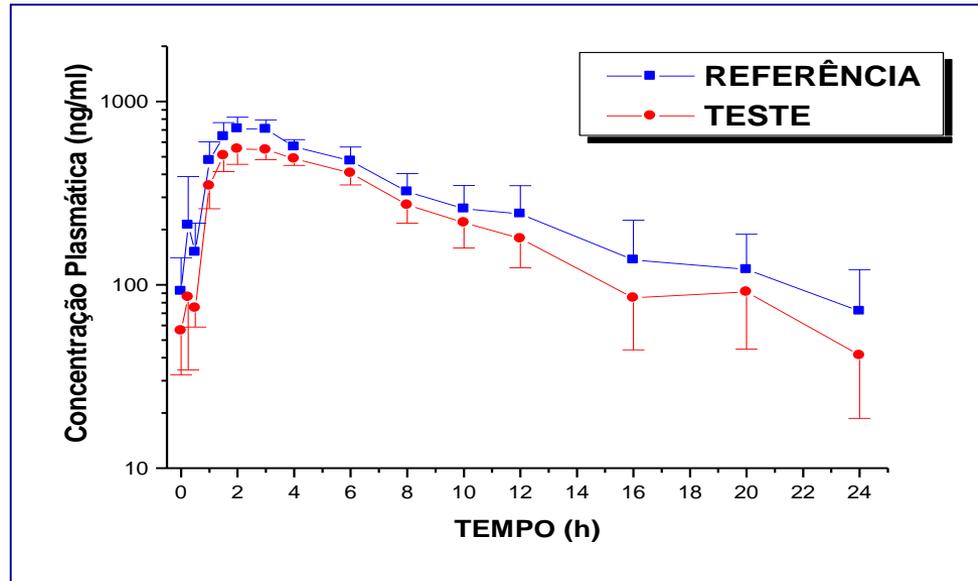


Bioequivalência
Sistema de Classificação
Biofarmacêutica
Solubilidade
Permeabilidade
Dissolução
Bioisenção

