

Universidade de São Paulo
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
BIOFARMACOTÉCNICA

SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA
E BIOISENÇÕES

Profa. Dra. Sílvia Storpirtis

Professora Associada da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo (FCF-USP) e Responsável pelo Laboratório de Estudos
Biofarmacotécnicos da FCF-USP.

Dr. José Eduardo Gonçalves

Pesquisador e Pós-doutorando do Laboratório de
Estudos Biofarmacotécnicos da FCF-USP.

2013

CONTEÚDO

1. Histórico e Introdução
2. Principais conceitos relacionados ao SCB
3. Aplicações do SCB
4. Estudos de solubilidade de fármacos.
5. Estudos de permeabilidade de fármacos
6. Bioisenções

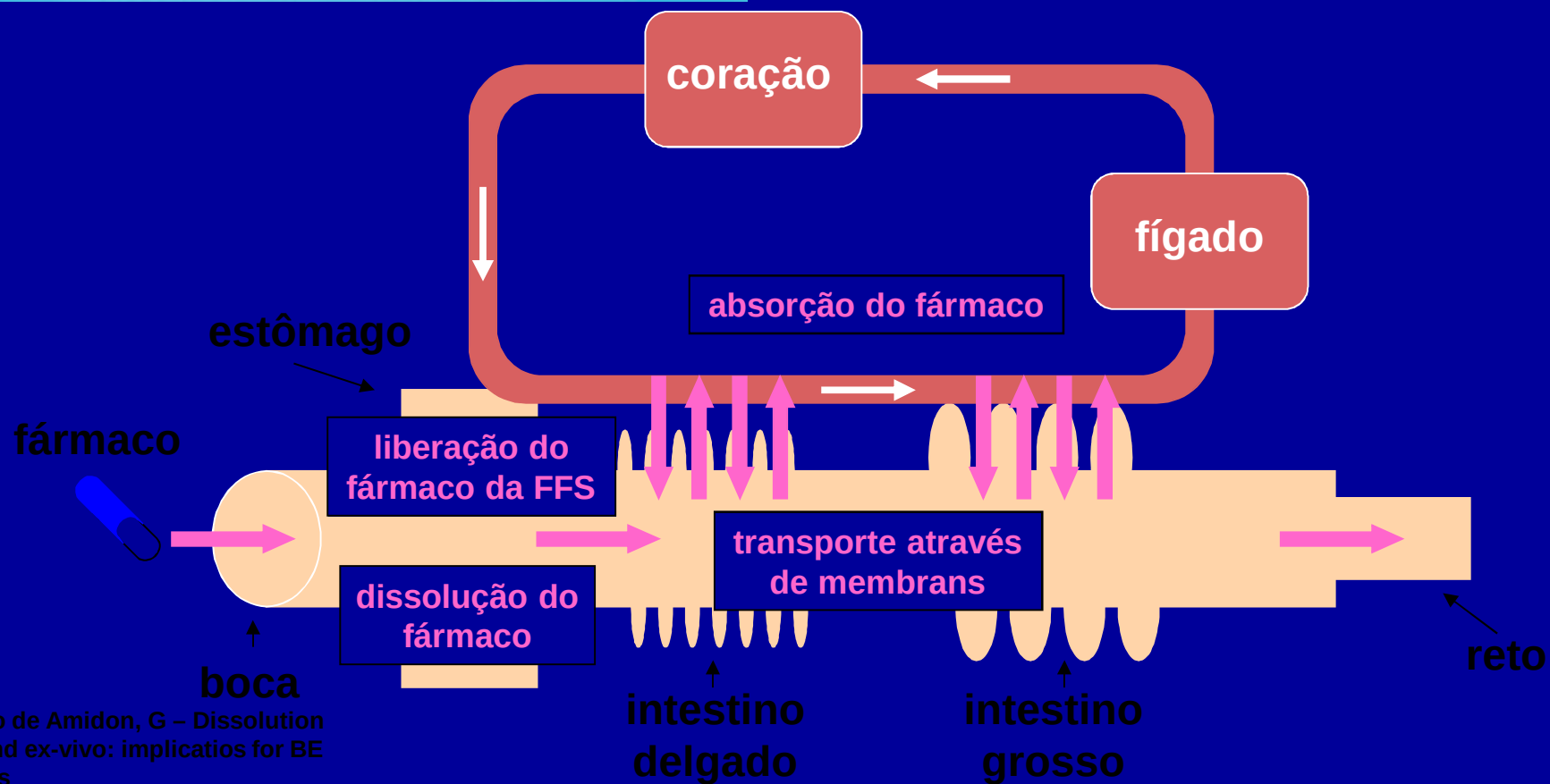


SCB - Histórico

1990	Pesquisa envolvendo a Food and Drug Administration (FDA) e as Universidades de Michigan, Uppsala e Maryland
1995	Publicação do artigo por G. Amidon - SCB Aplicação do SCB no Guia SUPAC-IR publicado pela FDA
1996	Formação de Grupo de Trabalho para desenvolver Guia específico sobre Bioisenções com base no SCB
1999	Publicação da versão preliminar do referido Guia para comentários
2000	Publicação da versão final do “Guidance for Industry - Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System” pelo U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER),

SCB

Introdução



*adaptado de Amidon, G – Dissolution in vitro and ex-vivo: implications for BE standards

SCB

Números Adimensionais

Número de absorção (A_n): relaciona a permeabilidade (P) com o raio do intestino (R) e o tempo de residência no intestino delgado (t_{res}). Pode ser definido como a relação entre o t_{res} e o tempo de absorção (t_{abs}) (Equação 1).

$$A_n = \frac{P}{R} \times t_{res} = \frac{t_{res}}{t_{abs}}$$

SCB

Números Adimensionais

Número de dissolução (D_n): é definido como a relação entre o t_{res} e o tempo de dissolução (t_{dis}) e contempla a solubilidade (C_s), a difusibilidade (D), a densidade (ρ) e o raio inicial da partícula do fármaco (Equação 2).

$$D_n = \left(\frac{3D}{r^2} \right) \times \left(\frac{C_s}{\rho} \right) \times t_{res} = \frac{t_{res}}{t_{dis}}$$

SCB

Números Adimensionais

Número de dose (D_0): definido como a razão entre a massa de fármaco (M em g) e o produto da divisão do volume de ingestão ($V_0 = 250\text{mL}$) pela solubilidade do fármaco (Equação 3).

$$D_0 = \frac{M}{V_0 / C_s}$$

SCB

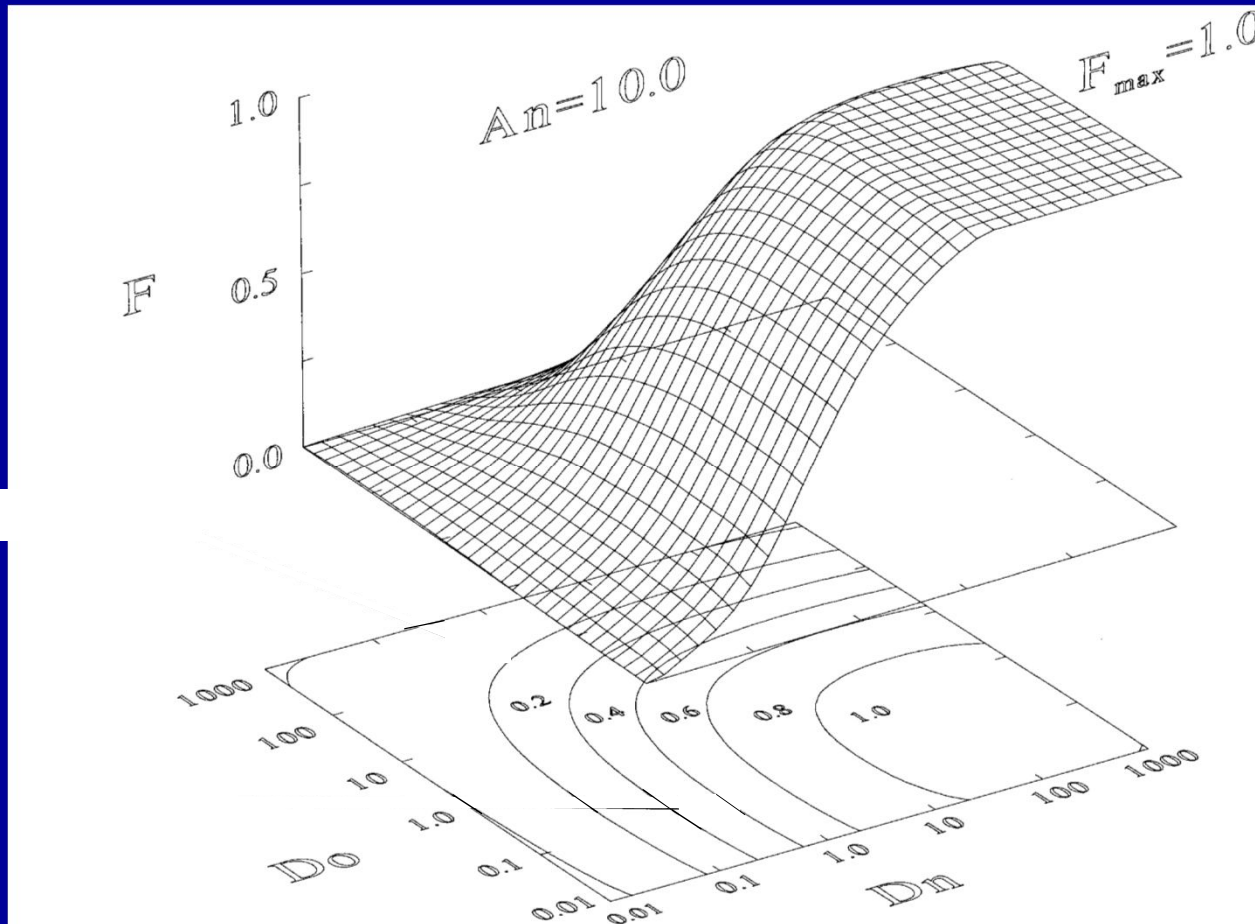
Números Adimensionais

O rendimento da absorção de um fármaco dependerá de:

