

Ensaio para a determinação da solubilidade de fármacos visando o registro de medicamentos genéricos no Brasil e no mundo

Carmem Castiñeira

Thabata Corazza Navarro Vinha

Conteúdo

Introdução

Objetivos

Resultados e discussão

Conclusões

Referências bibliográficas

Conteúdo

Introdução

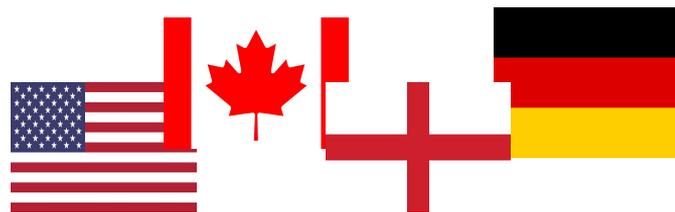
Objetivos

Resultados e discussão

Conclusões

Referências bibliográficas

Medicamento genérico



❖ Surgimento

- Inicialmente → **Países** com leis de **patentes** para **medicamentos** → Estados Unidos, Canadá, Inglaterra, Alemanha
 - Medicamentos genéricos representam atualmente parcela significativa do mercado de medicamentos em tais países → Nos Estados Unidos: ~ 88% das prescrições

(BUENO, 2005) (IMS HEALTH, 2015)

- ❖ **América Latina** → Processo mais recente → Maior parte dos países **não** incluía **patentes** de **medicamentos** em suas legislações até 1994

- Grande número de medicamentos por similaridade sem comprovação de **equivalência terapêutica**
- **Brasil** → Destaca-se por sua política de medicamentos genéricos

(OPS, 2003)



Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

❖ Lei nº 9.782/99

- Definiu o **Sistema Nacional de Vigilância Sanitária** e criou a **ANVISA**
- **ANVISA** → Finalidade institucional: Promover a proteção da saúde da população
 - Uma das primeiras ações → Parte da Política Nacional de Medicamentos → Publicação da **Lei dos Genéricos**

(BRASIL, 1999a; 1999b)

❖ **Política de medicamentos genéricos** → Objetivos

- Estimular a concorrência nacional
- Contribuir para o fornecimento de medicamento de qualidade a um menor custo
- Garantir maior acesso por parte da população ao tratamento medicamentoso

(ARAÚJO et al., 2010)



Medicamento genérico

❖ Lei nº 9.787/99

➤ **Medicamento genérico** → “Medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente 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”

❖ **Contexto farmacêutico** → **Denominação genérica** refere-se à nomenclatura do princípio ativo

➤ Quando aprovada pela **ANVISA** → Denominação Comum Brasileira → **DCB**

➤ Quando recomendada pela **OMS** → Denominação Comum Internacional → **DCI**

(BRASIL, 1999a)



Medicamento genérico

❖ Medicamento genérico

- Contém o **mesmo** ou os mesmos **princípios ativos**, apresenta a **mesma dosagem**, **forma farmacêutica**, **via de administração**, **posologia** e **indicação terapêutica**, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência
- Pode **diferir** somente em características relativas ao **tamanho** e **forma do produto**, **prazo de validade**, **embalagem**, **rotulagem** e **excipientes**

(BUENO, 2005)



Medicamento genérico

- ❖ **Regulamentação técnica** → Registro de medicamentos genéricos no Brasil
 - **Base** → Legislações de países com ampla experiência na **implementação** e **utilização** de medicamentos genéricos
 - Estados Unidos, Canadá e países da Comunidade Europeia
 - Considerados detentores de sistemas avanzados de Vigilância Sanitária
- ❖ **Brasil** → **Primeiro** país da **América do Sul** a implantar o registro de medicamentos genéricos
 - Requisitos → Estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência
 - Considerado modelo para outros países da região



Medicamento genérico

Criação da ANVISA

Publicação das diretrizes sobre a Política Nacional de Medicamentos

Promulgação da Lei de Genéricos

Publicação das Resoluções que estabelecem os critérios técnicos para o registro de medicamentos genéricos



Revolucionaram o mercado farmacêutico brasileiro

Permitiram a introdução e a discussão de conceitos nunca antes empregados no Brasil



Bioequivalência, equivalência farmacêutica, equivalência terapêutica, bioisenção e sistema de classificação biofarmacêutica



Conceitos constituem as bases científicas para a implantação dos medicamentos genéricos, aliados à certificação de Boas Práticas de Fabricação e Controle e de Qualidade (BPFC)

(BUENO, 2005)

(ARAÚJO et al., 2010)



Marco na legislação de medicamentos no Brasil

Medicamento genérico

Criação da ANVISA

Publicação das diretrizes sobre a Política Nacional de Medicamentos

Promulgação da Lei de Genéricos

Publicação das Resoluções que estabelecem os critérios técnicos para o registro de medicamentos genéricos



Revolucionaram o mercado farmacêutico brasileiro

Permitiram a introdução e a discussão de conceitos nunca antes empregados no Brasil



Bioequivalência, equivalência farmacêutica, equivalência terapêutica, bioisenção e sistema de classificação biofarmacêutica



Conceitos constituem as bases científicas para a implantação dos medicamentos genéricos, aliados à certificação de Boas Práticas de Fabricação e Controle e de Qualidade (BPFC)



Marco na legislação de medicamentos no Brasil

(BUENO, 2005)

(ARAÚJO et al., 2010)

Biodisponibilidade, biodisponibilidade relativa e bioequivalência

- ❖ **Biodisponibilidade** → A **extensão**, isto é, a quantidade, de fármaco absorvido e a **velocidade** do **processo de absorção**
- ❖ **Determinação** → Dada, em geral, utilizando-se de **estudos farmacocinéticos**
 - Envolvem a administração do medicamento ao organismo e a coleta de líquidos biológicos em tempos pré-estabelecidos, seguida da quantificação do fármaco, sendo esta realizada de acordo com método bioanalítico validado para esta finalidade

