

Requisitos para registro de medicamentos por bioisenção

No Brasil e No mundo

Natalia Bariani
Thaís Araújo

Bioisenção

Substituição dos estudos de bioequivalência *in vivo* por estudos *in vitro*, levando em conta solubilidade, permeabilidade e dissolução da forma farmacêutica.

Bioisenção

- Tipos
 - Bioisenção em razão da forma farmacêutica
 - Bioisenção para menores dosagens
 - Bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)

Histórico

- 1995 - Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)
 - Amidon e colaboradores
 - FDA - Guia SUPAC
 - Classificação

Classe I Alta solubilidade Alta permeabilidade	Classe II Baixa solubilidade Alta permeabilidade
Classe III Alta solubilidade Baixa permeabilidade	Classe IV Baixa solubilidade Baixa permeabilidade

Histórico

- 2000 - Guia de Bioisenção (FDA)
- Formulações orais de liberação imediata
 - Base: SCB

<u>Classe I</u> <u>Alta solubilidade</u> <u>Alta permeabilidade</u>	Classe II Baixa solubilidade Alta permeabilidade
Classe III Alta solubilidade Baixa permeabilidade	Classe IV Baixa solubilidade Baixa permeabilidade

RDC Nº 37, DE 3 DE AGOSTO DE 2011

- Possibilidades para bioisenção
- Bioisenção em razão da forma farmacêutica
 - soluções aquosas - mesmo fármaco, concentração e excipientes do referência;
 - pós para reconstituição;
 - gases;
 - soluções oleosas parenterais - mesmo fármaco, concentração (quantitativamente) e veículo (qualitativamente);
 - medicamentos de aplicação tópica sem efeito sistêmico - mesmo fármaco e concentração;
 - medicamentos orais de ação local no trato gastrintestinal;

RDC Nº 37, DE 3 DE AGOSTO DE 2011

- Bioisenção para menores dosagens
 - medicamentos com dosagens diferentes - mesmo fabricante
- Bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)
 - medicamentos orais de liberação imediata - SCB

Instrução Normativa nº 4/2011

- Medicamentos candidatos à bioisenção

- ácido acetilsalicílico
- cloridrato de doxiciclina
- cloridrato de propranolol
- dipirona
- estavudina
- fluconazol
- isoniazida
- levofloxacino
- metoprolol
- metronidazol
- paracetamol
- sotalol

Instrução Normativa nº 10/2016

- Complemento

- cafeína
- capecitabina
- cloridrato de memantina
- cloridrato de venlafaxina
- dicloridrato de pramipexol
- fumarato de bisoprolol
- hemitartrato de rivastigmina
- pregabalina
- temozolomida.

Requisitos

- Alta solubilidade
 - solubilização completa em ≤ 250 mL
 - pH 1,2; 4,5 e 6,8 - medição ao início e final
 - 37° C
 - Triplicata
 - Realizados em equilíbrio - shake-flask

Requisitos

- Alta permeabilidade
 - absorção no intestino delgado $\geq 90\%$
 - perfusão intestinal
 - células epiteliais

Requisitos

- Rápida dissolução
 - 85% do fármaco dissolvida em 30 min
 - 900 mL - pH 1,2; 4,5 e 6,8
 - pá a 50 rpm ou cesto a 100 rpm

Requisitos

- Excipientes
 - afetam taxa e extensão da absorção
- Pró-fármacos
 - conversão antes ou depois do lúmen intestinal
- Estreita faixa terapêutica
- Absorvidos na cavidade oral

Estados Unidos - FDA

- 2015 - Draft - Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System
 - Classe I - alta permeabilidade, alta solubilidade, rápida dissolução
 - Classe III - alta solubilidade, rápida dissolução, mesma formulação
- Relatório de bioisenção
 - solubilidade:
 - estrutura química, peso molecular, pKa, natureza, metodologia analítica
 - dissolução:
 - porcentagem média, perfil gráfico, lote, tamanho e prazo de validade

Comunidade Européia - EMA

- Guia Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence → Committee for Proprietary Medicinal Products
 - situações de bioisenção
- Revisão baseada no SCB
 - alta solubilidade → 250 mL em pH 1,0; 4,6 e 6,8 a 37°C
 - alta permeabilidade → $\geq 90\%$
 - dissolução in vitro → 85% em 15 min
 - classe I e classe III

OMS

- WHO Technical Report Series

- Multisource pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability → requerimentos regulatórios para intercambialidade - Anexo 7
- Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms → bioisenções - Anexo 8

- Alta solubilidade
 - 250mL de água no intervalo de pH de 1,2 a 6,8
 - absorção antes de atingir o jejuno
- Alta permeabilidade
 - absorção de 85%
- Dissolução in vitro
 - 85% ou mais em 15 minutos em pH de 1,2; 4,5 e 6,8
- Excipientes em quantidade semelhantes
- Classe III considerados Classe I
 - paracetamol, ácido acetilsalicílico, alopurinol, lamivudina, prometazina

