

# REQUISITOS PARA REGISTRO DE MEDICAMENTOS POR BIOISENÇÃO NO BRASIL E NO MUNDO

**Amanda Veiga 8566681**  
**Juliana Oliveira 8566191**

# O QUE É BIOISENÇÃO

“A bioisenção pode ser definida como a **não exigência de um estudo de biodisponibilidade relativa ou de bioequivalência *in vivo*** para o registro de um medicamento pela autoridade sanitária, quando um **ensaio *in vitro*** adequado pode substituir o estudo *in vivo*. Isso se justifica plenamente em termos éticos pela **redução dos ensaios para medicamentos empregando seres humanos.**”

(ARAÚJO, L.U., et al, 2010)

# SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA

Criado em 1995, tem o objetivo de classificar os fármacos de acordo com propriedades físico-químicas, como a solubilidade e a permeabilidade.



FIGURA 1 - Sistema de classificação biofarmacêutico (Adaptado de Barreto *et al.*, 2002).

(RAMA, A.C.R., et al, 2006)

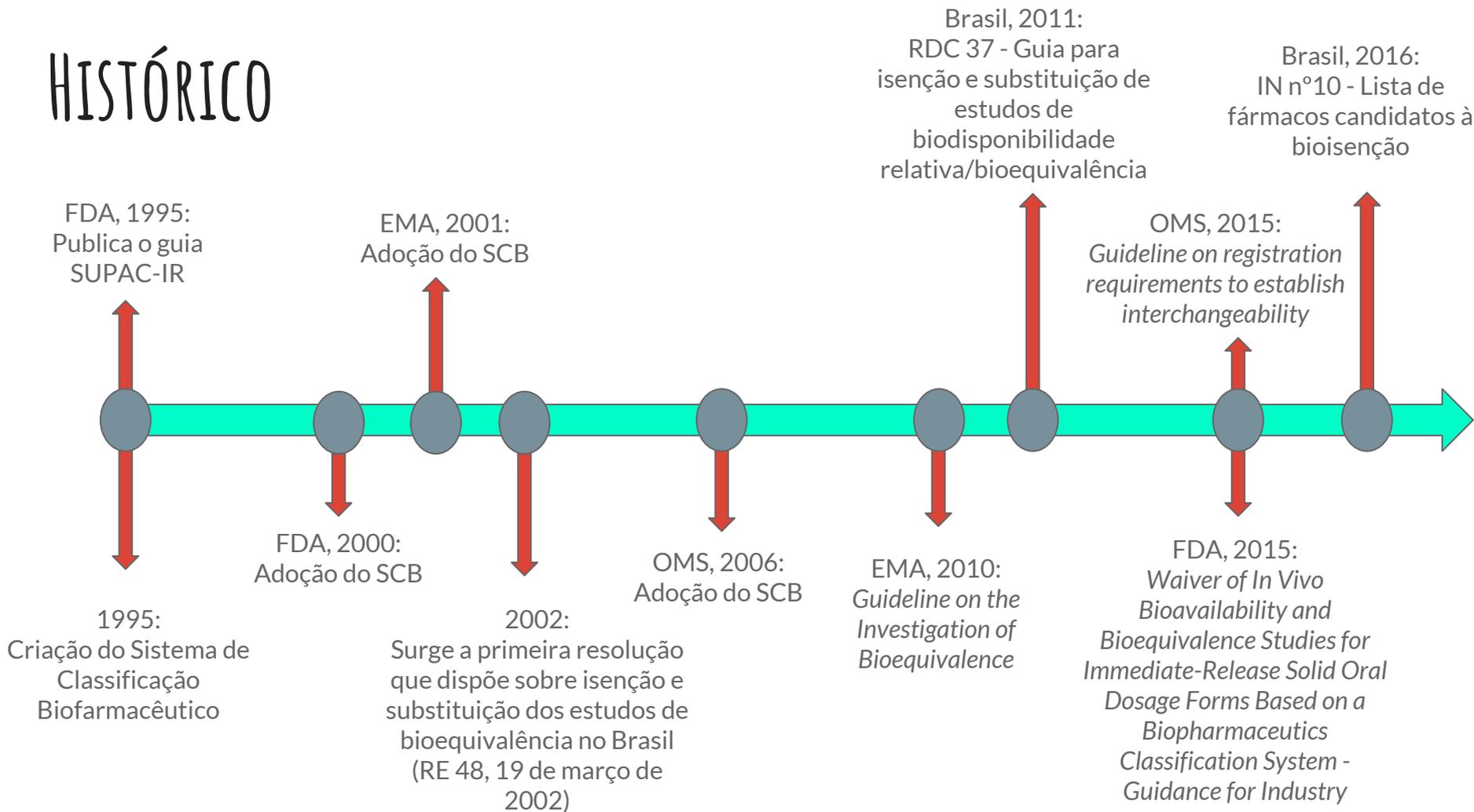
# SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA

- Um fármaco é considerado **altamente solúvel** quando a relação dose/solubilidade for maior ou igual a 250 mL, ou seja, quando a dose mais alta é solúvel em meio aquoso no intervalo de pH conhecido. O intervalo de pH é de 1 a 7,5 a 37°C e deve-se fazer a triplicata dos experimentos.
- A **permeabilidade** é considerada **alta** quando 90% ou mais da dose oral administrada são absorvidos no intestino delgado. Esse parâmetro é determinado por estudos farmacocinéticos, perfusão intestinal em humanos e/ou por meio de cultura celular.

# SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA

O propósito do SCB é fornecer uma ferramenta regulatória para **substituir determinados estudos de bioequivalência por testes de dissolução *in vitro***, o que certamente irá **reduzir a exposição de voluntários sadios** aos fármacos candidatos aos testes de bioequivalência, bem como também irá **reduzir custos e tempo** necessários para os processos de desenvolvimento de produtos farmacêuticos (LENNERNÄS; ABRAHAMSSON, 2005).

# HISTÓRICO



# BIOISENÇÃO NO BRASIL



Instrução normativa nº 10 de de 29 de setembro de 2016: Lista de fármacos que são candidatos à bioisenção.

Total de **21** fármacos.

Eles são: ácido acetilsalicílico, cafeína, capecitabina, cloridrato de propranolol, cloridrato de memantina, cloridrato de venlafaxina, dicloridrato de pramipexol, cloridrato de doxiciclina, dipirona, estavudina, fluconazol, fumarato de bisoprolol, hemitartrato de rivastigmina, isoniazida, levofloxacino, metoprolol, metronidazol, paracetamol, pregabalina, temozolomida e sotalol.

(ANVISA, 2016)

# BIOISENÇÃO NO BRASIL



RDC nº 37 de 03 de agosto de 2011: dispõe sobre todos os requisitos para a isenção e substituição dos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

- Poderão ser bioisentos os medicamentos genéricos ou similares que estejam em determinadas formas farmacêuticas, tais como: **soluções aquosas e pós para reconstituição**, desde que contenham o mesmo fármaco na mesma concentração e excipientes que tenham a mesma função daqueles presentes no medicamento de referência; **gases; medicamentos de aplicação tópica que não tenham efeito sistêmico; soluções oleosas parenterais** que contenham o mesmo fármaco na mesma concentração e o mesmo veículo oleoso em relação ao medicamento de referência.

(ANVISA, 2011)

# BIOISENÇÃO NO BRASIL



- Medicamentos de liberação imediata, de liberação prolongada ou retardada, de mesma forma farmacêutica e produzidos pelo mesmo fabricante podem ser isentos de estudos de bioequivalência.
- § 2º O(s) estudo(s) de biodisponibilidade relativa/ bioequivalência poderá(ão) ser realizado(s) com a forma farmacêutica de maior ou menor dosagem, dependendo da linearidade farmacocinética ou do risco à segurança do voluntário participante do estudo.
- § 3º Ficam isentas do estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência disposto no parágrafo anterior as demais dosagens, desde que os perfis de dissolução dos fármacos, entre todas as dosagens, sejam semelhantes.

(ANVISA, 2011)

# BIOISENÇÃO NO BRASIL



Art. 7º A bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica é aplicável a medicamentos genéricos e similares, bem como a medicamentos novos.

Porém os testes para determinar alta permeabilidade e solubilidade são feitos a partir dos parâmetros da OMS:

Art. 9º Um fármaco será considerado altamente solúvel se sua maior dose administrada oralmente como uma formulação de liberação imediata (dose máxima por administração descrita em bula) solubiliza-se completamente em até 250 ml de cada uma das soluções tampão utilizadas dentro da faixa de pH fisiológico (1,2 a 6,8), a  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ .

(ANVISA, 2011)

# BIOISENÇÃO NOS EUA



Guia mais recente: *Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System - Guidance for Industry*

Medicamento de forma sólida de liberação imediata deve conter:

- Substância altamente solúvel (classe I ou III) OU ser altamente permeável (classe I), além de se dissolver rapidamente no organismo;
- Não pode ter índice terapêutico estreito (ex: varfarina e fenitoína);
- Não podem ser absorvidos na cavidade oral;
- O fármaco não é um pró-fármaco (o metabólito é a molécula ativa);
- Os excipientes não devem afetar a absorção → para classe I;
- Formulação quali e quantitativamente semelhante (mesmos excipientes) a do medicamento de referência → classe III.

(FDA, 2015)

# BIOISENÇÃO NA UNIÃO EUROPEIA



Guia: *Guideline on the Investigation of Bioequivalence*

Medicamento de forma sólida de liberação imediata e ação sistêmica, deve conter:

- Fármaco de classe I (alta solubilidade e absorção completa) OU classe III (alta solubilidade e absorção limitada);
- Os dois medicamentos devem seguir o mesmo processo de produção;
- Os excipientes não devem apresentar impacto sobre a biodisponibilidade → classe I;
- Excipientes quali e quantitativamente semelhantes aos do medicamento de referência → classe III.

# BIOISENÇÃO NA UNIÃO EUROPEIA



- É necessário uma descrição das funções e quantidade dos excipientes presentes na formulação;
- Restrita a medicamentos altamente solúveis e permeáveis, que não tenham um índice terapêutico estreito;
- Produtos farmacêuticos que contenham fármacos com histórico de problemas relacionados à biodisponibilidade e bioinequivalência não são considerados elegíveis para bioisenção.

# ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE



- No ano de 2006 a Organização Mundial de Saúde (OMS) divulgou o guia *Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*;
- Considera os critérios da FDA e da União Europeia muito conservadores;
- Define novos parâmetros para se estabelecer a permeabilidade e solubilidade.
- Para os testes que definem a solubilidade de um fármaco, a OMS propõe um intervalo menor de pH: 1,2 a 6,8.
- Para a definição de permeabilidade, é proposto que fármacos que sejam absorvidos em uma extensão maior ou igual a 85%, sejam considerados fármacos altamente permeáveis

# ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE



Outras recomendações são:

- Produtos de liberação imediata contendo fármacos de classe II sejam considerados bioisentos se tanto o produto em teste como o de referência apresentem velocidade rápida de dissolução.
- Produtos de liberação imediata de classe II que forem ácidos fracos possam ser considerados para bioisenção quando apresentarem uma relação dose/solubilidade de 250 mL ou menos em pH 6,8. Também deve apresentar rápida dissolução no mesmo pH.

Pelos critérios da OMS, alguns fármacos considerados de classe II passam a ser classe I, como por exemplo: AAS, paracetamol, alopurinol, lamivudina e prometazina. Essa proposta da OMS tem um grande impacto pois, muitos dos medicamentos considerados essenciais por esse órgão passam a ser candidatos à bioisenção.

# COMPARAÇÃO FDA, EMEA E OMS EM RELAÇÃO AO SCB

|                                  | FDA (2015)                                      | EMA (2010)   | OMS (2015)   |
|----------------------------------|---|--|--|
| <b>Medicamentos considerados</b> | Sólidos de liberação imediata;                  | Sólidos de liberação imediata;                         | Sólidos de liberação imediata;                         |
|                                  | Válido para equivalentes farmacêuticos;         | Válido para equivalentes ou alternativas farmacêuticas | Válido para equivalentes ou alternativas farmacêuticas |
|                                  | Pode ser válido para alternativos farmacêuticos |  |  |

# COMPARAÇÃO FDA, EMEA E OMS EM RELAÇÃO AO SCB

|                                   | FDA (2015)                          | EMA (2010)  | OMS (2015)  |
|-----------------------------------|-------------------------------------|---|---|
| <b>Medicamentos<br/>excluídos</b> | Aqueles absorvidos na cavidade oral | Formulações bucais, sublinguais e orodispersíveis com absorção na cavidade oral | Comprimidos orodispersíveis são aceitos se não há absorção sublingual ou oral |
|                                   | Índice terapêutico estreito         | Índice terapêutico estreito   | Índice terapêutico estreito   |