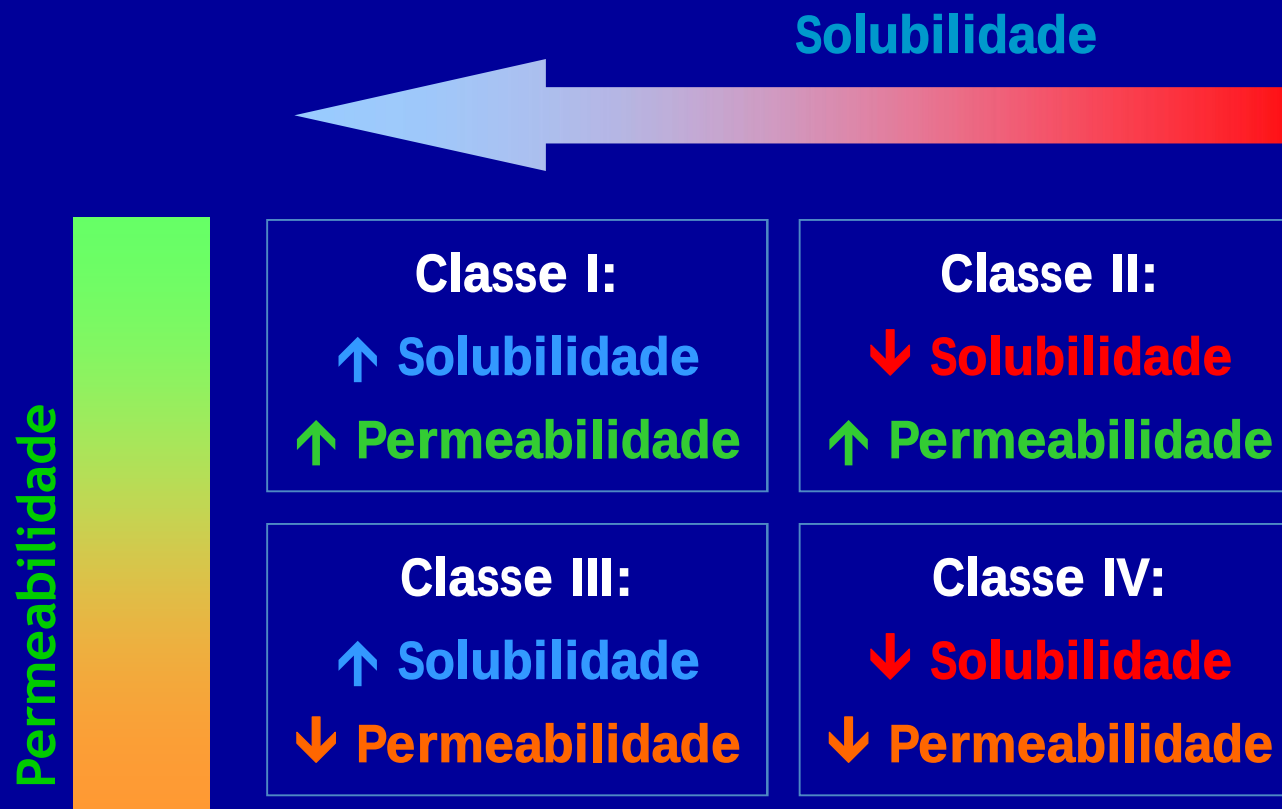
- 1- A velocidade de dissolução do fármaco (tempo necessário para que as partículas de sólidos se dissolvam);**
- 2- O tempo de permanência do fármaco no local de absorção;**
- 3- A capacidade intrínseca de atravessar a membrana (sua permeabilidade).**

SCB

Números Adimensionais



Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)



Amidon *et al.*, 1995

Classe I – Alta solubilidade e alta permeabilidade.

Alto número de absorção (A_n) e número de dissolução (D_n).

Considera-se que o fármaco é bem absorvido pelo TGI e que o fator limitante para a absorção é a dissolução e o esvaziamento gástrico.

Para as formas farmacêuticas de liberação imediata que se dissolvem muito rápido, a velocidade da absorção será controlada pelo esvaziamento gástrico e não se espera uma correlação com a velocidade de dissolução.

Classe II – baixa solubilidade e alta permeabilidade.

Alto número de absorção (A_n) - baixo número de dissolução (D_n)

A **dissolução** *in vivo* é o fator determinante da absorção, exceto para fármacos que apresentam um número de dose muito elevado.

O **perfil de dissolução** *in vivo* irá determinar a concentração do fármaco ao longo do TGI.

A absorção ocorrerá em um período de tempo mais longo em relação os fármacos de classe I.

Espera-se que os fármacos dessa classe apresentem uma absorção variável devido aos fatores associados à formulação e condições *in vivo* que possam afetar a dissolução.

Os meios de dissolução e métodos que refletem os processos *in vivo* são importantes para obtenção de uma boa correlação *in vivo-in vitro* (CIVIV)

- **Classe III** – alta solubilidade e baixa permeabilidade. Baixo número de absorção (A_n) – alto número de dissolução (D_n).
- Nessa classe, a **permeabilidade** é o fator limitante da absorção.
- Tanto a velocidade como a extensão da absorção podem ser altamente variáveis.
- Tais variações podem ser atribuídas às alterações na fisiologia do processo de permeabilidade independentemente das características da formulação.

Classe IV – Baixa solubilidade e baixa permeabilidade

Baixo número de absorção (A_n) - baixo número de dissolução (D_n).

Tais características são responsáveis pelos **significativos problemas de biodisponibilidade** por via oral.

A absorção é limitada pela dissolução e pela permeabilidade.

Solubilidade

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, ou seja:

$$\frac{\text{maior dose oral do produto (mg)}}{\text{solubilidade (mg/ml)}} = \text{ou menor que 250 ml}$$

Faixa de pH = 1 a 7,5 a 37 °C

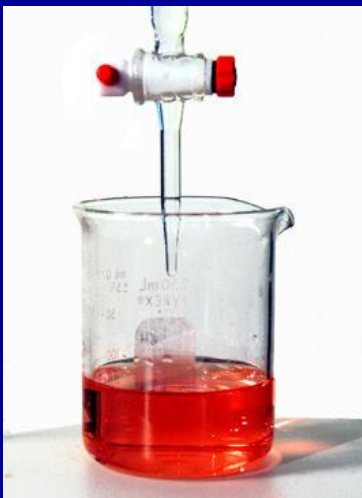
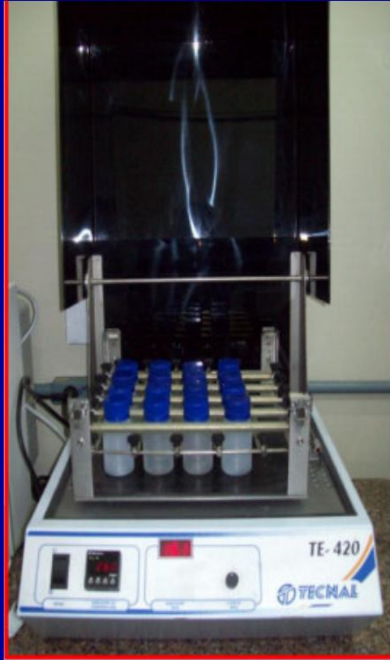
Solubilidade

Métodos:

» Shake Flask

- Dissolução intrínseca

» Titulação
» ácido - base



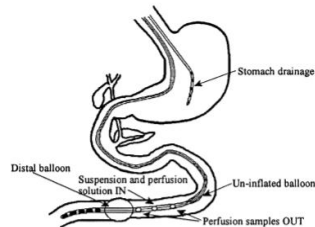


Fig. 1. The multichannel perfusion tube Loc-I-Gut® in the proximal human jejunum. Air is blown into the distal balloon to create a semi-open segment. Gastric drainage is applied by a separate tube placed in the antrum region of the stomach.

BONLOKKE, L.; HOVGAAARD, L.; KRISTENSEN, H.G.; KNUSTON, L.; LENNERNÄS, H. - Direct estimation of the in vivo dissolution of spironolactone, in two particle size ranges, using the single-pass diffusion technique (Loc-I-Gut®) in humans.

European Journal of Pharmaceutics, v.12, p.239-250, 2001.

Permeabilidade



- Estudos *in vivo*: estudos em humanos (Perfusão intestinal; estudo de balanço de massas; Biodisponibilidade absoluta) e estudo de perfusão em modelo animal
- Estudo *in vitro* (segmentos intestinais; modelos celulares: CaCo 2; MDCK, etc; membranas artificiais: PAMPA)
- Estudos *in silico* (modelos computacionais)



SCB

Aplicações:

- Desenvolvimento de novas moléculas;
- Desenvolvimento farmacotécnico (QbD);
- Estudos de correlação *in vivo-in vitro* (CIVIV)
- Bioisenções.

Research Article

Themed Issue: Bioequivalence, Biopharmaceutics Classification System, and Beyond
Guest Editors: James E. Polli, Bertil S. Abrahamsson, and Lawrence X. Yu

Application of the Biopharmaceutical Classification System in Clinical Drug Development—An Industrial View

Jack Cook,^{1,4} William Addicks,² and Yunhui Henry Wu³

Received 19 December 2007; accepted 7 April 2008; published online 24 May 2008

Abstract. The biopharmaceutical classification system (BCS) classifies compounds based on their solubility and permeability. Regulatory agencies and health organizations have utilized this classification system to allow dissolution to be used to establish bioequivalence for highly soluble and highly permeable compounds. The pharmaceutical industry has taken advantage of this and BCS-based waivers are becoming more routine and result in significant savings. Further, there is strong scientific rationale to allow BCS-based waivers for even more compounds to realize even more savings. Yet just as clear as the benefits are the barriers that limit application: lack of international regulatory harmonization, uncertainty in regulatory approval, and organizational barriers within the pharmaceutical industry. Once these barriers are overcome and additional applications are fully allowed, the full benefits of BCS applications will be realized.

KEY WORDS: biopharmaceutical classification system; dissolution; formulations development; permeability; solubility.

ESTUDOS DE PERMEABILIDADE INTESTINAL DE FÁRMACOS

Novas tecnologias

Tecnologias de alta capacidade de rastreio (HTS, *High-throughput screening*)

- permitiram o rastreamento da atividade de substâncias por meio de ensaios *in vitro* miniaturizados baseados em ligações com moléculas-alvo.