Comparação

	ANVISA (2011)	FDA (2015)	EMA (2010)	OMS (2015)
Alta solubilidade	pH 1,2 - 6,8	pH 1 - 6,8	pH 1 - 6,8	pH 1,2 - 6,8
Alta permeabilidade	Fa \geq 90%	Fa \geq 85%	Fa \geq 90%	Fa $>$ 85%
Dissolução rápida	\geq 85% em 30 min	\geq 85% em 30 min	\geq 85% em 30 min	\geq 85% em 15 min

Exemplos

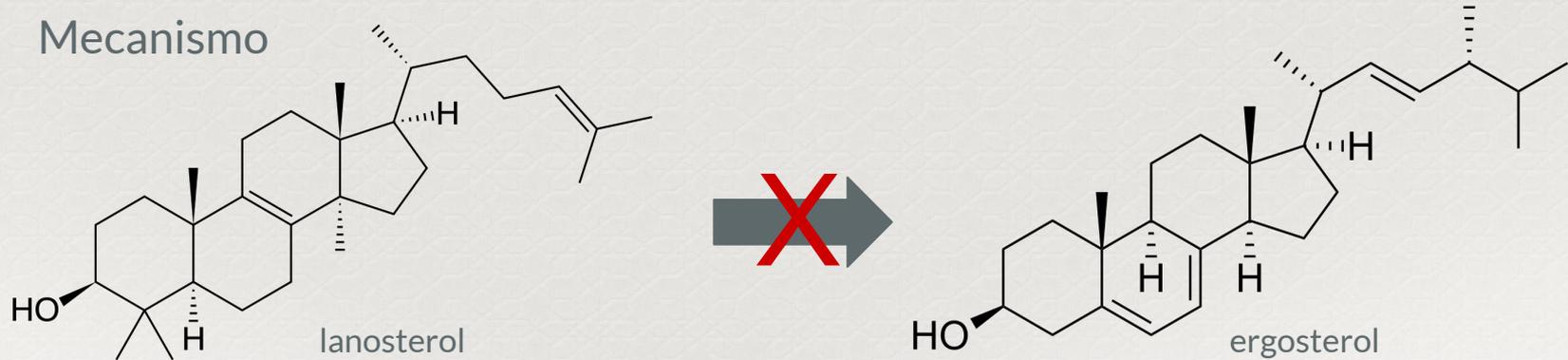
- Soluções aquosas
 - furosemina injetável - edemas devido ascite, doenças renais
- Pós para reconstituição
 - cloridrato de doxorubicina - regressão de neoplasias
- Medicamento oral sem absorção no TGI
 - simeticona - alívio de incômodos gastrointestinais
- SCB
 - Fluconazol, Ácido Acetilsalicílico

Fluconazol

- Antifúngico
- Uso: Pacientes inmunocomprometidos
 - candidíase orofaríngea;
 - meningite criptocócica.



- Mecanismo



Fluconazol

- Solubilidad

Table 2. Experimentally Determined Saturation Solubility Values of Fluconazole in Different Buffered Media, Maintained at 37°C

Medium	pH of the Medium	pH after Addition of Fluconazole	Final pH after 36 h Shaking	Amount Dissolved (mg/mL) (\pm SD)	Dose/Solubility ^a (mL)	Dose/Solubility ^b (mL)
0.1 N HCl	1.2	1.62	1.67	8.03 \pm 0.01	24.9	99.6
Acetate buffer	4.5	4.53	4.48	6.91 \pm 0.03	28.9	115.8
Phosphate buffer	6.8	6.99	6.89	7.82 \pm 0.04	25.6	102.3

^aBased on the highest dosage strength of 200 mg.

^bBased on the maximum loading dose of 800 mg, recommended for invasive candidiasis in SmPC.¹⁷

CHAROO, N. (2014)

Fluconazol

- Dissolução

Table 5. Mean (%) Drug Release of Diflucan[®] Capsules in Different pH Media

Time (min)	% Dissolved in 0.1 N HCl (\pm SD)		% Dissolved in pH 4.5 acetate buffer (\pm SD)		% Dissolved in pH 6.8 phosphate buffer (\pm SD)	
	Diflucan 150 mg capsules	Diflucan 200 mg capsules	Diflucan 150 mg capsules	Diflucan 200 mg capsules	Diflucan 150 mg capsules	Diflucan 200 mg capsules
5	83.8 \pm 4.8	79.4 \pm 2.7	81.0 \pm 5.1	62.3 \pm 12.0	73.7 \pm 8.1	73.4 \pm 6.7
10	100.5 \pm 2.6	92.6 \pm 3.4	90.3 \pm 5.8	79.8 \pm 9.5	78.3 \pm 13.6	87.5 \pm 5.7
15	103.1 \pm 1.6	102.4 \pm 3.5	96.2 \pm 5.4	89.5 \pm 6.7	90.5 \pm 1.3	102.9 \pm 7.8
30	101.1 \pm 1.5	104.0 \pm 1.7	95.7 \pm 7.8	99.5 \pm 0.9	91.7 \pm 1.9	107.6 \pm 4.1