Profa. Dra. Sílvia Storpirtis
FCF-USP

BIOEQUIVALÊNCIA



$$\log \frac{ASC_{(T)}}{ASC_{(R)}}$$

$$\log \frac{C_{max(T)}}{C_{max(R)}}$$

IC 90% entre 80 e 125%

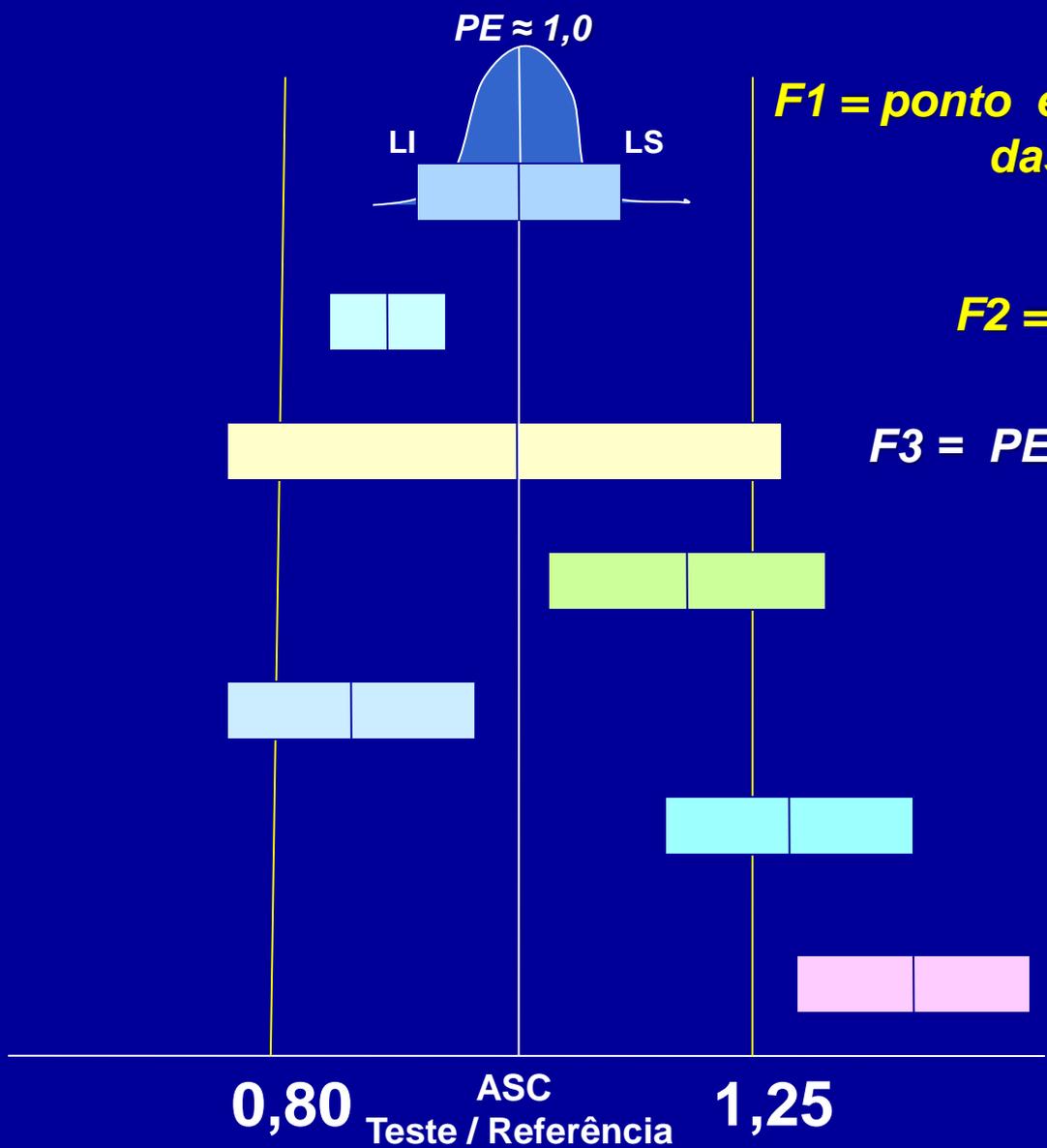
BIOEQUIVALÊNCIA

Exemplo

MEDICAMENTO	ASC_{0-t}^* <i>($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$)</i>	C_{max}^* <i>($\mu\text{g/mL}$)</i>
TESTE (T)	651.325,03	15,05
REFERÊNCIA (R)	661.420,11	16,01
RAZÃO (PE)	98,5	94,0
IC 90%	82,5 - 101,2	80,2 - 99,5
ANOVA	NS	NS

PE = ponto estimado

***valores médios**



$F1 =$ ponto estimado (PE) ou relação das médias $\approx 1,0$ e cumpre com o critério (ideal)

$F2 = PE < 1,0$ - BV - cumpre

$F3 = PE \approx 1,0$ - AV - não cumpre

$F4 =$ não cumpre

$F5 =$ não cumpre

$F6 =$ não cumpre

$F7 =$ não cumpre

0,80 **ASC** **1,25**
 Teste / Referência

EXEMPLO PRÁTICO - BE

CONSIDERANDO-SE:

- Tabelas 1 e 2 - C_p x tempo (T e R)
- Tabela 3 - C_{max} ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$
- Tabela 4 - ANOVA In C_{max}
- Tabela 5 - ANOVA In ASC
- Tabela 6 - Intervalos de Confiança 90 %



Tab. 1 Concentrações plasmáticas (ng/ml) ao longo do tempo do medicamento teste (T)