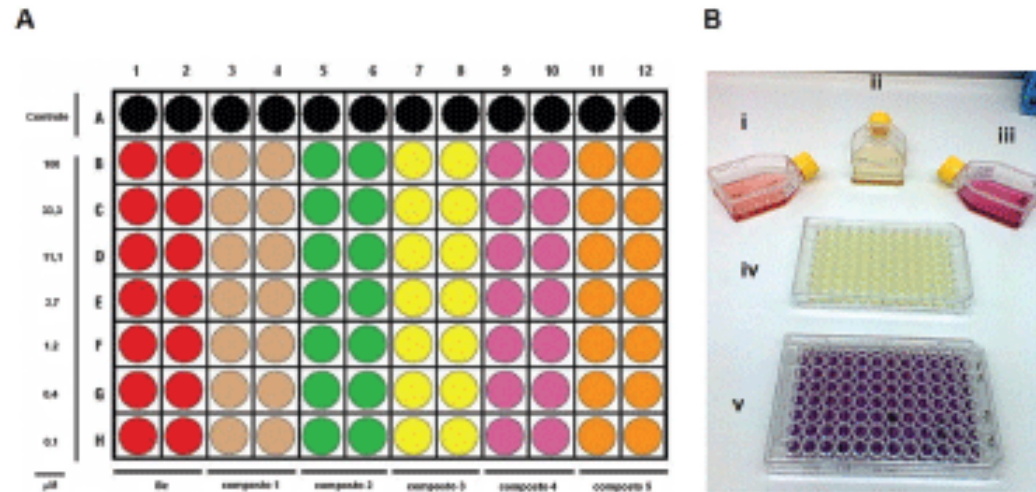
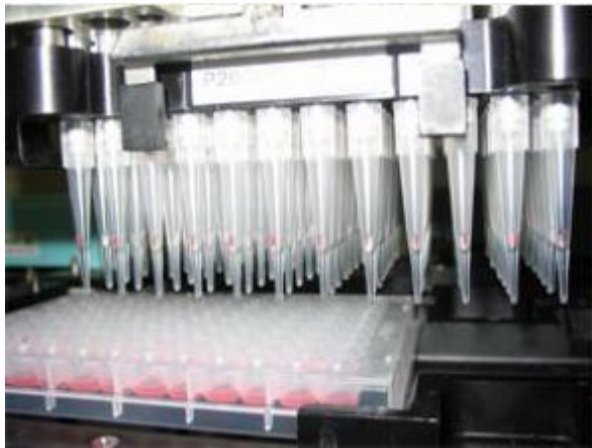


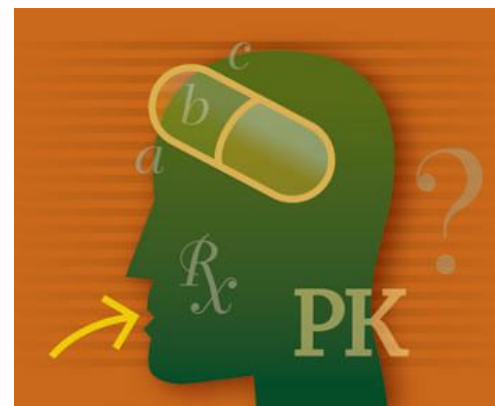
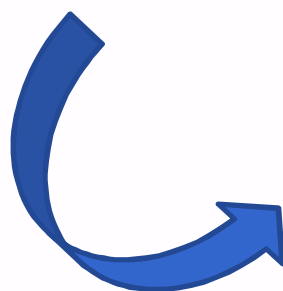
Figura 19. A. Esquema de semeamento dos candidatos a fármacos; B. fibroblastos humanos (i), formas epimastigotas (ii) e tripomastigotas meta-cíclicas (iii) usadas para a triagem de novos compostos. Representação do experimento logo após a adição do substrato (iv). Viabilidade do parasita 3 h após a adição do substrato (v)

Problemas no desenvolvimento de novos fármacos

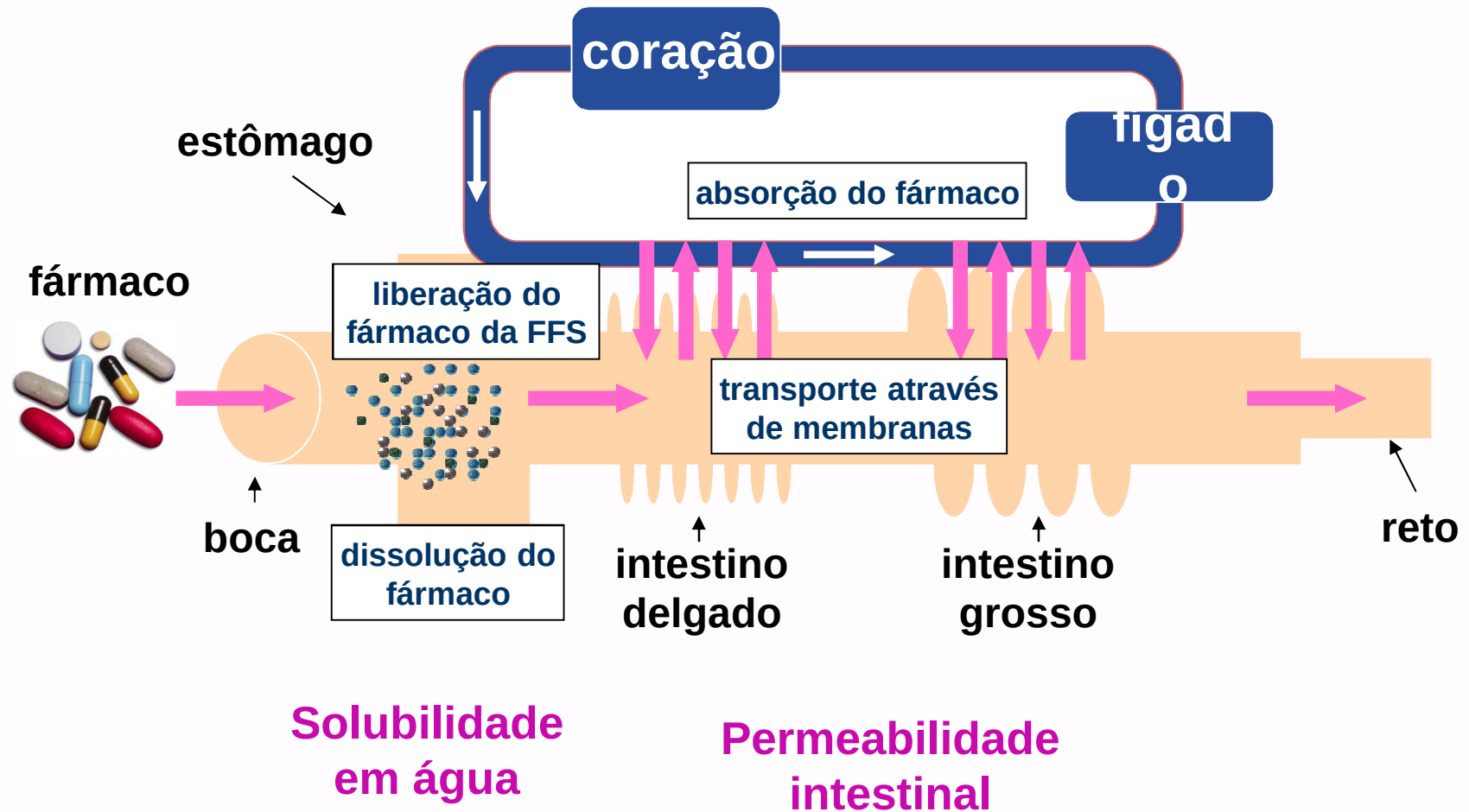
Tais esforços, no entanto, não foram suficientes para aumentar o número de novos fármacos lançados no mercado e muitos dos novos compostos identificados sequer chegam aos testes pré-clínicos.

ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, METABOLISMO E EXCREÇÃO (ADME)

Principal razão de falha nos ensaios clínicos



Absorção oral de fármacos



*adaptado de Amidon, G – Dissolution in vitro and ex-vivo: implications for BE standards

Importância das alternativas aos métodos de absorção *in vivo*

- **Ética**
- **Econômica**
- **Tempo de análise**
- **Pesquisa de novos fármacos**
- **Quantitativa**

Modelos para a avaliação da permeabilidade intestinal de fármacos

- ▣ **Físico-Químicos**

- ▣ *in situ*

- ▣ *in silico*

- ▣ *in vitro*

Métodos físico-químicos

Consistem em prever a absorção de fármacos a partir de suas propriedades físico-químicas. Em geral, a permeabilidade dos fármacos é o principal fator para determinar sua absorção intestinal por transporte passivo

Principais propriedades físico-químicas

- ▣ Peso molecular;
- ▣ PKa;
- ▣ Lipofilicidade;
- ▣ carga/ionização;
- ▣ Solubilidade;
- ▣ Tamanho ou porção molecular

Métodos *in situ*

Consiste na perfusão de substâncias por segmentos intestinais de roedores (ratos e coelhos) para estudar a permeabilidade e a cinética de absorção dos mesmos.

Cálculo da perfusão

$$P_{\text{eff}} = [- Q_{\text{in}} * \ln (C_o / C_i)] / 2\pi RL$$

Q_{in} = É a razão do fluxo de perfusão

$2\pi RL$ = É a área da transferência de massas avaliada pela absorção no cilindro intestinal

C_o e C_i São as concentrações no lado da injeção (lúmen) e no outro lado após o equilíbrio