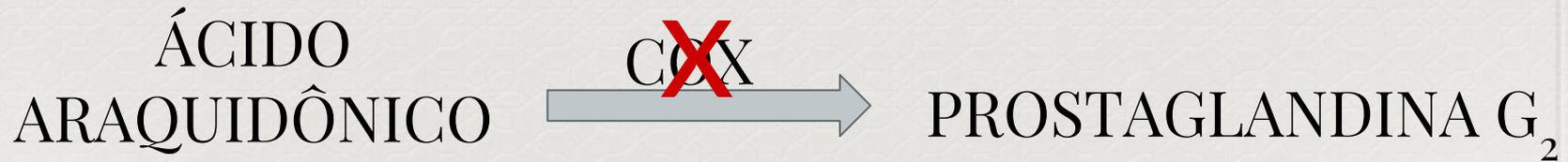
CHAROO, N. (2014)

Fluconazol

- Permeabilidade
 - ASC - VO e IV
 - Semelhantes - $\geq 90\%$

Ácido Acetilsalicílico

- Anti-inflamatório não esteroide
- Uso: anti-inflamatório, antipirético e analgésico
- Mecanismo



Ácido Acetilsalicílico

- Solubilidade

Table 2. Concentrations of Acetylsalicylic Acid Achieved in Buffers at Starting pH Values from 1.0 to 6.8 at 37°C

Medium	Initial pH	Final pH	Amount Dissolved (mg) in 250 mL ^a			Average Amount Dissolved (mg) in 250 mL ^a
			a	b	c	
0.1 N HCl	1.0	1.1	1221	1163	1143	1176
50 mM sodium phosphate buffer	3.5	3.0	1258	1237	1257	1251
50 mM sodium acetate buffer	4.5	3.5	1654	1675	1635	1655
50 mM sodium phosphate buffer	6.8	3.6	1930	1896	1904	1910

^aAt pH 6.8, the concentration achieved does not represent the solubility, but rather ASA was added until it was ensured that at least 1000 mg could dissolve in 250 mL buffer.

DRESSMAN, J. B. (2012)

Ácido Acetilsalicílico

- Dissolução

Table 5. Dissolution of Acetylsalicylic Acid Tablets Using a Stability-Indicating Assay

% Dissolved of Label Claim	SGF _{sp} , pH 1.2		SIF _{sp} , pH 6.8		
	15 min	30 min	15 min	30 min	60 min
ASA	75.83 ± 9.79	92.78 ± 6.47	97.82 ± 11.81	100.7 ± 1.54	96.73 ± 3.35
SA	0.279 ± 0.038	0.734 ± 0.0734	0.819 ± 0.121	1.72 ± 0.137	3.54 ± 0.168

DRESSMAN, J. B. (2012)

Ácido Acetilsalicílico

- Permeabilidade
 - Estudo de balanço de massas
 - Recuperação C¹⁴ - 94-98%

Conclusão

- Diminuir estudos de bioequivalência *in vivo*
- Redução dos custos dos medicamentos
 - Aumentar acesso a saúde
- Mudança: Classe III  Classe I
 - Menor risco de problemas nos estudos de BE

Referências Bibliográficas

ANVISA (Brasil). Instrução Normativa nº 4, de 3 de agosto setembro de 2011. Diário Oficial da União, Brasília, nº 150, 5 ago. 2011.

ANVISA (Brasil). Instrução Normativa nº 10, de 29 de setembro de 2016. Diário Oficial da União, Brasília, 30 set. 2016, Seção 1, p. 98.

ANVISA. Isenção de Bioequivalência. Disponível em:
<<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/profissionais/isencao.htm>>. Acesso em: 21/05/2017

ANVISA (Brasil). Resolução nº 37, de 3 de agosto de 2011. Diário Oficial da União, Brasília, 5 ago. 2011, Seção 1, p. 119.

ANVISA (Brasil). Resolução nº 897, de 29 de maio de 2003. Diário Oficial da União, Brasília, nº 104, 2 jun. 2003

Referências Bibliográficas

BONAMICI, D. Sistema de Classificação Biofarmacêutica e Bioisenções. 2009. 171 páginas. Mestrado em Farmácia - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

CHAROO, N. et al. Biowaiver Monograph for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Fluconazole. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 103, Issue 12, Páginas: 3843–3858, Dez 2014.

DRESSMAN, J. B. et al. Biowaiver Monograph for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Acetylsalicylic Acid. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 101, Edição 8, Páginas: 2653–2667, Ago 2012.

European Medicines Agency (England). Guideline on the investigation of bioequivalence. Committee for medicinal products for human use, Londres, 20 jan, 2010.

Referências Bibliográficas

FDA (EUA). The Biopharmaceutics Classification System (BCS) Guidance. Disponível em: <<https://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm128219.htm>>. Acesso em: 18/05/2017

FDA (EUA). Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System Guide. U.S. Department of Health and Human Services, Maryland, mai, 2015.