Tempo (h)	Voluntário											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,5	4,0	9,6	13,5	6,9	10,2	41,7	42,6	51,1	36,9	47,5	52,1	29,7
1	4,2	14,4	66,2	11,3	10,8	47,1	59,5	52,5	43,7	48,3	79,4	78,2
1,5	19,6	13,8	64,5	21,9	26,1	58,8	80,5	78,6	58,6	48,2	79,6	79,4
2	30,8	17,5	64,5	35,1	56,2	62,8	75,8	73,4	66,7	51,6	71,2	67,3
2,5	36,4	32,5	52,9	34,7	73,2	65,2	73,1	63,2	61,2	49,6	65,4	61,3
3	43,8	59,3	53,4	41,9	72,2	71,9	67,8	58,6	57,0	46,8	60,3	56,4
3,5	67,9	60,6	48,5	65,8	65,9	64,4	66,5	60,7	52,0	44,2	57,1	56,5
4	71,6	56,8	46,4	74,7	62,9	64,8	64,4	56,8	50,6	42,0	53,4	52,0
6	49,7	41,2	37,8	61,7	46,1	48,2	49,9	42,3	38,5	33,3	42,4	40,2
8	34,7	31,4	32,2	51,5	38,6	43,0	42,7	38,3	32,4	30,1	36,9	36,1
12	33,0	23,2	27,5	40,5	32,9	31,4	34,8	29,4	27,4	23,3	28,3	25,4
24	19,2	14,1	16,2	22,6	21,2	16,9	22,1	21,0	15,4	12,3	17,5	15,0
36	13,3	7,8	10,4	14,4	13,2	10,2	13,1	11,5	9,3	7,2	9,6	8,6
48	3,5	5,9	6,8	9,1	7,9	5,6	9,4	8,0	6,0	4,9	6,2	5,7
72	3,4	2,2	2,6	3,8	3,5	2,1	4,1	3,2	2,7	1,5	2,3	2,0

Tab. 2 Concentrações plasmáticas (ng/ml) ao longo do tempo do medicamento referência (R)

Tempo (h)	Voluntário											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,5	24,4	5,9	67,6	25,7	16,3	56,6	15,7	24,7	60,1	4,1	65,2	5,6
1	61,2	8,4	51,4	64,7	50,4	61,4	18,6	26,6	66,7	44,6	71,4	27,5
1,5	68,0	18,0	61,5	67,3	78,8	64,1	28,1	40,6	62,5	46,3	82,3	75,5
2	64,3	29,3	55,3	84,6	81,3	67,5	31,8	61,3	61,6	62,4	72,4	69,5
2,5	62,9	48,8	56,6	80,0	76,8	69,1	32,3	74,8	60,6	56,8	68,6	65,8
3	61,8	59,5	57,1	71,2	68,5	68,0	45,6	66,4	57,5	52,4	61,0	55,7
3,5	54,3	53,6	54,8	70,9	61,8	61,0	76,8	63,8	54,8	48,1	60,8	56,8
4	76,2	51,3	54,1	67,4	59,6	61,6	77,4	58,0	50,9	43,8	57,8	53,1
6	33,5	36,2	38,8	56,0	47,4	43,0	57,5	44,8	40,9	35,8	44,1	40,6
8	38,5	30,8	33,0	51,0	40,9	37,3	43,4	37,8	38,0	29,8	38,1	31,2
12	29,0	22,6	30,1	38,8	34,4	28,6	38,8	29,7	26,2	24,5	31,0	26,1
24	17,7	14,2	17,4	29,1	22,0	16,1	21,4	19,5	18,7	13,7	19,8	13,6
36	10,4	9,1	11,3	15,6	13,0	9,0	12,9	11,2	11,4	7,7	10,5	7,9
48	7,0	6,0	7,0	9,7	8,2	5,4	8,9	7,4	6,6	4,5	6,9	4,4
72	2,8	2,7	3,1	3,9	3,8	2,1	3,9	3,1	2,8	1,6	2,4	2,0

Tab. 3 Parâmetros farmacocinéticos dos indivíduos nos medicamentos teste e referência