(STORPIRTIS; GAI, 2015)

(CONSIGLIERI; STORPIRTIS, 2000)



Biodisponibilidade, biodisponibilidade relativa e bioequivalência

- ❖ **Cálculo** → Realizado empregando-se **parâmetros farmacocinéticos**
 - Área sob a curva de concentrações plasmáticas do fármaco pelo tempo → ASC_{0-t}
 - Concentração plasmática máxima atingida após a administração do medicamento → $C_{m\acute{a}x}$
- ❖ ASC_{0-t} representa o **principal parâmetro** relativo à biodisponibilidade → Corresponde à **extensão de absorção**

(STORPIRTIS; GAI, 2015)

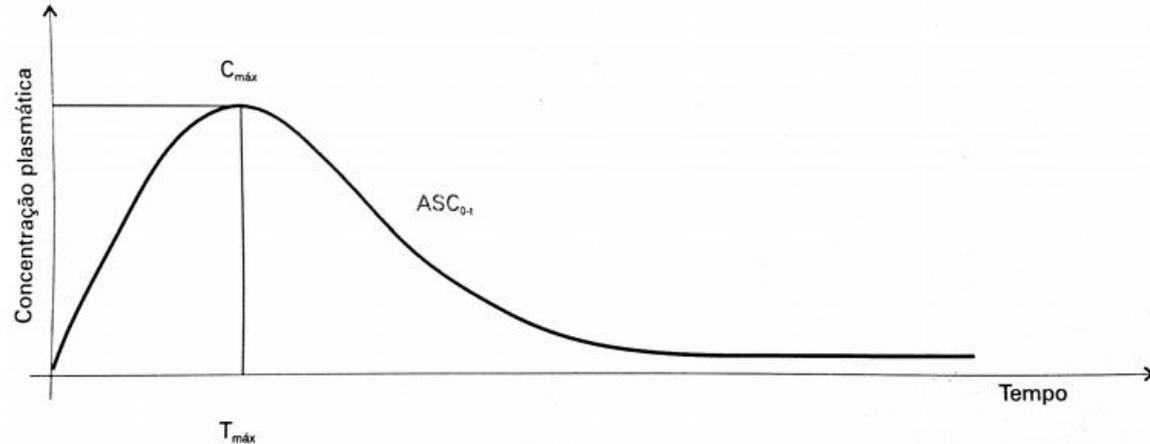


Figura. Representação da curva de concentrações plasmáticas de um fármaco pelo tempo e os parâmetros farmacocinéticos utilizados no cálculo da biodisponibilidade (STORPIRTIS; GAI, 2015)

Biodisponibilidade, biodisponibilidade relativa e bioequivalência

- ❖ **Absorção** → **Extensão** pela qual o fármaco atinge o **sistema porta** a partir do **lúmen do trato gastrointestinal**
 - Levando em conta que as formas sólidas de uso oral são as mais utilizadas na terapêutica
 - Via oral é bastante complexa em termos de processo de absorção

- ❖ **Por definição** → Biodisponibilidade de um medicamento administrado por **via intravascular** é **total** ou **100%**
 - Toda a dose administrada está disponível para exercer efeito
 - Administração de um medicamento por qualquer outra via envolve barreiras potenciais que podem vir a prejudicar o aproveitamento completo da dose
 - Medicamentos a serem administrados por **via extravascular** requerem a realização de **ensaios para determinação de sua biodisponibilidade**



Biodisponibilidade, biodisponibilidade relativa e bioequivalência

- ❖ **Biodisponibilidade relativa** → **Comparação** das **biodisponibilidades** de dois medicamentos administrados por **via extravascular**
 - Ensaio de biodisponibilidade relativa são exigidos para o registro de medicamentos genéricos, utilizando-se o **critério** de aceitação da **bioequivalência**
 - Comparadas as biodisponibilidades do medicamento teste, candidato a medicamento genérico, e do medicamento de referência
 - Calculam-se as **razões** dos **parâmetros** relacionados à **extensão** e à **velocidade** de absorção

(STORPIRTIS; GAI, 2015)

(ARAÚJO et al., 2010)

Extensão de absorção $\Rightarrow ASC_{0-t} \text{ (teste)} / ASC_{0-t} \text{ (de referência)}$

Velocidade de absorção $\Rightarrow C_{\text{máx}} \text{ (teste)} / C_{\text{máx}} \text{ (de referência)}$

Biodisponibilidade, biodisponibilidade relativa e bioequivalência

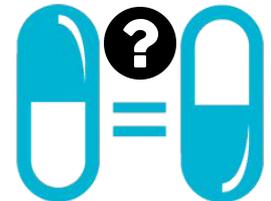
- ❖ Sobre estas razões → Calculam-se os **IC 90%**

Dois medicamentos são considerados bioequivalentes quando os IC 90% das razões $\log ASC_{0-t}(\text{teste}) / \log ASC_{0-t}(\text{de referência})$ e $\log C_{\text{máx}}(\text{teste}) / \log C_{\text{máx}}(\text{de referência})$ estão entre 80 e 125%

- Critério adotado **internacionalmente**
- ❖ Para que os dois medicamentos sejam considerados **bioequivalentes** → **Não** podem existir diferenças estatisticamente significativas entre os parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e $C_{\text{máx}}$
 - Cálculo estatístico → Emprega-se a **análise de variância (ANOVA)**
 - Verificar diferenças significativas entre os valores calculados
 - Avaliar a influência dos fatores de variabilidade