Métodos *in situ*

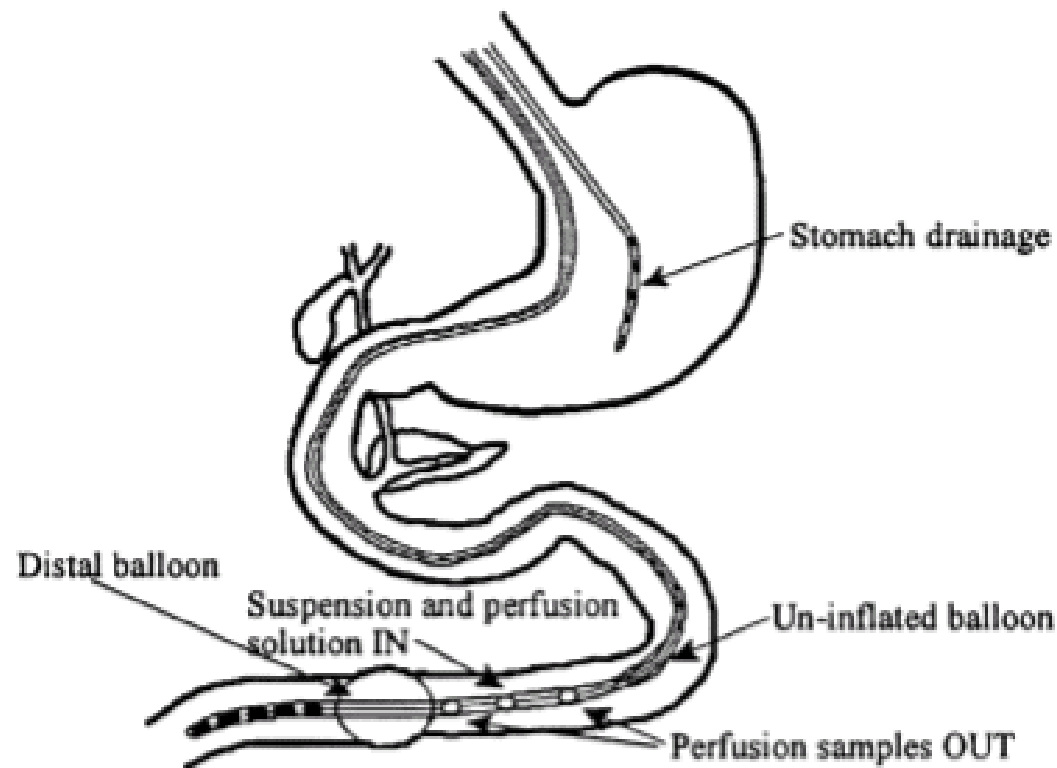
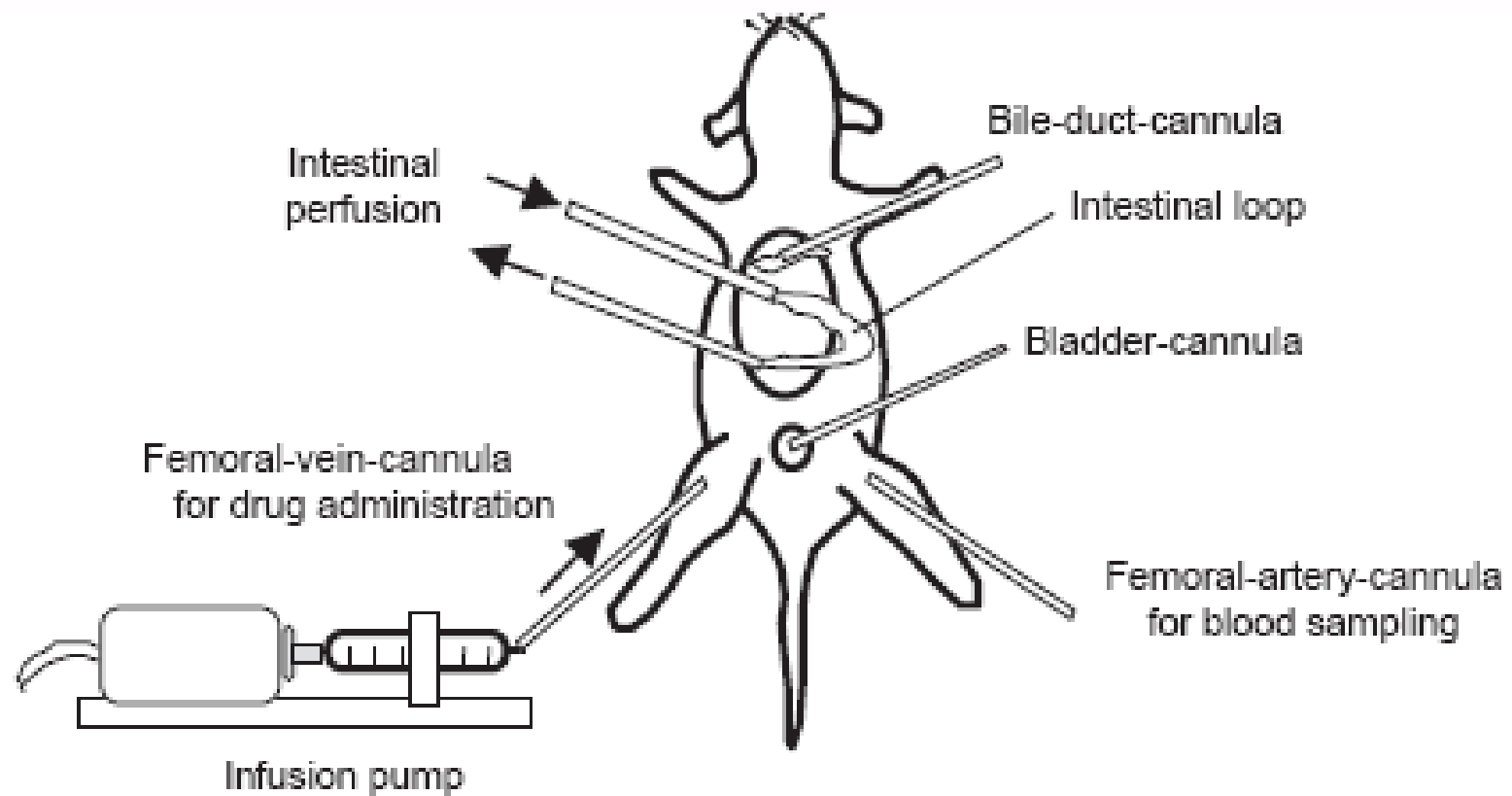


Fig. 1. The multichannel perfusion tube Loc-I-Gut® in the proximal human jejunum. Air is blown into the distal balloon to create a semi-open segment. Gastric drainage is applied by a separate tube placed in the antrum region of the stomach.

BONLOKKE, L.; HOVGAARD, L.; KRISTENSEN, H.G.; KNUSTON, L.; LENNERNÄS, H. -

Direct estimation of the in vivo dissolution of spironolactone, in two particle size ranges, using the single-pass diffusion technique (Loc-I-Gut®) in humans. European Journal of Pharmaceutics, v.12, p.239-250, 1988.

Métodos *in situ*



Métodos *in silico*

São métodos computacionais usados para prever a permeabilidade da membrana aos compostos com exatidão.

Este método se baseia na lipofilicidade do composto, capacidade de formar ligações de hidrogênio, tamanho molecular, área superficial polar e propriedades quânticas.



Métodos *in vitro*

Grande variedade de modelos: no entanto, não existe nenhum método *in vitro*, até o momento, que mimetize adequadamente todos os mecanismos envolvidos.



Aplicação de um modelo *in vitro* para a permeabilidade intestinal depende de sua capacidade de simular as características das barreiras biológicas *in vivo*.

Importância no aspecto ético

Métodos *in vitro*

Baseado em membranas artificiais

- PAMPA

Baseado em tecido animal

- Intestino “invertido”
- Segmentos intestinais
- Vesículas isoladas de membranas

Baseado em células

- Caco-2
- MDCK

PAMPA - *Parallel Artificial Membrane Permeability Assay*

Técnica desenvolvida em 1998 por Kansy *et al* .

Caracteriza-se por ser uma técnica não celular na qual uma membrana sintética formada por fosfolipídios depositados em um suporte poroso simula a composição de uma membrana celular.

Composição básica

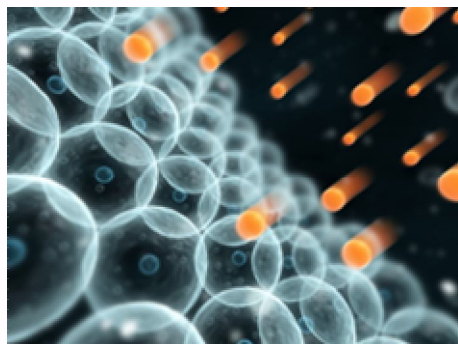
Fosfatidilcolina + Lecitina 1% em Dodecano – suporte poroso de PVDF

Utilizada para previsão da permeabilidade transcelular passiva – exclusivamente – não apresenta transportadores.

Considera apenas a lipofilicidade do composto a ser avaliado

Técnica rápida – robusta – baixo custo

PAMPA - Parallel Artificial Membrane Permeability Assay



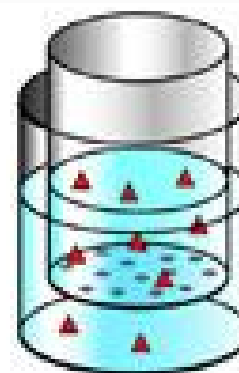
Step 1. Form artificial membrane in the filter plate.



Step 2. Add compound to compartment on one side of the artificial membrane.



Step 3. Add buffer to the transport receiver plate. Assemble filter plate and receiver plate to initiate permeability assay.



Step 4. Analyze compound concentration after diffusion.

Células Caco-2

São células extraídas de adenocarcinoma de cólon humano, que, em cultura, se diferenciam espontaneamente em enterócitos.

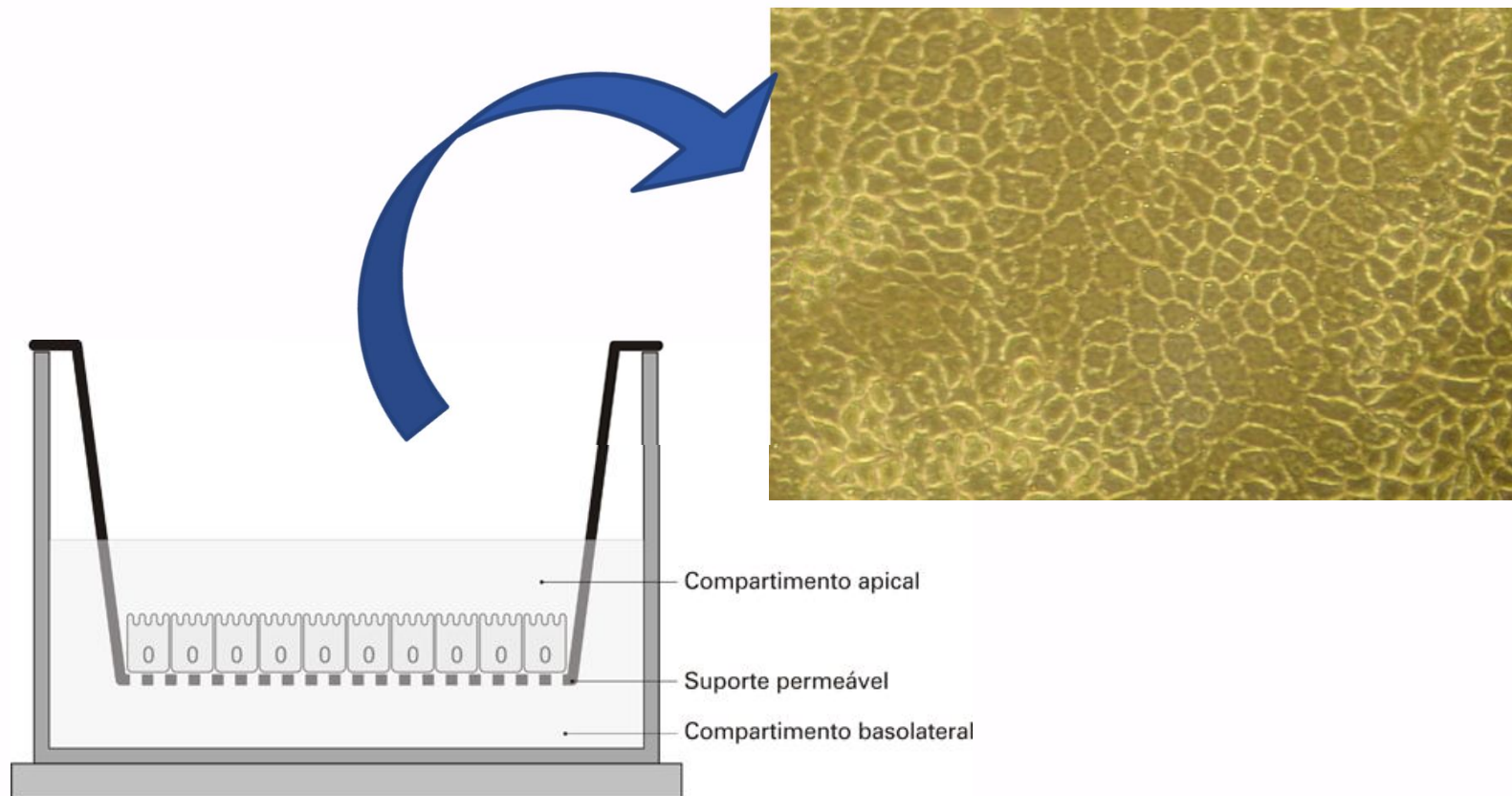
As células são cultivadas em filtros permeáveis e porosos.

Monocamada celular com microvilosidades, sistemas de transportes ativos e passivos, sistemas enzimáticos.



Possibilitam a avaliação das diferentes vias de absorção (paracelular e transcelular).