Indivíduos	Seqüência	C_{max}		ASC_{0-t}		ASC_{0-inf}	
		teste	referência	teste	referência	teste	referência
1	RT	71,61	76,23	1155,00	1203,84	1230,36	1280,38
2	TR	60,61	59,51	932,13	941,86	988,25	1022,60
3	RT	66,24	67,60	1103,32	1193,31	1168,81	1279,42
4	TR	74,72	84,64	1456,95	1648,79	1559,72	1751,71
5	TR	73,20	81,25	1303,85	1397,37	1394,81	1509,19
6	RT	71,94	69,07	1213,54	1152,94	1261,25	1206,27
7	RT	80,48	77,39	1461,12	1395,65	1575,94	1509,92
8	RT	78,60	74,84	1295,92	1230,59	1378,47	1314,55
9	TR	66,69	66,68	1080,74	1193,96	1161,09	1262,69
10	TR	51,57	62,43	903,57	924,88	934,89	961,63
11	TR	79,55	82,31	1186,50	1280,80	1241,66	1337,75
12	RT	79,36	75,53	1080,55	990,65	1126,50	1037,57

ANÁLISE DE VARIÂNCIA PARA $\ln(C_{max})$

Fonte	gl	QM	Estatística F	Valor de P
Sequência	1	0,0229	0,8389	0,3810
Voluntário (seq)	10	0,0273		
Período	1	0,0118	5,3889	0,0427
Tratamento	1	0,0048	2,2104	0,1679
Residual	10	0,0022		

- Efeito de período (valor de P < 0,05).
- Não existe efeito de sequência ou de tratamento com relação ao parâmetro $\ln(C_{max})$.

ANÁLISE DE VARIÂNCIA PARA $\ln(\text{ASC}_{0-t})$

Fonte	g.l	QM	Estatística F	Valor de P
Seqüência	1	0,0050	0,0932	0,7665
Voluntário (seq)	10	0,0541		
Período	1	0,0112	7,4561	0,0212
Tratamento	1	0,0034	2,2825	0,1618
Residual	10	0,0015		

- Efeito de período (valor de $P < 0,05$)
- Não existe efeito de seqüência ou de tratamento com relação ao parâmetro $\ln(\text{ASC}_{0-t})$

INTERVALO DE CONFIANÇA DE 90% PARA OS PARÂMETROS C_{max} e ASC_{0-t}

Tabela 6: Intervalos de Confiança			
Parâmetros	razão(T/R)	lim. Inferior	lim. superior
C_{max}	97,2045	93,9021	100,6231
ASC_{0-t}	97,6372	94,8762	100,4786

- IC de 90% para os parâmetros C_{max} e ASC_{0-t} dentro dos limites estabelecidos de 80 a 125%.
- Conclusão: Bioequivalência entre os Medicamentos Teste e Referência.

**Um estudo de Bioequivalência é requerido
para o Registro Sanitário de todos os
Medicamentos Genéricos ?**

NÃO REQUEREM

ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA

Teste e Referência com mesmo fármaco, dosagem e excipientes similares
Registro com base na Equivalência Farmacêutica (In Vitro)

- **Soluções aquosas - administração IV , IM, SC**
- **Soluções orais**
- **Pós ou granulados para solução oral**
- **Gases medicinais**
- **Soluções de uso ótico ou oftálmico**
- **Soluções aquosas para inalação nasal**
- **Soluções para uso tópico**



NÃO REQUEREM ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA

Medicamentos de um mesmo fabricante que se apresentam em várias dosagens:

- **Estudo de bioequivalência deve ser realizado com a maior dosagem.**
- **Resultados extrapolados para as dosagens menores:**
 - Farmacocinética linear**
 - Formulação proporcional (quali e quantitativa)**
 - Perfil de dissolução do fármaco é considerado semelhante entre todas as dosagens**
- **É permitido empregar dosagem menor por razões de segurança para os voluntários.**

REQUEREM

ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA

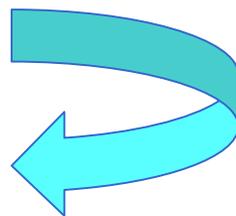
Medicamentos de liberação imediata (uso oral) e de ação sistêmica quando ocorre um ou mais dos seguintes aspectos:

- **Uso crítico**
- **Estreita margem de segurança (NTI)**
- **Evidência documentada - problema de biodisponibilidade ou de bioinequivalência**
- **Evidência de que o polimorfismo afeta a biodisponibilidade**
- **Evidência de que os excipientes ou os processos de fabricação afetam a biodisponibilidade**

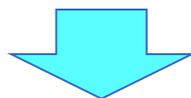
Medicamentos de liberação modificada de ação sistêmica

REQUEREM ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA

- Medicamentos para ação sistêmica não orais e não parenterais (transdérmicos)
- Medicamentos para administração tópica (não sistêmica): cremes ou suspensões, p. ex. – aplicação na pele, nasal, oftálmica, vaginal ou retal



Estudos Farmacocinéticos NÃO são adequados



Estudos Farmacodinâmicos, Clínicos ou In vitro

BIODISPONIBILIDADE - PROBLEMAS POTENCIAIS E EXIGÊNCIA DE BIOEQUIVALENÇA

Solução Injetável IV	Solução Injetável IM	Solução Oral	Forma Sólida Oral Liberação Imediata	Forma Sólida Oral Liberação Modificada
Bd = 100% BE evidente entre T e R Não exige BE	Bd pode ser = 100% (aquosa) Não exige BE* • OBSERVAR FORMULAÇÃO	Bd pode ser = 100% Não exige BE* • OBSERVAR FORMULAÇÃO	Exigência de BE entre T e R* *POSSIBILIDADE PARA BIOISENÇÃO	Exigência de BE entre T e R

Problemas potenciais de Biodisponibilidade (Bd) e Bioequivalência (BE)

Bioisenção

Definição

- Bioisenção corresponde à não exigência de um estudo de BE in vivo para registro de um medicamento
 - Condição fundamental: testes in vitro apropriados usados em substituição ao teste in vivo
 - A bioequivalência, nesse caso, é comprovada por testes in vitro relacionados à solubilidade e permeabilidade do fármaco e à dissolução da forma farmacêutica
- **Critério adotado pela Autoridade Reguladora com base em evidências científicas e análise de risco**

Histórico

1995 - FDA introduziu o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) no Guia SUPAC - *Scale-up and Post-Approval Changes*