# COMPARAÇÃO FDA, EMEA E OMS EM RELAÇÃO AO SCB

|              | FDA (2015)                          | EMA (2010)  | OMS (2015)                          |
|--------------|-------------------------------------|---|-------------------------------------|
| Solubilidade | pH entre 1 e 6.8                    | pH entre 1 e 6.8<br>(preferencialmente 1.2,<br>4.8 e 6.8) | Sobre a faixa de pH 1.2 a<br>6.8    |
|              | Solúvel em 250mL ou<br>menos a 37°C | <b>Solúvel em 250mL a 37°C</b>                            | Solúvel em 250mL ou<br>menos a 37°C |
|              | Medição após adição do<br>fármaco   | Medição antes e após<br>adição do fármaco                 | Não especificado                    |

# COMPARAÇÃO FDA, EMEA E OMS EM RELAÇÃO AO SCB

|                | FDA (2015)                                    | EMA (2010)                                    | OMS (2015)                                    |
|----------------|---|---|---|
| Permeabilidade | Maior permeabilidade:<br>absorção $\geq 85\%$ | Maior permeabilidade:<br>absorção $\geq 85\%$ | Maior permeabilidade:<br>absorção $\geq 85\%$ |

# COMPARAÇÃO FDA, EMEA E OMS EM RELAÇÃO AO SCB

|            | FDA (2015)   | EMA (2010)   | OMS (2015)   |
|------------|--|--|--|
| Dissolução | Taxa de dissolução:<br>rápida ou muito rápida                        | Taxa de dissolução:<br>rápida ou muito rápida                        | Taxa de dissolução:<br>rápida ou muito rápida                        |
|            | Classe I: $\geq 85\%$ em 30 min<br>Classe III: $\geq 85\%$ em 15 min | Classe I: $\geq 85\%$ em 30 min<br>Classe III: $\geq 85\%$ em 15 min | Classe I: $\geq 85\%$ em 30 min<br>Classe III: $\geq 85\%$ em 15 min |
|            | <b>Volume: 500 mL</b>  | Volume: 900 mL ou menos  | Volume: 900 mL ou menos  |
|            | Cesta: 100 rpm<br>Pá: 50 ou 75 rpm                                   | Cesta: 100 rpm<br>Pá: 50 rpm   | Cesta: 100 rpm<br>Pá: 75 rpm   |
|            | pH: 0.1N HCl, 4.5 e 6.8  | pH: 0.1N HCl, 4.5 e 6.8  | <b>pH: 1.2, 4.5 e 6.8</b>  |

# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 37, de 3 de Agosto de 2011.** Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0037\\_03\\_08\\_2011.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0037_03_08_2011.pdf)> Acesso em 26/04/2017

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Instrução Normativa - IN Nº 10, de setembro de 2016.** Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/IN\\_10\\_2016\\_.pdf/5c6384cd-4743-4a96-a4c7-5ef5626c0a80](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/IN_10_2016_.pdf/5c6384cd-4743-4a96-a4c7-5ef5626c0a80)> Acesso em: 26/04/2017

FDA. **Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System,** May 2015. Disponível em: <<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070246.pdf>> Acesso em: 15/05/2017

EMA. **Guideline on the Investigation of Bioequivalence,** January 2010. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)> Acesso em: 15/05/2017

DAVIT, B. M., KANFER, I., TSANG, Y. C., C. J. M. **BCS Biowaivers: Similarities and Differences Among EMA, FDA and Who.** The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal, vol 18, Nº 3, May 2016. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5256598/pdf/12248\\_2016\\_Article\\_9877.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5256598/pdf/12248_2016_Article_9877.pdf)> Acesso em: 15/05/2017

ARAÚJO, L. U., et al. **Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação.** Revista Panamericana de Salud Pública, vol 28, nº 6, Washington, Dez 2010. Disponível em: <[http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1020-49892010001200010](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892010001200010)> Acesso em:26/04/2017

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

BONAMICI, D. **Sistema de Classificação Farmacêutica e Bioisencões,** 2009. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.