Células Caco-2



Coeficiente de Permeabilidade aparente

$$P_{app} = (V / A \cdot Co) (dC/dT)$$

V = Volume da câmara receptora

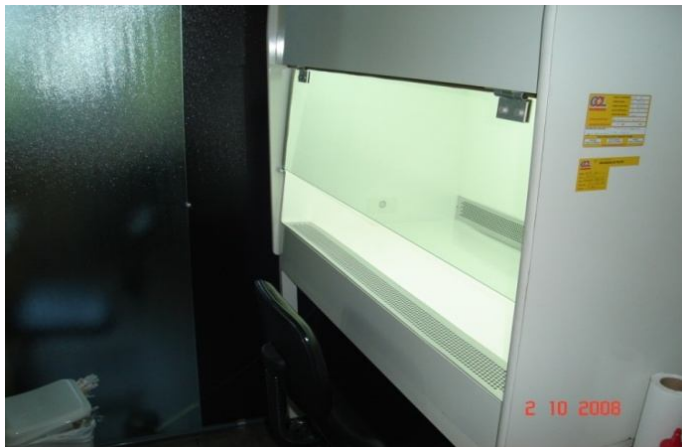
A = Área de tecido exposta

Co = Concentração inicial do fármaco na câmara doadora

dC/dT = É a mudança da concentração do fármaco na câmara receptora em função do tempo

Cultura de células Caco-2

Manutenção da cultura de células em condições assépticas



Fluxo laminar

**Utensílios estéreis, apirogênicos:
Filtros esterilizantes, pipetas,
garrafas de cultivo (descartáveis)**



Cultura de células Caco-2



Cultivo em garrafas 75cm² - Meio DMEM suplementado com 10% soro fetal bovino + 1% a.a. não essenciais + 1% glutamina + penicilina/estreptomicina



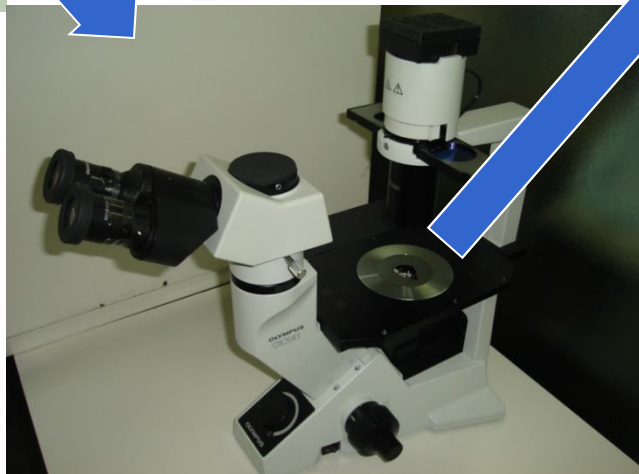
Mantidas em incubadora de CO₂
37° C
5% CO₂
90% Umidade Relativa

Cultura de células Caco-2

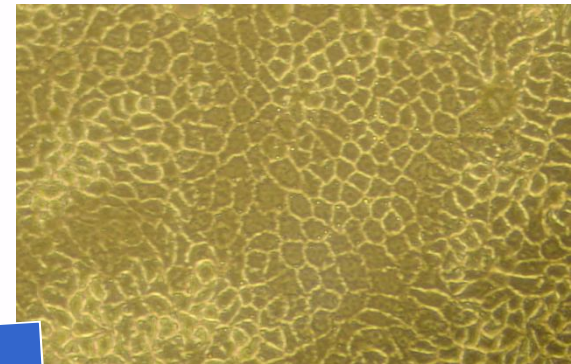
Acompanhamento do crescimento celular



Células em garrafa de cultura



Microscópio invertido



Cultura celular atinge mais que 90% de cobertura da área da garrafa – necessidade de repique (3 a 4 dias)

Cultura de células Caco-2

Repique de cultura

Cultura em garrafa
com, no mínimo, 90%
cobertura da área de
crescimento



→
Solução de
Tripsina/EDTA

Células em
suspensão

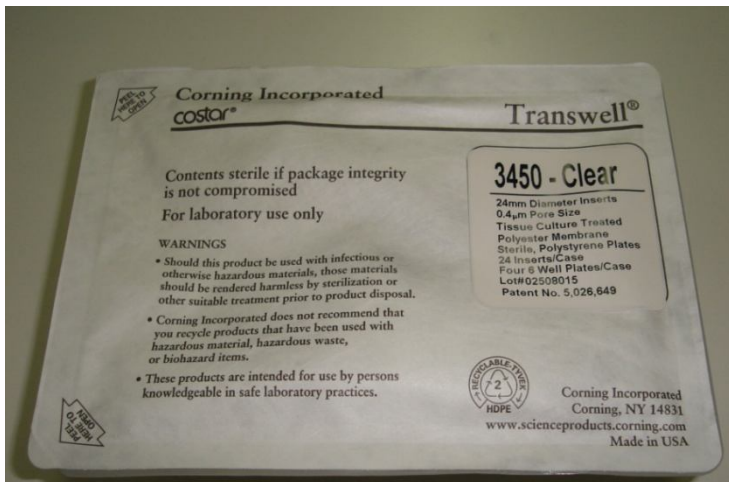


→
Diluição
1:4



Experimento de permeabilidade com células Caco-2

Placas Transwell® - suporte permeável de policarbonato, polietileno, polietilenoftalato, policarbonato revestido com colágeno.
Placas com 6, 12, 24 96 poços



Experimento de permeabilidade com células Caco-2

Contagem celular para transferência às placas Transwell®

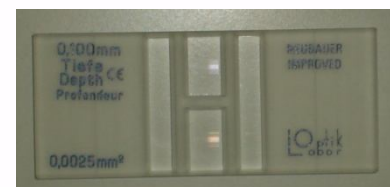


Solução de
Tripsina/EDTA

Células em
suspensão



Suspensão celular (10uL) + Triptan Blue
(10uL)



Microscópio biológico
Determinação do número de células viáveis

Experimento de permeabilidade com células Caco-2

Transferência de células para placas

Suspensão celular
com número de
células viáveis
determinada



Transferência de
volume adequado
de suspensão
celular para poços
da placa



Densidade celular utilizada:
 5×10^4 cél/cm²

Experimento de permeabilidade com células Caco-2

Incubação da cultura em placas do experimento de permeabilidade



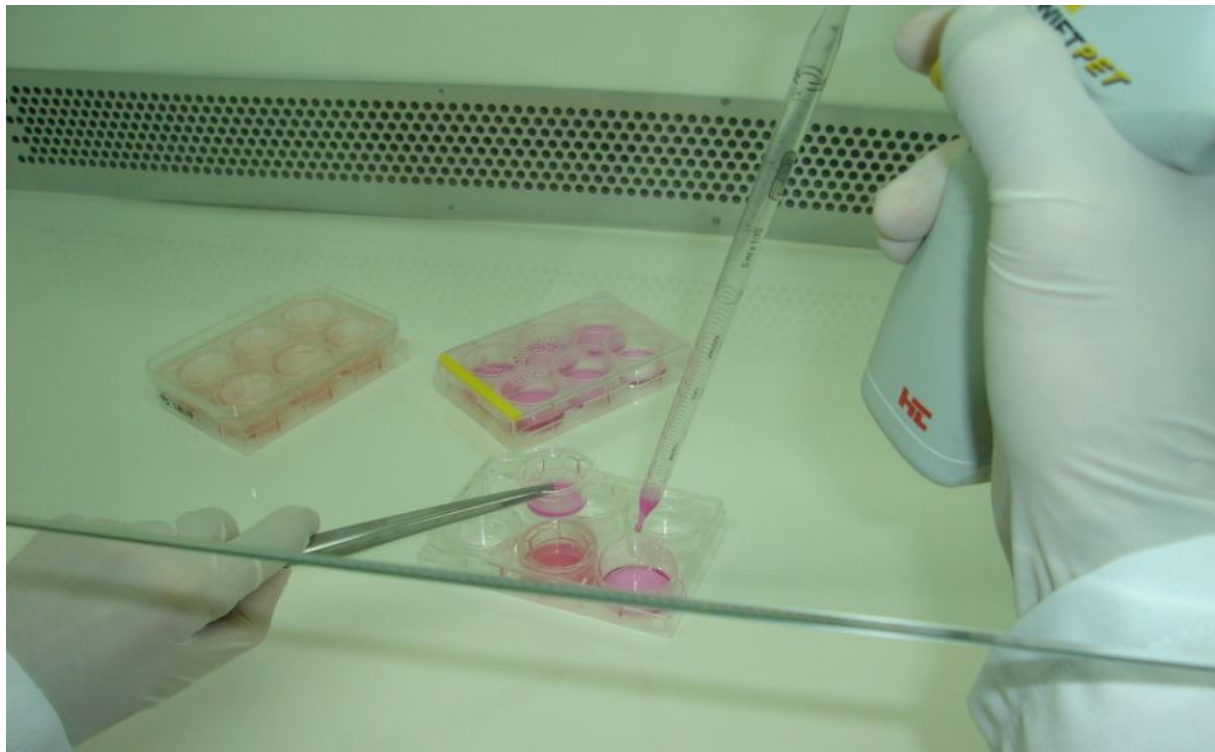
Placa contendo as células Caco-2
Meio DMEM suplementado com 10%
soro fetal bovino + 1% a.a. não
essenciais + 1% glutamina +
penicilina/estreptomicina



Mantidas em incubadora de CO₂
37° C
5% CO₂
90% Umidade Relativa
Tempo de cultivo: 21 dias