Equivalência farmacêutica

- ❖ Empresa pretende lançar um medicamento genérico no mercado → **Antes** de submeter seu medicamento teste ao ensaio de **bioequivalência**, deve comprovar sua **equivalência farmacêutica**
- ❖ **Equivalência farmacêutica** → Estudo comparativo entre dois medicamentos, a exemplo do medicamento teste, candidato a medicamento genérico, e do medicamento de referência
 - Emprega **métodos *in vitro***
- ❖ **Equivalentes farmacêuticos** → Medicamentos que contêm o **mesmo fármaco**, isto é, mesmo sal, éster ou base da mesma molécula terapeuticamente ativa, na **mesma dosagem** e na **mesma forma farmacêutica**, podendo ou **não** conter excipientes idênticos

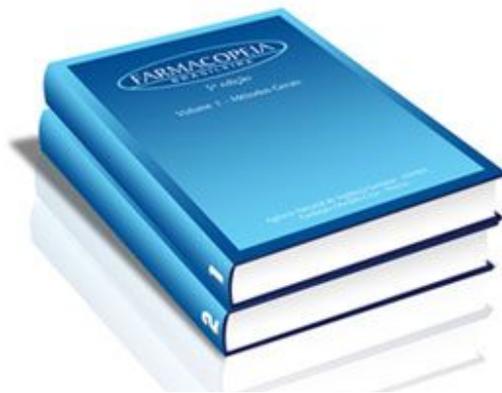


Equivalência farmacêutica

- ❖ **Equivalentes farmacêuticos** → Devem cumprir as especificações atualizadas da **Farmacopeia Brasileira**
 - Em caso de ausência → Especificações de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou outros padrões aplicáveis de qualidade
 - **Especificações** → Identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de desintegração, quando aplicável

(ARAÚJO et al., 2010)

(STORPIRTIS; GAI, 2015)



Equivalência terapêutica

- ❖ **Equivalentes terapêuticos** → Medicamentos que sejam **equivalentes farmacêuticos** e que, após administração, seus efeitos em relação à **eficácia** e à **segurança** sejam essencialmente os mesmos, o que se avalia por meio de estudos de **bioequivalência** apropriados
 - Estudos de bioequivalência → Envolvem, em geral, ensaios farmacocinéticos, mas também ensaios farmacodinâmicos, ensaios clínicos ou ensaios *in vitro*

(STORPIRTIS; GAI, 2015)



Equivalência terapêutica

- ❖ **Critérios de registro de medicamentos genéricos** → Englobam

Bioequivalência

Equivalência farmacêutica

Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade (BPFC)

normatizadas pela ANVISA, seguindo critérios internacionalmente aceitos

- **Objetivo** → Garantir a equivalência terapêutica e, conseqüentemente, a **intercambialidade** com o medicamento de referência
 - Estabelecidos requisitos com **bases científicas** para assegurar a intercambialidade, comprovando-se, essencialmente, os mesmos efeitos de eficácia e segurança

Bioisenção

- ❖ **Bioisenção** → **Não exigência** de um estudo de **bioequivalência *in vivo*** para o registro de um medicamento pela autoridade sanitária
 - Podendo haver ensaios *in vitro* adequados capazes de **substituir** os estudos *in vivo*
- ❖ Prevista na **RDC nº 37/2011** → Estabelece os requisitos para a **isenção** e **substituição** dos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência
 - Pressupõe-se a isenção e substituição destes ensaios quando
 - da bioisenção em razão da forma farmacêutica
 - da bioisenção para demais dosagens
 - da bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB)
 - Ensaios *in vitro* apropriados utilizados em **substituição** aos estudos *in vivo*

ENFOQUE DO TRABALHO



(ARAÚJO et al., 2010)

(BRASIL, 2011)

Bioisenção

❖ **Contexto** → Medicamentos genéricos

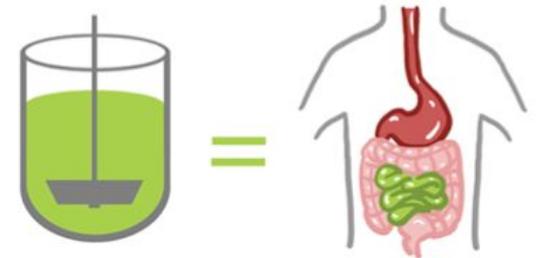
- Para que se tenha a **intercambialidade** com o medicamento de referência → Deve-se garantir o cumprimento da **equivalência farmacêutica** e das **BPFC**
- Embora a bioisenção possa facilitar o processo de obtenção de registro para medicamentos genéricos → De forma alguma isto é realizado sem considerar a garantia de **qualidade**, **eficácia** e **segurança** destes medicamentos

(ARAÚJO et al., 2010)



Sistema de classificação biofarmacêutica (SCB)

- ❖ Proposto por **Amidon e colaboradores** em 1995
- ❖ Criação considerada um dos **grandes avanços** ocorridos na área de **Biofarmacotécnica** nas últimas décadas
- ❖ Forma de correlacionar o comportamento ***in vitro*** de um fármaco com seu comportamento ***in vivo*** → Considerando características de **solubilidade** e **permeabilidade**
- ❖ Combinado com a característica de **dissolução** da forma farmacêutica → SCB leva em consideração **três fatores determinantes** que afetam a velocidade e extensão de absorção de **formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata de uso oral**



(AMIDON et al., 1995)

Sistema de classificação biofarmacêutica (SCB)

- ❖ Permitiu a classificação de fármacos com base nos parâmetros de **solubilidade** e **permeabilidade**
 - Subdividindo-os em **quatro** diferentes categorias

Classe	Solubilidade	Permeabilidade
I	Alta	Alta
II	Baixa	Alta
III	Alta	Baixa
IV	Baixa	Baixa

Tabela. Classificação de fármacos de acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) (AMIDON et al., 1995)