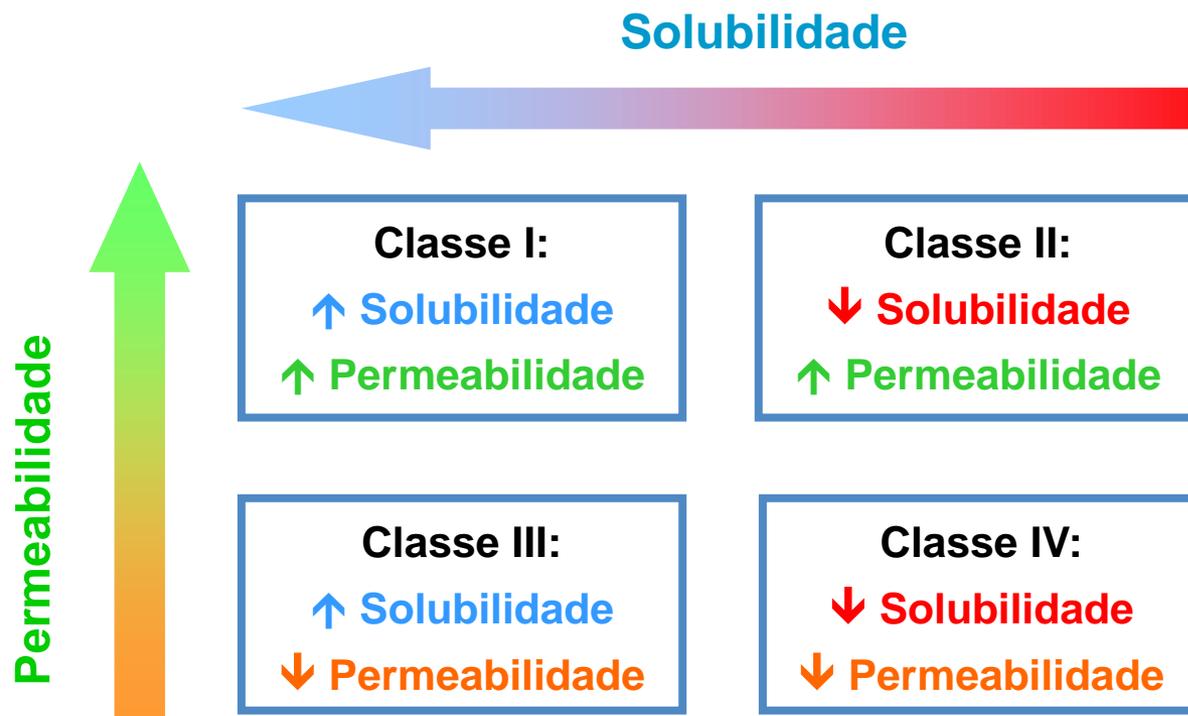
www.fda.gov/cder/guidance/cmc5.pdf

**2000 - FDA publicou o Guia de Bioisenção (*Bioawaiver Guidance*)
Aplicação ao Registro de Medicamentos Genéricos**

www.fda.gov/cder/guidance/3618fnl.htm

SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA (SCB)

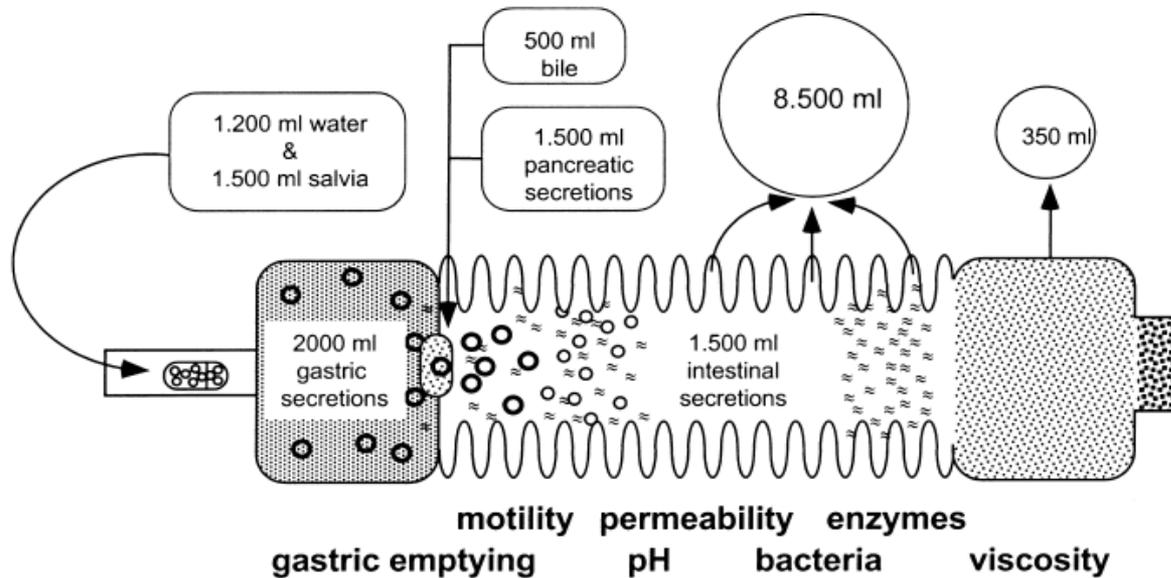
Amidon *et al.*, 1995



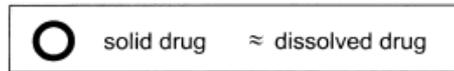
Dr. Gordon Amidon



Dr. Vinod Shah



dosage form ⇨ *disintegration* ⇨ *dissolution* ⇨ *absorption*



SCB - BIOSENÇÕES SOMENTE PARA VIA ORAL

Solubilidade - SCB

- A solubilidade aquosa de um fármaco é considerada alta de acordo com o SCB quando a relação dose/solubilidade for igual ou menor que 250 mL:

$$\frac{\text{maior dose oral do medicamento (mg)}}{\text{solubilidade (mg/mL)}} \leq 250 \text{ mL}$$