Experimento de permeabilidade com células Caco-2

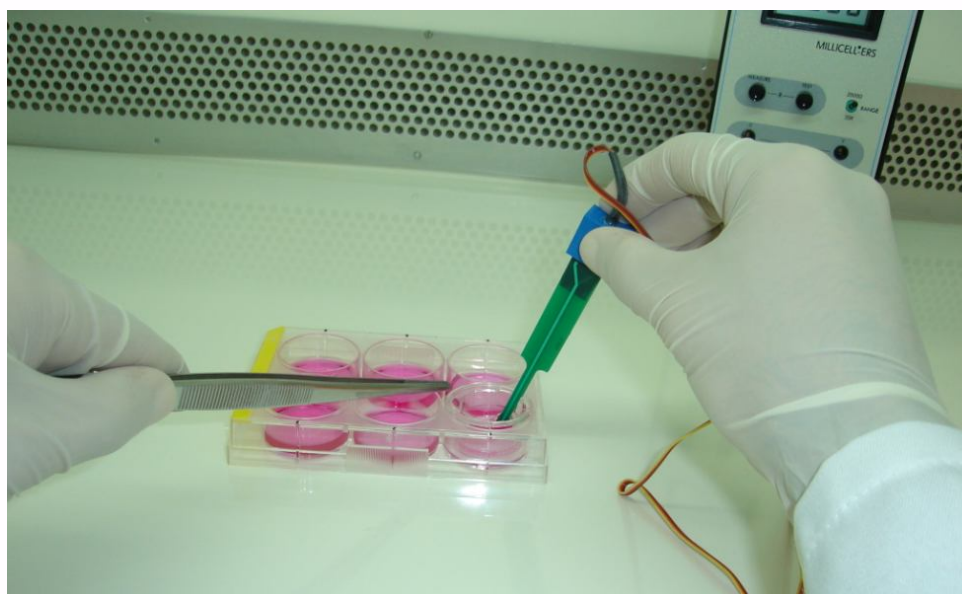
Manutenção da cultura nas placas



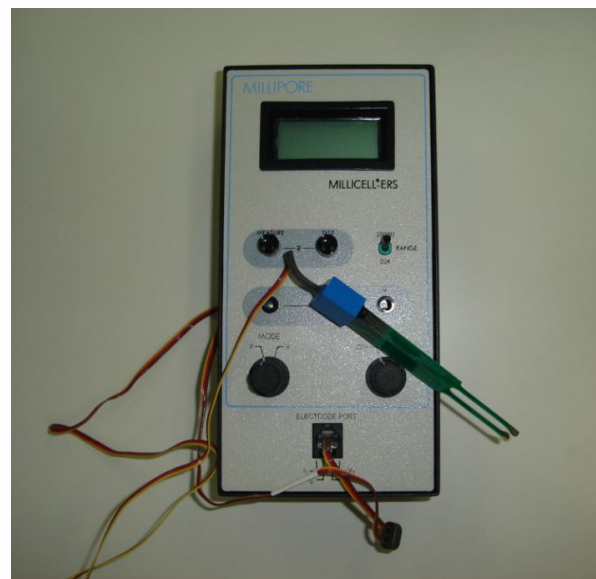
Substituição do meio de cultivo a cada 48 horas

Experimento de permeabilidade com células Caco-2

Após 21 dias de cultivo, as células estão diferenciadas para realização do experimento



Avaliação da integridade da membrana por meio da medida da resistência elétrica transepitelial (RET)
Diferença do potencial elétrico entre compartimentos apical e basolateral

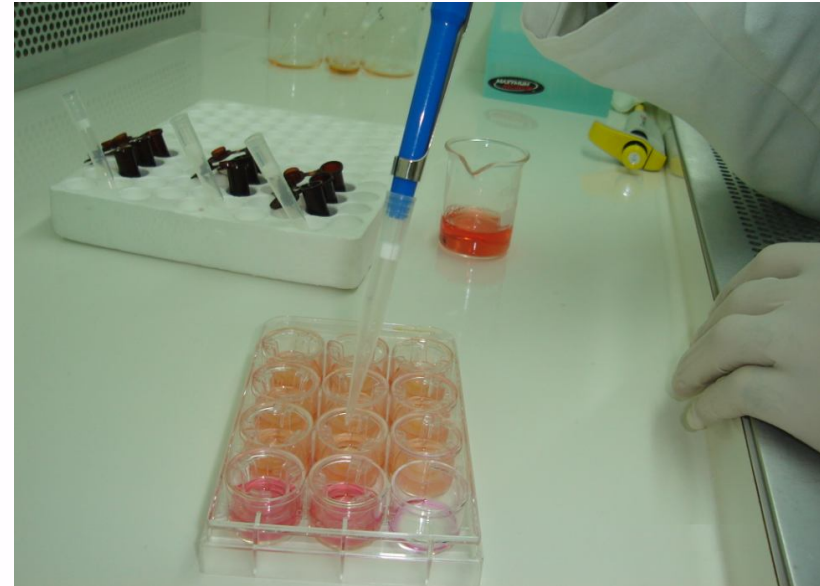


Minivoltímetro -
Millicell ERS®

Experimento de permeabilidade com células Caco-2



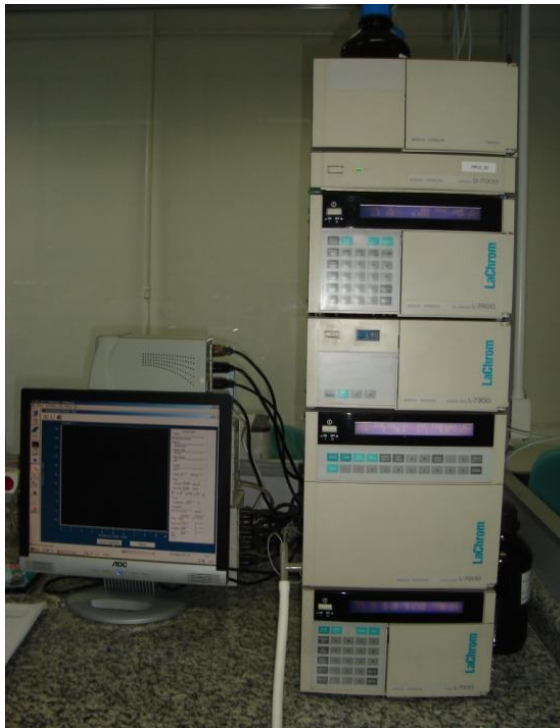
Agitador Orbital Termostatzado
Experimento realizado sob
agitação moderada 25 a 50 rpm a
37°C



Coleta das amostras em tempos determinados
Experimento realizado em meio de
solução balanceada de Hanks
Os valores do pH do meio variam
entre 5,0 a 7,4 (faixa fisiológica)

Experimento de permeabilidade com células Caco-2

Quantificação das amostras provenientes dos experimentos de permeabilidade



HPLC – UV-Vis
HPLC - FL



HPLC – MS/MS

Experimento de permeabilidade com células Caco-2

Os valores de Permeabilidade Aparente (P_{app}) em cm/s foram determinados segundo a equação :

$$P_{app} = \frac{VR}{(A \times C_0)} \times \frac{dC}{dt}$$

Experimento de permeabilidade com células Caco-2

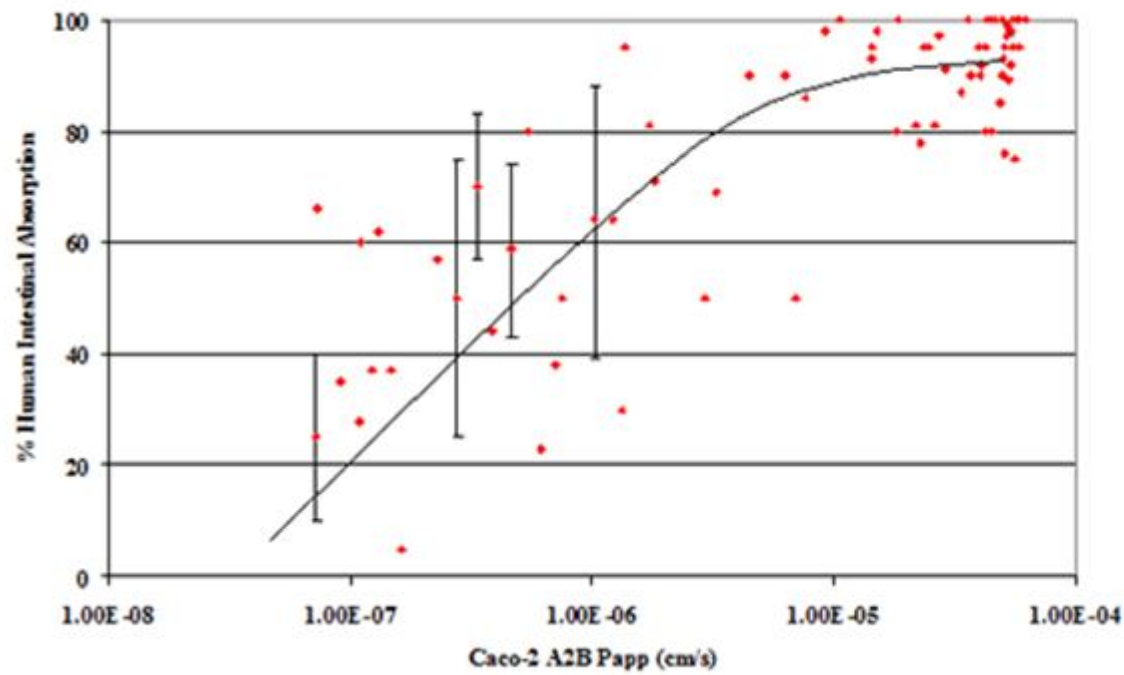


Figure 4. Relationship between Caco-2 permeability and % human intestinal absorption.

Zhao YH *et al.* (2001) *J Pharmaceut Sci* 90; 749-784

Valores de Papp

$< 1 \times 10^{-6}$ cm/s - Baixa Permeabilidade (0 – 20% de absorção)

$1 - 10 \times 10^{-6}$ cm/s - Perm. intermediária (20 – 70%)

$> 10 \times 10^{-6}$ cm/s - Alta Perm. (70 – 100%)

YEE, S. - In vitro Permeability Across Caco-2 Cells (Colonic) Can Predict In Vivo (Small Intestinal) Absorption in Man - Fact or Myth. Pharm. Res., v. 14, p. 763 – 766, 1.997.

Empregos potenciais para as células Caco-2

AVALIAÇÃO DE:

- *permeação de fármacos em desenvolvimento*
- *funções das células epiteliais do intestino*
- *estratégias de formulações (dendrimeros, nanoencapsulamento)*
- *efeito tóxico potencial de determinados compostos*
- *metabolismo de pré-sistêmico fármacos*
- *possíveis interações entre fármacos no processo de absorção*

Limitações ao empregos de células Caco-2

- *Variação do número de transportadores*
- *A baixa permeabilidade de compostos hidrofílicos com baixo peso molecular*
- *A presença de co-solventes (metanol, etanol, propilenoglicol e polietilenoglicol)*
- *A aderência física de fármacos de alta lipossolubilidade aos materiais do suporte de cultivo celular*
- *Tempo de crescimento das células Caco-2*
- *Variabilidade entre diferentes laboratórios levam à necessidade de padronização da técnica.*
- *Variabilidade dependente das condições de cultivo*

Necessidade de padronização da técnica

- ▣ **Condições de cultivo das células**
- ▣ **Tempo de cultivo**
- ▣ **Duração do estudo**
- ▣ **pH**
- ▣ **Substratos para adsorção do fármaco antes e após a permeação**



FDA – Guia Bioisencões - 2000

Descreve a necessidade da utilização de compostos com valores de Papp previamente determinadas para padronizar e validar a técnica

Drug	Permeability Class
Antipyrine	High (Potential IS candidate)
Caffeine	High
Carbamazepine	High
Fluvastatin	High
Ketoprofen	High
Metoprolol	High (Potential IS candidate)
Naproxen	High
Propranolol	High
Theophylline	High
Verapamil	High (Potential ES candidate)
Amoxicillin	Low
Atenolol	Low
Furosemide	Low
Hydrochlorthiazide	Low
Mannitol	Low (Potential IS candidate)
α -Methyldopa	Low
Polyethylene glycol (400)	Low
Polyethylene glycol (1000)	Low
Polyethylene glycol (4000)	Low (Zero permeability marker)
Ranitidine	Low

