 2006.

40. JANTRATID, E., PRAKONGPAN, S., DRESSMAN, J. B., AMIDON, G. L., JUNGINGER, H.E., MIDHA, K. K, BARENDS, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Cimetidine. **J. Pharm. Sci.** Washington, v. 95, n.5, p. 974-984, 2006.

41. VOGELPOEL, H., WELINK, J., AMIDON, G. L., JUNGINGER, H.E., MIDHA, K. K, MÖLLER, H., OLLING, M., SHAH V. P., BARENDS, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system (BCS) literature data: Verapamil hydrochloride, propranolol hydrochloride, and atenolol. **J Pharm Sci.** Washington, v.93, n.8, p.1945-1956, 2004.

42. BCS Classification System. Disponível em: <<http://www.tsrlinc.com/services/bcs/search.cfm>>. Acesso em: 14 jun. 2008.

43. FIP Guidelines for the preparation of biowaiver monographs for J Pharm Sci & FIP Website Disponível em: <<http://www.fip.org/files/Guidelines%20for%20the%20preparation%20of%20biowaiver%20monographs%2002DEC05.doc>>. Acesso em: 13 jun. 2008.

44. WELLS. J. I. Pharmaceutical preformulation: The physicochemical properties of drug substances. England: **Ellis Horwood Limited**, p. 227, 1988.

45. FLACH, A.O.P.; DALLA COSTA, T. Avaliação dos critérios de isenção de estudos de bioequivalência in vivo para medicamentos orais em forma farmacêutica sólida de liberação imediata. **Caderno de Farmácia. Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Faculdade de Farmácia – UFRGS**. Rio Grande do Sul, v. 15, n. 2, p. 49-58, 1999.

46. BRASIL. Constituição (1988). **Constituição da República Federativa do Brasil**. Brasília: Senado Federal, 2005. 437p.