- Faixa de pH = 1 a 7,5 a 37 °C



Solubilidade - SCB - Condições

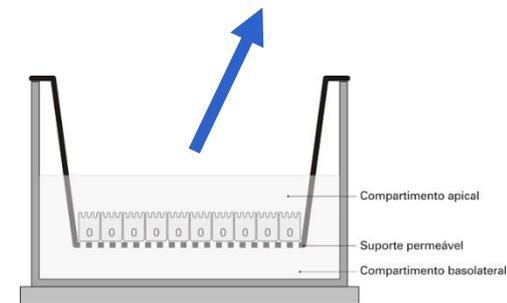
- **Uso de tampões descritos na farmacopeia**
- **Triplicata dos experimentos (medir o pH antes e após)**
- **Avaliar a degradação do fármaco nos diversos pHs e determinar os parâmetros de estabilidade**
- **Se a maior dose oral do medicamento se dissolver completamente em até 250 mL (relação com o estudo de BE) de água, independente do valor do pH, não são esperados problemas com a absorção no intestino delgado (avaliar também a permeabilidade)**

Permeabilidade - SCB

- Fármaco de alta permeabilidade - quando 90% ou mais da dose oral administrada são absorvidos no intestino delgado

- A permeabilidade pode ser determinada por:

- Estudos farmacocinéticos
- Perfusão intestinal em humanos
- Cultura celular (Caco-2, p. ex.)



- Em geral esses modelos se relacionam ao processo de absorção por difusão passiva e acessam a fração absorvida

Bioisenção - FDA

- Medicamento que contém fármaco da Classe I (em revisão)
- Rápida dissolução a partir da forma farmacêutica:
 - Mínimo de 85% dissolvidos em até 30 min em 3 diferentes meios (pH 1,2 ; 4,5 e 6,8)
 - Pá a 50 rpm ou Cesta a 100 rpm a 37 °C 900 mL
- Excipientes que não influenciam a absorção
- Não pode conter fármaco de baixo IT
- Absorção não pode ocorrer na cavidade oral



Bioisenção - FDA

- Considerando as restrições citadas, o medicamento se comportaria no organismo como uma solução
- Nesse caso, a formulação não interfere na absorção
- A rápida dissolução e a alta permeabilidade garantem a absorção durante a passagem pelo intestino delgado (cerca de 4h), sem a influência da formulação e sem diferenças importantes entre os medicamentos

Não afeta a bioequivalência e a intercambialidade

BIOISENÇÃO e SCB

REVISÃO da OMS

DEFINIÇÃO DE ALTA SOLUBILIDADE



– Relação dose : solubilidade

OMS propõe o intervalo de pH de 1,2 a 6,8

Redução de 7,5 para 6,8 reflete a necessidade do fármaco estar dissolvido antes de alcançar o jejuno, para garantir a absorção

DEFINIÇÃO DE ALTA PERMEABILIDADE

OMS propõe que sejam considerados altamente permeáveis os fármacos absorvidos em uma extensão maior ou igual a 85%

BIOISENÇÃO e SCB

REVISÃO da OMS

**ALGUNS FÁRMACOS ANTERIORMENTE CLASSIFICADOS
COMO DE CLASSE III PASSAM A SER DE CLASSE I**

**Exemplos: paracetamol, AAS, alopurinol, lamivudina,
prometazina**

**O IMPACTO DESSA REVISÃO DA OMS É O FATO DE QUE
MUITOS DOS MEDICAMENTOS DA LISTA DE
MEDICAMENTOS ESSENCIAIS DA OMS PASSAM A SER
ELEGÍVEIS PARA BIOISENÇÕES**