Células MDCK

MDCK é um modelo proposto por “Madin-Darby” a partir de células de rim canino

Quando cultivadas em membranas semipermeáveis se diferenciam em células epiteliais colunares, com junções semelhantes às células Caco-2

Não apresentam n° expressivo de transportadores (ideal para estudar transporte de fármacos por difusão passiva)

Comparação entre células Caco-2 e MDCK

Células	Espécie	Origem	Cultura	Limitações
Caco-2	Humana	Cólon	2-3 semanas	Ausência de muco e CYP 3A4. Concentração de solventes orgânicos < 1-2%.
MDCK	Canina	Rim	3-7 dias	
MDCK-MDR1	Canina	Rim com gene MDR1 humano transfectado	3-7 dias	

Outras linhagens celulares

Cell culture	Origin	Ref
<i>CaCo-2 cell line: Human adenocarcinoma cell line expressing P-gp</i>	<i>Human intestinal</i>	<i>Artursson, et al.^N</i>
<i>TC7: CaCo-2 subclone obtained from CaCo-2 isolation</i>	<i>Human intestinal</i>	<i>Rousset, et al.^O</i>
<i>HT29-MTX: Human intestinal cell line characterised by their ability to produce mucus</i>	<i>Human intestinal</i>	<i>Walter, et al.^P</i>
<i>LLC-PK1: Pig kidney epithelial cell line (parental cell line; P-gp practically absent)</i>	<i>Pig kidney</i>	<i>Mils, et al.^Q Perantoni, et al.^R Paul, et al.^S</i>
<i>LLC-GA5-COLI50 and LMDRI correspond to the parental LLC-PK1 transfected with human MDRI cDNA.</i>	<i>Pig kidney</i>	<i>Tanigawara, et al.^T</i>
<i>LMRP1: LLC-PK1 transfected with human MRP1 cDNA</i>	<i>Pig kidney</i>	<i>Van der Sandt, et al.^U</i>
<i>MDCK: Canine kidney cell line (P-gp practically absent) (Madin-Darby canine kidney)</i>	<i>Dog kidney</i>	<i>Irvine, et al.^V Braun, et al.^W</i>
<i>MDCK-MDRI: Obtained from the parental cell line transfected with human MDRI cDNA</i>	<i>Dog kidney</i>	<i>Soldner, et al.^X</i>
<i>MDCK-28: Human MRP2-transfected MDCK cells</i>	<i>Dog kidney</i>	
<i>Calu-3 cells: Human submucosal serous cell line</i>	<i>Human</i>	<i>Cowley, et al.^Y</i>
<i>LS180: Cell line derived from a primary human colon carcinoma</i>	<i>Human</i>	<i>Dudzisz Sled, et al.^Z</i>
<i>LS180-AD50: A Doxorubicin-selected LS180 subline expressing moderate levels of P-gp</i>	<i>Human</i>	<i>Bhat, et al.^a</i>

BIOISENÇÃO E SCB

- **CASOS DE MEDICAMENTOS QUE PODEM SER CONSIDERADOS PARA BIOISENÇÃO SEGUNDO A FDA/USA:**
- **QUE CONTÉM FÁRMACOS DA CLASSE I**
- **QUE APRESENTAM RÁPIDA DISSOLUÇÃO – MÍNIMO DE 85% DISSOLVIDOS EM 30 MIN EM 3 DIFERENTES MEIOS (pH 1,2 ; 4,5 e 6,8) USANDO A PÁ A 50 RPM OU A CESTA A 100 RPM A 37 °C – 900 ml**
- **QUE NÃO CONTENHAM EXCIPIENTES QUE POSSAM INFLUENCIAR A ABSORÇÃO DO FÁRMACO**
- **QUE NÃO CONTENHAM FÁRMACOS DE BAIXO IT**
- **QUE NÃO SEJAM PARA ABSORÇÃO NA CAVIDADE ORAL**

BIOISENÇÃO E SCB

- **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 PRODUTOS**

BIOISENÇÃO E SCB

REVISÃO DA OMS

- **NA ÚLTIMA DÉCADA, NOVOS TRABALHOS ENVOLVENDO O SCB FORAM DESENVOLVIDOS, LEVANDO A DISCUSSÕES SOBRE O CRITÉRIO ADOTADO PELA FDA PARA POSSÍVEIS BIOISENÇÕES (CONSIDERADO CONSERVADOR)**
- **A OMS PROMOVEU DISCUSSÕES, REVIU O CRITÉRIO E ESTÁ PROPONDO O SEGUINTE:**
- **DEFINIÇÃO DE ALTA SOLUBILIDADE – na avaliação da relação dose : solubilidade a WHO propõe o intervalo de pH de 1,2 a 6,8 (a 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** – a WHO propõe que sejam considerados altamente permeáveis os fármacos absorvidos em uma extensão de 85% ou mais
- **COM ESSA ABORDAGEM ALGUNS FÁRMACOS ANTERIORMENTE CLASSIFICADOS COMO DE CLASSE III PASSAM A SER DE CLASSE I, POR EXEMPLO:**
 - **paracetamol, AAS, alopurinol, lamivudina, prometazina**
- **O IMPACTO DESSA REVISÃO DA OMS É O FATO DE QUE MUITOS DOS MEDICAMENTOS DA LISTA DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS PASSAM A SER ELEGÍVEIS PARA BIOISENÇÕES**

EXTENSÕES PARA BIOISENÇÕES COM BASE NO SCB

- **NO ANEXO 7 A OMS ESTÁ PROPONDO UMA EXTENSÃO DO CRITÉRIO PARA BIOISENÇÕES INCUINDO:**
- **NOVO CRITÉRIO PARA CLASSIFICAÇÃO DE FÁRMACOS NA CLASSE I** – faixa de pH para a relação dose : solubilidade (1,2 a 6,8) e alta permeabilidade a partir de 85% de absorção
- **NOVOS REQUISITOS QUE PERMITEM QUE FÁRMACOS DA CLASSE III POSSAM SER ELEGÍVEIS** – aplicação de critérios mais restritos de dissolução
- **PRODUTOS COM FÁRMACOS DA CLASSE II QUE SÃO ÁCIDOS FRACOS PASSAM A SER ELEGÍVEIS** – com a relação dose : solubilidade de 250 ml a pH 6,8, dissolução rápida a pH 6,8 e dissolução comparável com o produto de referência nos pHs 1,2 e 4,5

BIOSENÇÕES COM BASE NO SCB SEGUNDO A FDA/USA

CLASSE I - AS AP
ELEGÍVEL

CLASSE II - BS AP
NÃO ELEGÍVEL

CLASSE III - AS BP
NÃO ELEGÍVEL

CLASSE IV - BS BP
NÃO ELEGÍVEL

BIOISENÇÕES COM BASE NO SCB SEGUNDO A OMS

CLASSE I - AS AP

ELEGÍVEL

CLASSE II - BS AP

ELEGÍVEL SE D:S É
250 ML OU MENOS EM
pH 6,8

85%
abs →

CLASSE III - AS BP

ELEGÍVEL SE A
DISSOLUÇÃO É
MUITO RÁPIDA

CLASSE IV - BS BP

NÃO ELEGÍVEL

CRITÉRIO ADICIONAL DA OMS PARA APLICAÇÃO DAS BIOISENÇÕES

- *Como o foco da OMS é a Lista de Medicamentos Essenciais (LME), ela cita no Anexo 8 que para esses medicamentos é imperativa uma análise risco/benefício pela ARN antes da tomada de decisão para a bioisenção*
- *Exemplo: amoxicilina (em alguns países é usada para tratamento de infecções leves ou moderadas; em outros para casos mais graves; o risco para o paciente é distinto, se a ARN tomar uma decisão equivocada em relação à BE)*

CRITÉRIO ADICIONAL DA OMS PARA APLICAÇÃO DAS BIOISENÇÕES

- **Segundo a OMS a elegibilidade depende de 4 fatores:**
 - (1) **SCB (revista pela OMS)**
 - (2) **Análise risco/benefício**
 - (3) **Dissolução**
 - - **dissolução muito rápida (maior que 85% em 15 min) em meio padrão a pH 1,2 ; 4,5 e 6,8 a 75 rpm (pá) ou 100 rpm (cesta) – aplicável a fármacos Classe III**
 - - **dissolução rápida (maior que 85% em 30 min) em meio padrão a pH 1,2 ; 4,5 e 6,8 a 75 rpm (pá) ou 100 rpm (cesta) para fármacos Classe I ou Classe II que são ácidos fracos e que cumprem o requisito da relação dose : solubilidade igual a 250 ml em pH 6,8**
 - (4) **Considerações sobre os excipientes**

CRITÉRIO ADICIONAL DA OMS PARA APLICAÇÃO DAS BIOISENÇÕES

- **CONSIDERAÇÕES SOBRE OS EXCIPIENTES:**
- *Segundo a OMS, a ARN deve dar atenção especial aos excipientes no caso dos medicamentos genéricos, uma vez que podem influenciar a solubilidade e a permeabilidade dos fármacos*
- *Sugere que a ARN pode se basear na experiência adquirida com a aprovação de medicamentos genéricos em seu país ou outros países*
- *Se o genérico usa excipientes que já foram utilizados e aprovados, em quantidades semelhantes, pode-se supor que não ocorram problemas em relação à BD. Caso contrário, a bioisenção será inaplicável*
- *Lista de excipientes – www.fda.gov/cder/iig/iigfaqWEB.htm*

CRITÉRIO ADICIONAL DA OMS PARA APLICAÇÃO DAS BIOISENÇÕES

- **A “INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL FEDERATION” (FIP) – www.fip.org também estabeleceu uma abordagem sistemática para a decisão da aplicação das bioisenções publicada no Journal of Pharmaceutical Sciences:**
- **www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/jhome/68503813**
- **São monografias com informações detalhadas sobre as considerações a serem feitas no caso de bioisenções**

TABELAS DA OMS - LME - SCB

- A OMS apresenta no anexo 8 três tabelas com dados sobre os medicamentos da 14^a LME (“WHO Model List of Essential Medicines”) de março de 2005, empregando os critérios revisados já citados
- Fontes dos dados:
- solubilidade e permeabilidade – dados da literatura (Martindale’s, The Merck Index, artigos científicos)
- as doses usadas para o cálculo da relação dose:solubilidade são aquelas estabelecidas na LME

TABELAS DA OMS - LME - SCB

- Quando não foi possível estabelecer claramente a classificação do fármaco por falta de dados, a OMS adotou a condição mais severa (crítica ou desafiadora). Por exemplo:
- Se a substância é altamente solúvel, mas não foram encontrados dados sobre a BD absoluta, adotou-se as condições de dissolução propostas para a Classe III
- No caso de combinações fixas (amoxicilina e ácido clavulínico, p. ex.), as condições de teste adotadas foram as da Classe III, apesar da amoxicilina ser da Classe I