- ❖ **Passo limitante** da **absorção**
 - **Classe I** → Apenas o esvaziamento gástrico, caso a dissolução a partir da forma farmacêutica seja rápida
 - **Classe II** → Dissolução
 - **Classe III** → Permeabilidade
 - **Classe IV** → Apresentam **problemas** para a efetiva liberação oral

Sistema de classificação biofarmacêutica (SCB)

- ❖ É de **extremo valor** por fornecer uma ferramenta regulatória para que se possa **substituir** estudos de **bioequivalência** por **ensaios *in vitro***
 - Estudos de bioequivalência → Em geral, realizados utilizando-se de **estudos farmacocinéticos**
 - Plenamente justificado, em termos éticos, pela redução da exposição de voluntários aos medicamentos candidatos a tais estudos de bioequivalência
 - Contribuindo também para a minimização de custos e tempo necessários para os processos de desenvolvimento e registro de produtos farmacêuticos

(LENNERNÄS; ABRAHAMSSON, 2005)

é t i c a



Conteúdo

Introdução

Objetivos

Resultados e discussão

Conclusões

Referências bibliográficas

Objetivos



Desenvolvimento de um estudo teórico acerca dos **ensaios** para a **determinação da solubilidade** de **fármacos** visando o registro de **medicamentos genéricos** no **Brasil** e no **mundo**, no contexto da **bioisenção** baseada no **sistema de classificação biofarmacêutica (SCB)**, apresentando os **métodos** para determinação da mesma e destacando diferentes **exemplos** de suas aplicações.

Conteúdo

Introdução

Objetivos

Resultados e discussão

Conclusões

Referências bibliográficas

Conteúdo

Métodos para determinação da solubilidade de fármacos

Legislações brasileira e internacionais

Introdução

Objetivos

Resultados e discussão

Conclusões

Referências bibliográficas

Brasil



❖ RDC nº 37/2011

- A bioisenção baseada no SCB é aplicável a medicamentos genéricos formulados com excipientes que **não** apresentem **impacto** sobre a biodisponibilidade e que apresentem rápida dissolução *in vitro*
- **IN nº 10/2016** → Dispõe sobre a **lista** de fármacos candidatos à **bioisenção baseada no SCB**
 - A exemplo → Ácido acetilsalicílico; cafeína; cloridrato de propranolol; cloridrato de venlafaxina; dipirona; fluconazol; isoniazida; levofloxacino; metronidazol; paracetamol; pregabalina
- **Art. 13** → Formulação do medicamento deverá conter **excipientes** bem estabelecidos para forma farmacêutica, via de administração e fármaco em questão, em quantidades compatíveis com a função que se pretende
 - Caso sejam utilizados excipientes que comprovadamente afetam a biodisponibilidade dos fármacos, o medicamento genérico deve conter qualitativamente os **mesmos** do medicamento de referência e em quantidade compatível com a função pretendida na forma farmacêutica

Brasil



❖ RDC nº 37/2011

➤ Art. 9º

- Fármaco é considerado **altamente solúvel** caso sua maior dose administrada oralmente como uma formulação de liberação imediata solubilize-se por completo em **até 250 mL** de cada uma das soluções tampão utilizadas dentro da faixa de pH fisiológico de **1,2 a 6,8** a **37 ± 1°C**
- Tais soluções tampão devem estar descritas preferencialmente na Farmacopeia Brasileira ou em outros compêndios oficiais reconhecidos pela ANVISA
- O pH necessita ser registrado tanto no início quanto no final do experimento
- Devem ser testadas, no mínimo, três condições de pH (**1,2, 4,5 e 6,8**), utilizando-se, no mínimo, três replicatas para cada condição, de forma que o CV% < 5%

Brasil



❖ RDC nº 37/2011

➤ Art. 9º

- Deve ser utilizado método para estudos de solubilidade em equilíbrio, como o método de diagrama de fases e o método *shake-flask*
- Quantificação do fármaco → Podem ser empregados métodos farmacopéicos quando estes são indicativos de estabilidade, ou, na sua ausência, aplicam-se métodos validados conforme Consulta Pública nº 129/2016
- O método de quantificação deve ser capaz de diferenciar o fármaco de eventuais produtos de degradação

(BRASIL, 2011; 2016b)

Estados Unidos



- ❖ **2000** → **FDA** foi a primeira agência a publicar um guia tratando da **bioisenção** para fármacos da **classe I** contidos em formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata para uso oral
 - **EMA** e **OMS** publicaram diretrizes que também recomendavam a bioisenção para fármacos da **classe III**
- ❖ **2015** → **FDA** revisou sua legislação, de forma a expandir a bioisenção para fármacos da **classe III**
- ❖ **2015** → Publicado o **Guia para a indústria: Isenção de estudos de biodisponibilidade e bioequivalência *in vivo* para formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata para uso oral com base no sistema de classificação biofarmacêutico**
 - Estudos de bioequivalência *in vivo* podem não ser necessários para medicamentos genéricos contendo fármacos das classes I e III, quando se tratando de formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata para uso oral que apresentem dissolução *in vitro* rápida ou muito rápida
 - Ingredientes terapeuticamente inativos utilizados na forma farmacêutica não devem afetar significativamente a absorção daqueles ativos



Estados Unidos

- ❖ Objetiva-se determinar a solubilidade em equilíbrio sob condições fisiológicas de pH
- ❖ Fármaco é considerado **altamente solúvel** quando a maior dose administrada oralmente como uma formulação de liberação imediata é solúvel em **250 mL ou menos** de **meio aquoso** em um intervalo de pH de **1 a 6,8**
- ❖ O perfil de solubilidade do fármaco deve ser determinado a **$37 \pm 1^\circ\text{C}$**
- ❖ Um número suficiente de condições de pH deve ser avaliado para definir com precisão o perfil de solubilidade do fármaco dentro de tal faixa de pH
 - Este número de condições de pH pode ser baseado nas características de ionização do fármaco, sendo utilizados:
 $\text{pH} = \text{pKa}$, $\text{pH} = \text{pKa} + 1$, $\text{pH} = \text{pKa} - 1$ e $\text{pH} = 1$ e $6,8$
- ❖ Recomenda-se um mínimo de três replicatas de determinação da solubilidade em cada condição de pH
 - Dependendo da variabilidade do estudo, podem ser necessárias replicatas adicionais