- Redução dos estudos de BE in vivo



www.fip.org

Publicações – monografias – bioisenções
Journal of Pharmaceutical Sciences

Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Levofloxacin

MARCELLE O. KOEPPE,¹ RODRIGO CRISTOFOLETTI,¹ EDUARDO F. FERNANDES,¹ SILVIA STORPIRTIS,² HANS E. JUNGINGER,³ SABINE KOPP,⁴ KAMAL K. MIDHA,⁵ VINOD P. SHAH,⁶ SALOMON STAVCHANSKY,⁷ JENNIFER B. DRESSMAN,⁸ DIRK M. BARENDT⁹

¹Brazilian Health Surveillance Agency (Anvisa), Division of Bioequivalence, Brazil

²Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, Brazil

³Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok 65000, Thailand

⁴World Health Organization, Geneva, Switzerland

⁵University of Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan, Canada

⁶International Pharmaceutical Federation FIP, The Hague, the Netherlands

⁷Pharmaceutics Division, College of Pharmacy, University of Texas at Austin, Austin, Texas 78712

⁸Institute of Pharmaceutical Technology, Goethe University, Frankfurt am Main, Germany

⁹RIVM—National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, the Netherlands

Received 13 September 2010; revised 2 November 2010; accepted 2 November 2010

Published online 21 January 2011 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI 10.1002/jps.22413

ABSTRACT: Literature data relevant to the decision to allow a waiver of *in vivo* bioequivalence (BE) testing for the approval of immediate release (IR) solid oral dosage forms containing levofloxacin as the only active pharmaceutical ingredient (API) are reviewed. According to the current Biopharmaceutics Classification System, levofloxacin can be assigned to Class I. No problems with BE of IR levofloxacin formulations containing different excipients and produced by different manufacturing methods have been reported and hence the risk of bioinequivalence caused by these factors appears to be low. In addition, levofloxacin has a wide therapeutic index. On the basis of this evidence, a biowaiver is recommended for IR solid oral dosage forms containing levofloxacin as the single API provided that (a) the test product contains only excipients present in IR levofloxacin drug products that have been approved in International Conference on Harmonization (ICH) or associated countries and which have the same dosage form; (b) both the test and comparator dosage form are “very rapidly dissolving” or “rapidly dissolving” with similarity of the dissolution profiles demonstrated at pH 1.2, 4.5, and 6.8; and (c) if the test product contains polysorbates, it should be both qualitatively and quantitatively identical to its comparator in terms of polysorbate content. © 2011 Wiley-Liss, Inc. and the American Pharmacists Association *J Pharm Sci* 100:1628–1636, 2011

Keywords: levofloxacin; absorption; Biopharmaceutics Classification System (BCS); permeability; regulatory science; solubility

BIBLIOGRAFIA

STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.E.; CHIANN, C.; GAI, M.N. - Biofarmacotécnica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2.009.

SHARGEL, L.; WU-PONG, S.; YU, A.B.C. - Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 5^a. Ed., McGraw-Hill, 2.005, 892p.

SHARGEL, L. & KANFER, I. - Generic Drug Product Development - Solid Oral Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, 2.005, 381p.

SHARGEL, L. & KANFER, I. - Generic Drug Product Development - International Regulatory Requirements for Bioequivalence, Informa Healthcare, New York, 2.010, 309p.

BIBLIOGRAFIA

WHO Technical Report Series, nº 937, 2.006 - disponível em www.who.int

- Annex 7 - Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability
- Annex 8 - Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral forms

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

STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.E.; CHIANN, C.; GAI, M.N. *Biofarmacotécnica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

STORPIRTIS, S.; GAI, M.N.; CAMPOS, D.R.; GONÇALVES, J.E. *Farmacocinética básica e aplicada*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

GONÇALVES, J.E.; STORPIRTIS, S. O Sistema de Classificação Biofarmacêutica: Conceitos, Determinação da Solubilidade e Permeabilidade e Aplicações na Área Farmacêutica - In: VIEIRA e CAMPOS, *Manual de Bioequivalência - Série Pesquisa Clínica* - Ed. Dendrix, 2011, pg.137- 169.