TABELAS DA OMS - LME - SCB

- **ANÁLISE RISCO/BENEFÍCIO:**
- *Para minimizar os riscos de uma decisão regulatória incorreta ao adotar uma bioisenção para registro de um medicamento, em termos de saúde pública e de risco individual para o paciente, a ARN deve considerar a experiência clínica local considerando a indicação terapêutica, variações farmacocinéticas específicas (polimorfismo genético), etc.*
- **Nas tabelas da OMS os riscos conhecidos foram citados como RISCOS POTENCIAIS. A não citação de riscos para um medicamento da LME não significa que não existam riscos potenciais**

PROCEDIMENTOS (TESTES) PARA BIOISENÇÃO SEGUNDO A OMS

- **PARA FÁRMACOS DA CLASSE I (AS – AP):**
- **Para medicamentos de rápida dissolução (mais que 85% em 30 min – pH 1,2 ; 4,5 e 6,8 – pá a 75 rpm ou cesta a 100 rpm): os perfis de dissolução do candidato à bioisenção e do referência devem ser comparados usando o fator f_2 ou outro método válido**
- **Se a dissolução de mais de 85% ocorre em até 15 min o tratamento matemático para comparação (f_2) não é necessário**

PROCEDIMENTOS (TESTES) PARA BIOISENÇÃO SEGUNDO A OMS

- **PARA FÁRMACOS DA CLASSE III (AS – BP):**
- *A bioisenção só pode ser considerada se o produto teste e o referência apresentarem dissolução muito rápida (mais que 85% em 15 min – pH 1,2 ; 4,5 e 6,8 – pá a 75 rpm ou cesta a 100 rpm)*
- *Os riscos de uma decisão equivocada devem ser bem avaliados (fármacos com absorção em sítios específicos, indução ou competição no sítio de absorção, excipientes, riscos terapêuticos, etc.)*

PROCEDIMENTOS (TESTES) PARA BIOISENÇÃO SEGUNDO A OMS

- **PARA FÁRMACOS DA CLASSE II QUE SÃO ÁCIDOS FRACOS:** são altamente solúveis em pH 6,8, mas não em pH 1,2 ou 4,5 e são altamente permeáveis
- **A bioisenção só pode ser considerada se o produto teste apresentar rápida dissolução (mais que 85% em 30 min a pH 6,8 – pá a 75 rpm ou cesta a 100 rpm) e se apresentar perfil de dissolução semelhante (f2) ao do referência nos 3 pHs – 1,2 ; 4,5 e 6,8**
- **Para fármacos da Classe II com relação dose:solubilidade igual ou menor que 250 ml a pH 6,8, os excipientes devem ser rigorosamente avaliados (tipo e quantidade de tensoativos na formulação)**

Monografias Bioisencão FIP

COMMENTARY

Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System (BCS) Literature Data: Verapamil Hydrochloride, Propranolol Hydrochloride, and Atenolol

H. VOGELPOEL,^{1*} J. WELINK,^{2*} G.L. AMIDON,³ H.E. JUNGINGER,⁴ K.K. MIDHA,⁵ H. MÖLLER,⁶ M. OLLING,^{2*} V.P. SHAH,^{7*} D.M. BARENDs^{1*}

¹RIVM—National Institute for Public Health and the Environment, Center for Quality of Chemical-Pharmaceutical Products, P.O. Box 1, 3720 BA Bilthoven, The Netherlands

²Medicines Evaluation Board in the Netherlands, P.O. Box 16229, 2500 BE The Hague, The Netherlands

³College of Pharmacy, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan

⁴Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, Leiden University, Division of Pharmaceutical Technology, P.O. Box 9502, 2300 RA Leiden, The Netherlands

⁵University of Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan, Canada, S7N 5C9

⁶Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker, Carl-Manich-Strasse 20, 65760 Eschborn, Germany

⁷Center of Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration, Rockville, Maryland

Received 11 June 2003; revised 23 October 2003; accepted 1 January 2004

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI 10.1002/jps.20131

ABSTRACT: Literature data related to the Biopharmaceutics Classification System (BCS) are presented on verapamil hydrochloride, propranolol hydrochloride, and atenolol in the form of BCS-monographs. Data on the qualitative composition of immediate release (IR) tablets containing these active substances with a Marketing Authorization (MA) in the Netherlands (NL) are also provided; in view of these MA's the assumption was made that these tablets were bioequivalent to the innovator product. The development of a database with BCS-related data is announced by the International Pharmaceutical Federation (FIP). © 2004 Wiley-Liss, Inc. and the American Pharmacists Association J Pharm Sci 93:1945–1956, 2004

Keywords: BCS; biowaiver; verapamil; propranolol; atenolol

Bioisenção - ANVISA


Ministério da Saúde
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 2, DE 14 DE MARÇO DE 2013

Determina a publicação da "Lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB)" e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 5 de março de 2013, e

considerando as disposições contidas na Resolução RDC nº 37, de 03 de Agosto de 2011, que trata da isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, adota a seguinte Instrução Normativa e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovada a lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB), nos termos do art. 7º da Resolução - RDC 37 de 2011, que dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

Art. 2º Medicamentos genéricos, similares ou novos, orais de liberação imediata, contendo os seguintes fármacos, poderão ser candidatos à bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica:

I - ácido acetilsalicílico;

II - cloridrato de propranolol;

III - cloridrato de doxiciclina;

IV - dipirona;

V - estavudina;

VI - fluconazol;

VII - hemitartrato de rivastigmina

VIII - isoniazida;

IX - levofloxacino;

X - metoprolol;

XI - metronidazol;

XII - paracetamol;

XIII - sotalol, ou

XIV - temozolomida.

Bioisenção - ANVISA

O QUE RECOMENDAM OS GUIAS?

	FDA	OMS	EMEA	ANVISA
BIOISENÇÃO	Classe I	Classe I, II* e III**	Classe I e III**	Classe I***
ALTA SOLUBILIDADE	Maior dose solúvel em 250 mL pH 1-7.5, 37°C	Maior dose sol. em 250 mL pH 1-6.8, 37°C	Maior dose sol. em 250 mL pH 1-6.8, 37°C	Maior dose sol. em 250 mL pH 1-6.8, 37°C
ALTA PERMEABILIDADE	Absorção ≥ 90%	Absorção ≥ 85%	Absorção ≥ 85%	Absorção ≥ 85%
DETERM. PERMEAB.	BA, balanço de massas, perfusão intestinal em humanos/animais, permeação in vitro em tecidos humanos/animais, cultura de células	BA, balanço de massas, perfusão intestinal em humanos/animais, permeação in vitro em tecidos humanos/animais, cultura de células	BA, balanço de massas	BA, balanço de massas

* ÁCIDOS FRACOS ** DISSOLUÇÃO MUITO RÁPIDA *** A REQUERENTE DEVERÁ APRESENTAR ESTUDOS DE SOLUBILIDADE

Bioisenção - ANVISA

	FDA	OMS	EMEA	ANVISA
MEIOS DE DISSOLUÇÃO	pH 1.2, 4.5 e 6.8, 37°C	pH 1.2, 4.5 e 6.8, 37°C	pH 1.2, 4.5, 6.8 e pH de menor solubilidade da droga, 37°C	pH 1.2, 4.5 e 6.8, 37°C
SURFACTANTE	NA	NA	Não aceito	Não aceito
VOLUME DE MEIO	900mL	NA	≤900 mL	900 mL
APARATO E AGITAÇÃO	pá: 50 rpm / cesta: 100 rpm	pá: 75 rpm / cesta: 100 rpm	pá: 50 rpm / cesta: 100 rpm	pá: 50 rpm / cesta: 100 rpm
PERFIL DE DISSOLUÇÃO	dissolução rápida***	Classe I: dissolução rápida Classe II: dissolução rápida em pH 6.8 Classe III: dissolução muito rápida****	Classe I: dissolução rápida Classe III: dissolução muito rápida	dissolução rápida***

*** ≥85% DISSOLVIDO EM 30 MIN **** ≥85% DISSOLVIDO EM 15 MIN

Bioisenção - ANVISA

	FDA	OMS	EMEA	ANVISA
COMPROVAÇÃO DE SIMILARIDADE	f2>50 para dissolução rápida	f2>50 para dissolução rápida ou lenta	f2>50 para dissolução rápida ou outros testes	f1<15; f2>50
EXCIPIENTES	Conhecidos, condizentes com a função. Novos excipientes ou quantidades anormais, avaliar impacto na BD	Excipientes em outras formulações do mesmo ativo em quantidades similares. Excipientes diferentes ou quantidades não usuais poderão ser rejeitados	Classe I: Sugere quantidades similares dos mesmos excipientes. Classe III: devem ser os mesmos em quantidades similares. Os que afetam a BD devem ser quantitativa e qualitativamente iguais	Conhecidos, condizentes com a função. De preferência iguais ao referência. Para excipientes que afetam a BD, avaliar o impacto da quantidade utilizada
BAIXO IT	Não aceito	Aceito	Não aceito	Não aceito
ABS NA CAVIDADE ORAL	Não aceito	NA	Não aceito, oro-dispersíveis sim	Não aceito

Referências Bibliográficas

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.

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

www.uv.es/~mbermejo/DissolutionC

BRASIL. Leis, decretos, etc. Resolução RE nº 482, de 19 de março de 2002 *Diário Oficial da União*, Brasília, 20 de março de 2002. Seção 1. [A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o guia de correlação para estudos in vitro – in vivo (CIVIV)]. 2002.

CHILUKURI, D.M.; SUNKARA, G.; YOUNG, D. Pharmaceutical product development: *in vitro* – *in vivo* correlation. *Drugs na pharmaceutical sciences*, v.165. New York-USA, 1ed., pp.24, 207

EDDINGTON, N.D.; MARROUM, P.; UPPOOR, R.; HUSSAIN, A.; AUGSBURGER, L. Development and internal validation of an *in vitro* – *in vivo* correlation for a hydrophilic metoprolol tartrate extended release tablet formulation. *Pharm. Research*. n.3, v.15, p. 466-473, 1998.

NEGRIN, C.M.; DELGADO, A.; LLABRÉS, M.; ÉVORA, C. Methadone implants for methadone maintenance treatment. *In vitro* and *in vivo* animal studies. *J. Controlled Release*. v.95, p.412-421, 2004.

UPPOOR, V.R.S. Regulatory perspectives on *in vitro* (dissolution)/ *in vivo* (bioavailability) correlations. *J. Controlled Release*. n.702, p.127-132, 2001.

YASIR, M.; ASIF, M; AMMEDUZAFAR; CHAUHAN, I; SINGH, A.P. *In vitro- in vivo* correlation: a review. *Drug Intention Today*. n.2, v.6, p. 282-286, 2010.

ZHAO, L.; LI, Y.; FANG, L.; HE, Z.; LIU, X.; WANG, L.; XU, Y.; REN, C. Transdermal delivery of tolterodine by O-acymenthol: *in vitro-in vivo* correlation. *Int. J. Pharmaceutics*. v.374, p.73-81, 2009.

Questões:

- 1- Quais as principais aplicações do SCB?**
- 2- Quais os impactos em relação às políticas de saúde pública na consideração da Bioisenção?**
- 3- Cite as principais alterações propostas pela OMS em relação ao FDA para aceitação da Bioisenção.**