Estados Unidos



- ❖ Soluções tampão padrões descritas na Farmacopeia Americana são consideradas apropriadas para uso em estudos de solubilidade
 - Caso tais soluções tampão não sejam adequadas por razões físicas ou químicas, outras podem ser utilizadas
- ❖ O pH das soluções deve ser verificado após a adição do fármaco às mesmas
- ❖ Métodos diferentes do *shake-flask* podem também ser empregados mediante justificativa
- ❖ A concentração do fármaco deve ser determinada utilizando um ensaio validado capaz de distinguir o fármaco de eventuais produtos de degradação

(FDA, 2015)

União Europeia



- ❖ **2010** → **EMA** publicou as **Diretrizes sobre a investigação de bioequivalência (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **)**
- ❖ **Bioisenção baseada no SCB** é aplicável a produtos farmacêuticos sólidos de liberação imediata para uso oral e ação sistêmica, apresentando-se os medicamentos genérico e de referência na mesma forma farmacêutica se:
 - Para fármacos da **classe I**
 - As características de dissolução *in vitro* são muito rápidas (> 85% em 15 minutos) ou similarmente rápidas (85% dentro de 30 min)
 - Os excipientes que podem afetar a biodisponibilidade são qualitativa e quantitativamente os mesmos
 - Para fármacos da **classe III**
 - As características de dissolução *in vitro* são muito rápidas (> 85% em 15 minutos)
 - Os excipientes que podem afetar a biodisponibilidade são qualitativa e quantitativamente os mesmos ou outros excipientes são qualitativamente os mesmos e quantitativamente muito similares



União Europeia

- ❖ Fármaco é considerado **altamente solúvel** caso a maior dose única administrada oralmente como uma formulação de liberação imediata seja completamente solúvel em **até 250 mL** de soluções tampão com um intervalo de pH de **1 a 6,8** a **$37 \pm 1^\circ\text{C}$**
- ❖ Ensaio requer que os testes sejam realizados em pelo menos três soluções tampão dentro da faixa de pH indicada, preferencialmente sendo o pH igual a **1,2, 4,5 e 6,8**, além de igual ao **pKa** do fármaco, caso este se encontre dentro do intervalo estipulado
- ❖ Em cada condição de pH, a determinação da solubilidade deve ser feita em replicatas a fim de obter uma classificação inequívoca de solubilidade, empregando o método *shake-flask* ou outro método desde que justificado
- ❖ O pH das soluções deve ser verificado antes e depois da adição do fármaco às mesmas



Organização Mundial da Saúde (OMS)

- ❖ **2015** → **OMS** publicou o **Anexo 7 – Produtos farmacêuticos genéricos: orientações sobre requisitos de registro para estabelecer a intercambialidade** na Série de relatórios técnicos da OMS Nº 992, 2015
- ❖ Recomenda-se a **isenção** de estudos de **bioequivalência *in vivo*** a um medicamento genérico que se apresente na forma farmacêutica sólida de liberação imediata para uso oral e que contenha:
 - Fármacos da **classe I** (altas solubilidade e permeabilidade), se os medicamentos genérico e de referência se dissolverem muito rapidamente ou de forma similarmente rápida
 - Fármacos da **classe III** (alta solubilidade e baixa permeabilidade), se os medicamentos genérico e de referência se dissolverem muito rapidamente

(WHO, 2015)



Organização Mundial da Saúde (OMS)

- ❖ **Excipientes** bem estabelecidos, em quantidades usuais, devem ser utilizados em medicamentos genéricos
 - Excipientes que possam afetar a biodisponibilidade do fármaco devem ser identificados e uma avaliação do seu impacto fornecida
 - Excipientes críticos **não** devem diferir qualitativamente e devem ser quantitativamente semelhantes entre os medicamentos genérico e de referência
- ❖ Fármaco é considerado **altamente solúvel** quando a maior dose única administrada oralmente como uma formulação de liberação imediata é solúvel em **250 mL ou menos** de **meio aquoso** em um intervalo de pH de **1,2 a 6,8**
- ❖ O perfil de solubilidade do fármaco dentro de tal faixa de pH deve ser determinado a **37 ± 1°C**
- ❖ Recomenda-se um mínimo de três replicatas de determinação da solubilidade em cada condição de pH

Conteúdo

Exemplos de aplicação dos métodos para determinação da solubilidade de fármacos

Introdução

Objetivos

Resultados e discussão

Conclusões

Referências bibliográficas

Exemplos de aplicação dos métodos

- ❖ Exemplos → Obtidos a partir de **monografias de bioisenção**
- ❖ Desenvolvidas em cooperação por pesquisadores de diferentes países
 - Catalogadas e disponibilizadas pela **Federação Internacional de Farmácia** (FIP) em colaboração com a OMS, por **agências reguladoras**, em **periódicos científicos**
 - Apresentam informações detalhadas a serem consideradas em casos de bioisenção
- ❖ **Monografias selecionadas**
 - Todas apresentavam
 - Pesquisador da Divisão de Bioisenção da ANVISA
 - Pesquisador dos EUA;
 - Pesquisador da UE;
 - Englobando → Principais agências reguladoras cujas legislações foram abordadas

Estudo de solubilidade da amoxicilina triidratada

- ❖ **Thambavita e colaboradores (2017)** → Avaliar o **risco** de se permitir a **bioisenção** para formulações sólidas de liberação imediata para uso oral contendo amoxicilina triidratada como princípio ativo único
 - A partir de **dados experimentais** e **da literatura**
 - Baseando-se nas legislações da FDA, EMA e OMS
- ❖ Identificou-se uma solubilidade aquosa variando de **1 a 10 mg/mL**
- ❖ Maioria dos estudos da literatura
 - **Falta de informações** acerca dos ensaios
 - Métodos analíticos
 - Tempo de coleta de amostras
 - pH final da solução
 - Temperatura

Estudo de solubilidade da amoxicilina triidratada

- ❖ **Único** estudo disponível na literatura que fornecia todas as condições relevantes
 - Solubilidade mínima de **5,4 mg/mL** em **pH = 5** e **37°C**
 - Solubilidade dependente do pH, de forma a apresentar uma curva de solubilidade em função do pH em “formato de U”
 - Amoxicilina triidratada foi analisada por espectrometria de absorção nas regiões ultravioleta (UV) a 260 nm
- ❖ Para verificar a solubilidade da amoxicilina triidratada no intervalo de pH proposto para a bioisenção baseada no SCB
 - Solubilidade estudada a **37°C** empregando soluções tampão cujos valores de pH eram iguais a **1,2, 4,5 e 6,8**
 - Utilizado o método **shake-flask**
 - Quantificada segundo método validado de **CLAE**

Estudo de solubilidade da amoxicilina triidratada

- Solubilidade em equilíbrio mais baixa foi obtida em $\text{pH} = 4,5$
- Em $\text{pH} = 1,2$ → Apresentou degradação ao longo de 24 horas
 - Estimativa da solubilidade em $\text{pH} = 1,2$ → Agitou-se vigorosamente as amostras e retiraram-se amostras durante 2 horas
- ❖ Considerando **dados experimentais** e **da literatura** → Amoxicilina triidratada pode ser classificada como um **fármaco ligeiramente solúvel** de acordo com a categorização da Farmacopeia dos Estados Unidos
- ❖ **Dificuldade** encontrada para se determinar a solubilidade de um fármaco
 - Determinação da maior dose disponível
 - Maior dose encontrada nos Estados Unidos difere daquela encontrada em alguns países da Europa e é distinta da dose terapêutica preconizada pela OMS

Estudo de solubilidade da amoxicilina triidratada

- ❖ Outro **impasse** → Avaliar os diferentes estudos existentes, reportando diferentes valores de solubilidade, em diferentes condições de ensaios
 - Estudo analisado → Razão dose/solubilidade foi calculada utilizando-se da menor solubilidade em equilíbrio encontrada em pH equivalente àquele do TGI superior
 - Doses **menores** ou **iguais** a **875 mg** podem ser consideradas altamente solúveis → Razão obtida < 250 mL
 - Doses **maiores**, como **1000 mg** ou **superiores**, não podem ser consideradas altamente solúveis
- ❖ Produtos farmacêuticos contendo amoxicilina triidratada
 - Doses **menores** ou **iguais** a **875 mg** → **Classe I** (altas solubilidade e permeabilidade)
 - Doses de **1000 mg** → **Classe II** (baixa solubilidade e alta permeabilidade)
 - Doses **maiores** → **Classe IV** (baixas solubilidade e permeabilidade)
 - Resultados propostos após a consideração dos diferentes resultados para solubilidade e permeabilidade

Estudo de solubilidade do levetiracetam

- ❖ **Petrusevska e colaboradores (2015)** → Avaliar o **risco** de se permitir a **bioisenção** para formulações sólidas de liberação imediata para uso oral contendo levetiracetam como princípio ativo
 - A partir de **dados experimentais e da literatura**
 - Levando em consideração suas propriedades biofarmacêuticas e clínicas
- ❖ **Dados da literatura** → Levetiracetam é tido como **altamente solúvel** em meio aquoso, sendo sua solubilidade independente do pH
- ❖ **Resultados** dos estudos de solubilidade realizados como parte desta monografia
 - **Pelo menos 4000 mg** de levetiracetam podem ser dissolvidos em **250 mL** em todos os valores de **pH** testados
 - Maior dose única recomendada (1500 mg) pode ser completamente dissolvida em 250 mL de água, assim como de soluções tampão de pH entre 1,2 e 7,5

Estudo de solubilidade do levetiracetam

❖ Dados experimentais suplementares

- Realizaram-se ensaios empregando-se soluções tampão cujos valores de pH eram iguais a **3,0, 4,5, 6,8 e 7,5**
- Utilizado o método *shake-flask*
- Excesso de levetiracetam (**> 4000 mg**) foi adicionado a **250 mL** do meio, seguido de agitação durante 24 horas em uma incubadora a **37°C**
- Todas as medições de solubilidade foram realizadas em **triplicata**
- Amostras analisadas segundo método validado de **CLAE**

(PETRUSEVSKA et al., 2015)

Estudo de solubilidade do levetiracetam

- ❖ Critérios de **solubilidade** → Para classificar um fármaco como **altamente solúvel** → Requerem uma relação dose/solubilidade a 37°C inferior a 250 mL ao longo do intervalo de pH especificado
 - Apesar de as faixas de pH diferem ligeiramente entre as legislações (FDA, EMA e OMS)
 - Resultados obtidos confirmam que o levetiracetam pode ser classificado como fármaco **altamente solúvel** em **todas** estas **legislações**
- ❖ Razão dose/solubilidade em condições que refletem o intervalo de pH do TGI superior é < 250 mL considerando a maior dose única recomendada (1500 mg)
 - Razão dose/solubilidade de 250 mL não é atingida mesmo tendo como base uma dose de 3000 mg
 - Prevê-se que o levetiracetam é facilmente e completamente dissolvido no TGI

Estudo de solubilidade do fluconazol

- ❖ **Charoo e colaboradores (2014)** → Avaliar o **risco** de se permitir a **bioisenção** para formulações sólidas de liberação imediata para uso oral contendo fluconazol como princípio ativo único
 - A partir de **dados experimentais** e **da literatura**
 - Levando em consideração suas propriedades biofarmacêuticas e clínicas
- ❖ Fármacos com relação dose/solubilidade de **250 mL ou inferior** no intervalo de pH de **1,2 a 6,8** a **37°C** são considerados **altamente solúveis**
- ❖ Dose máxima disponível é de **200 mg**
- ❖ Dose máxima de ataque de **800 mg** é recomendada em casos de **candidíase invasiva**

(CHAROO et al., 2014)

Estudo de solubilidade do fluconazol

- ❖ Estudos foram realizados de acordo com as **diretrizes da OMS**
- ❖ Utilizado o método ***shake-flask***
- ❖ Diferentes valores de pH (**1,2, 4,5 e 6,8**) a **$37 \pm 0,5^\circ\text{C}$**
- ❖ Realizados em **triplicata**
- ❖ pH registrado ao início e após 36 horas de agitação
- ❖ Fluconazol foi quantificado segundo método validado de **CLAE**
- ❖ Detecção realizada por espectrometria de absorção nas regiões ultravioleta (UV) a 260 nm

(CHAROO et al., 2014)

Estudo de solubilidade do fluconazol

❖ Resultados

Meio	pH do meio	pH após adição do Fluconazol	pH final após 36h de agitação	Quantidade dissolvida (mg/mL ± DP)	Dose/ Solubilidade ^a (mL)	Dose/ Solubilidade ^b (mL)
0,1 N HCl	1,2	1,62	1,67	8,03±0,01	24,9	99,6
Tampão acetato	4,5	4,53	4,48	6,91±0,03	28,9	115,8
Tampão fosfato	6,8	6,99	6,80	7,82±0,04	25,6	102,3

Tabela. Valores de solubilidade do fluconazol em diferentes valores de pH determinados experimentalmente. a: Baseado na dose máxima de 200 mg.

b: Baseado na dose máxima de ataque de 800 mg para candidíase invasiva. DP: desvio padrão (CHAROO et al., 2014)

- ❖ **Dados experimentais e da literatura** → Indicaram que o fluconazol é **altamente solúvel**, não sendo encontrado qualquer indício que mostrasse o contrário (CHAROO et al., 2014)

Conteúdo

Introdução

Objetivos

Resultados e discussão

Conclusões

Referências bibliográficas

Conclusões

- ❖ **Revisão da literatura** desenvolvida
 - **Enfoque** → Determinação da **solubilidade de fármacos** visando o registro de medicamentos genéricos no Brasil e no mundo → Contexto da **bioisenção baseada no SCB**
 - Nota-se sua extrema relevância
- ❖ Agências reguladoras → Devem assegurar a **qualidade, eficácia e segurança** dos medicamentos genéricos por elas aprovados, garantindo sua **intercambialidade** com seus respectivos medicamentos de referência
- ❖ Legislações brasileira e internacionais (ANVISA, FDA, EMA e OMS) → Observou-se uma **grande concordância**
 - Exigências acerca dos ensaios de solubilidade

(BRASIL, 2011; FDA, 2015; EMA, 2010; WHO, 2015)



Parâmetro	ANVISA	FDA	EMA	OMS
Formulação	Sólida de liberação imediata para uso oral	Sólida de liberação imediata para uso oral	Sólida de liberação imediata para uso oral	Sólida de liberação imediata para uso oral
Dose	Maior dose	Maior dose	Maior dose única	Maior dose única
Volume	≤ 250 mL	≤ 250 mL	≤ 250 mL	≤ 250 mL
Intervalo de pH	1,2 - 6,8	1 - 6,8	1 - 6,8	1,2 - 6,8
Valores de pH	1,2, 4,5 e 6,8	pH=pKa, pH=pKa+1, pH=pKa-1 e pH=1 e 6,8	1,2, 4,5, 6,8 e pH = pKa	-
Verificação de pH	Início e final	Final	Início e final	-
Temperatura	37 ± 1°C	37 ± 1°C	37 ± 1°C	37 ± 1°C
Replicatas	Mínimo 3	Mínimo 3	-	Mínimo 3
Método	Método de diagrama de fases e <i>shake-flask</i>	Método <i>shake-flask</i> ou outro justificado	Método <i>shake-flask</i> ou outro justificado	-
Bioisenção baseada no SCB	-	Classes I e III	Classes I e III	Classes I e III

Tabela. Comparação das legislações quanto aos principais parâmetros exigidos nos ensaios de solubilidade (BRASIL, 2011; FDA, 2015; EMA, 2010; WHO, 2015)

Conclusões

- ❖ **Semelhança** entre as legislações → Própria evolução histórica das agências reguladoras
 - Atitudes pioneiras → Base para outras para o desenvolvimento de suas legislações
 - Exemplo → Legislação de **medicamentos genéricos** → Inicialmente: Estados Unidos, Canadá e alguns países da Europa → Direcionamento para outros países, como o Brasil

(BUENO, 2005)

- ❖ **SCB** → **Grande valia** por embasar a **substituição** de estudos de **bioequivalência** por **ensaios *in vitro***
 - Estudos de bioequivalência → Em geral, realizados utilizando-se de **estudos farmacocinéticos**
 - Âmbito ético → Redução da exposição de voluntários
 - Contribui para a redução de custos e tempo necessários para os processos de desenvolvimento e registro de produtos farmacêuticos

(LENNERNÄS; ABRAHAMSSON, 2005)



Conclusões

- ❖ Tendo as distintas regulamentações **embasamento científico** → Garante-se a **qualidade, eficácia e segurança** dos medicamentos genéricos
 - Importante impacto na saúde pública
 - **Medicamentos genéricos** → Capazes de
 - Estimular a concorrência nacional
 - Contribuir para o fornecimento de medicamento de qualidade a um menor custo
 - Garantir maior acesso por parte da população ao tratamento medicamentoso

(ARAÚJO et al., 2010)



Conteúdo

Introdução

Objetivos

Resultados e discussão

Conclusões

Referências bibliográficas

Referências bibliográficas

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.** 1995; 12(3):413–20.

ARAÚJO, L. U. et al. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. **Rev Panam Salud Publica.** 2010; 28(6):480–92.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consulta Pública nº 129, de 12 de fevereiro de 2016b.** Dispõe sobre a validação de métodos analíticos de ensaios biológicos, microbiológicos, imunológicos, de identificação, quantitativos para a determinação de impurezas, ensaios limite para o controle de impurezas, ensaios quantitativos para a determinação de insumos farmacêuticos em amostras de matérias-primas ou de medicamentos em todas as suas fases de produção, e dá outras providências. Disponível em: <http://www.abrifar.org.br/novo/Site/anexos/CP_129_2016Minuta.pdf>. Acesso em: 20 mai. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Instrução Normativa nº 10, de 29 de setembro de 2016a.** Determina a publicação da “Lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)” e dá outras providências. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/IN_10_2016_.pdf/5c6384cd-4743-4a96-a4c7-5ef5626c0a80>. Acesso em: 20 mai. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976.** Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L6360.htm>. Acesso em: 20 mai. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996.** Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9279.htm>. Acesso em: 20 mai. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999a.** Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9787.htm>. Acesso em: 20 mai. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Nota técnica nº 003/2013/CEFAR/GTFAR/GGMED/ANVISA.** Dispõe sobre a avaliação da solubilidade de fármacos e o desenvolvimento de métodos de dissolução para estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo, e dá outras providências. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/349757/Nota+t%C3%A9cnica+n%C2%BA+03+de+2013+-+CEFAR-GTFAR-GGMED-Anvisa/2c769030-a303-4c8f-adc8-5fd781695725>>. Acesso em: 20 mai. 2017.

Referências bibliográficas

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 37, de 3 de agosto de 2011**. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/rdc0037_03_08_2011.pdf/13c41657-e93b-4d09-99eb-377f760f3aa0>. Acesso em: 20 mai. 2017.

BUENO, M. M. **Implantação, evolução, aspectos técnicos e perspectivas da regulamentação técnica de biodisponibilidade relativa e bioequivalência de medicamentos genéricos e similares no Brasil**. 2005. 220 f. Dissertação (Mestrado na Área de Produção e Controle Farmacêuticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

CHAROO, N. et al. Biowaiver Monograph for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Fluconazole, **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 103, n. 12, p. 3843-58, 2014.

CONSIGLIERI, V. O.; STORPIRTIS, S. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. **Rev Bras Cienc Farm**. 2000; 36(1):13–21.

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

DIAS, C. R. C.; ROMANO-LIEBER, N. S. Processo da implantação da política de medicamentos genéricos no Brasil. **Cad Saude Publica**. 2006; 22(8):1661–69. dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/geneticos/legis/leis/9787.htm>>. Acesso em: 20 mai. 2017.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), guideline on the investigation of bioequivalence**. 2010. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf>. Acesso em: 21 mai. 2017.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Draft guidance for industry, waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system**. 2015. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070246.pdf>>. Acesso em: 21 mai. 2017.

IMS HEALTH. IMS Health: Why we need generic medicines. 2015. Disponível em: <<http://www.imshealth.com/pt-BR>>. Acesso em: 20 mai. 2017.

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

MARTINEZ, M. N.; AMIDON, G. L. A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals. **Journal of Clinical Pharmacology**, v.42, p.620-643, 2002.

Referências bibliográficas

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Introdução. Em: WORKSHOP: PERSPECTIVAS PARA O FORTALECIMENTO DOS MERCADOS DE MEDICAMENTOS SIMILARES E GENÉRICOS EM PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO". Brasília: ANVISA, OPAS, 2003. Disponível em: <www.opas.org.br>. Acesso em: 20 mai. 2017.

PETRUSEVSKA, M.; BERGLEZ, S.; KRISCH, I.; LEGEN, I.; MEGUSAR, K.; PETERNEL, L.; ABRAHAMSSON, B.; CRISTOFOLETTI, R.; GROOT, D. W.; KOPP, S.; LANGGUTH, P.; MEHTA, M.; POLLI, J. E.; SHAH, V. P.; DRESSMAN, J., Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Levetiracetam, **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 9, p. 2676-87, 2015.

STORPIRTIS, S.; BUENO, M. M. **A vigilância sanitária e a política nacional de medicamentos no Brasil: medicamentos genéricos, similares e novos**. Em: STORPIRTIS, S.; MORI, A. L. P. M.; YOCHIY, A.; RIBEIRO, E.; PORTA, V. Farmácia clínica e atenção farmacêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 25–36.

STORPIRTIS, S.; GAI, M. N. **Biofarmacotécnica: Princípios de Biodisponibilidade, Bioequivalência, Equivalência Farmacêutica, Equivalência Terapêutica e Intercambialidade de Medicamentos**. Em: STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J. E.; CHIANN, C.; GAI, M. N. Biofarmacotécnica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015. p. 3–11.

THAMBAVITA, D. et al. Biowaiver Monograph for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Amoxicillin Trihydrate, **Journal of Pharmaceutical Science**, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO technical report series, No. 992 annex 7. **Multisource (Generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability**. 2015. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21898en/s21898en.pdf>. Acesso em: 21 mai. 2017.