UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Implantação, evolução, aspectos técnicos e perspectivas da
regulamentação técnica de biodisponibilidade relativa e
bioequivalência de medicamentos genéricos e similares no Brasil

Márcia Martini Bueno

Dissertação para obtenção do
grau de Mestre

Orientadora:

Professora Dra. Sílvia Storpirtis

São Paulo

2005

MÁRCIA MARTINI BUENO

Implantação, evolução, aspectos técnicos e perspectivas da regulamentação
técnica de biodisponibilidade relativa e bioequivalência de medicamentos
genéricos e similares no Brasil

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profa. Dra. Sílvia Storpirtis
Orientadora/presidente

Profa. Dra. Valentina Porta
1º examinadora

Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo
2º examinador

São Paulo, _____ de _____

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

B928i Bueno, Márcia Martini
Implantação, evolução, aspectos técnicos e perspectivas
da regulamentação técnica de biodisponibilidade relativa e
bioequivalência de medicamentos genéricos e similares no
Brasil. / Márcia Martini Bueno. -- São Paulo, 2005.
193p.

Dissertação (mestrado)- Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
Orientador: Storpirtis, Sílvia

1. Bioequivalência : Farmacocinética 2. Biodisponibilidade
Farmacocinética 3. Biofarmacotécnica 4. Medicamento
genérico I. T. II. Storpirtis, Sílvia, orientador.

615.7F CDD

Aos meus amores
Wilsinho, Ian e Thales

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida, pelas oportunidades e energia.

À Profa. Dra. Sílvia Storpirtis pela orientação profissional e acadêmica, além da dedicação, confiança e amizade.

À Diretoria e Gerência Geral de Medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em especial: Dr. Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques, Dr. Dirceu Raposo de Mello, Dr. Davi Rumel e Dr. Paulo Morais SantaRosa pelo apoio e confiança no desenvolvimento desse trabalho.

Ao Dr. Geraldo Fenerich, Gerente de Medicamentos Genéricos, pelos ensinamentos e amizade.

Aos amigos da Unidade de Avaliação de Estudos de Bioequivalência, Angélica, Daniel, Edvaldo, Fabiano, Kyung, Isarita, Jéferson, Mônica, Paula, Paulo Rogério, Paulo Vinícius, Patrícia, Pedro, Regiane, Roberto e Solange pela compreensão, companheirismo, estímulo e colaboração para conclusão desse trabalho.

À Profa. Dra. Chang Chiann pela correção da etapa estatística, sugestões na qualificação e principalmente pela amizade, carinho e estímulo.

À Profa. Dra. Valentina Porta pelas importantes sugestões na qualificação.

Aos meus amigos e colegas da ANVISA que colaboraram com o fornecimento de dados, Izabella, Alessandra, Rodrigo, Marie, Marcelo Vogler, Max, Karen, Karla, Tatiana e Itapuan.

À Margareth Marques da United States Pharmacopeia pelos ensinamentos, disponibilidade e amizade.

À Dra. Vera Valente, Katherine e Luiza da Pró Genéricos pela presteza e gentileza no fornecimento de informações sobre o mercado de genéricos.

À minha amiga Denise pela dedicação com que realizou a revisão gramatical do texto.

Às bibliotecárias Leila e Maria Luiza pela colaboração na revisão das referências bibliográficas e elaboração da ficha catalográfica.

Ao meu marido Wilsinho e meus filhos Ian e Thales pelo estímulo, companheirismo e compreensão por tantos finais de semana, feriados e férias em que tivemos que abrir mão das delícias do nosso convívio familiar.

Aos meus pais Antonio e Aparecida pela educação, amor e carinho e por sempre me apoiarem e me auxiliarem na busca pelos meus sonhos.

À minha irmã Adriana pela amizade, apoio e ajuda nas revisões do texto e das referências bibliográficas.

Aos meus nonos João Batista *in memoriam* e Nérea pelo amor e apoio incondicionais.

À Dida minha querida assessora do lar que sem sua dedicação, carinho e trabalho eu não teria condições de concluir essa dissertação.

À Graça pelo apoio, amizade, estímulo e a todos amigos e familiares que compreenderam minha falta de tempo nos últimos meses e torceram por mim.

Aos funcionários da Faculdade de Ciências Farmacêuticas Bete, Celi, Elaine, Jorge e Susy pela dedicação.

SUMÁRIO

Lista de figuras	x
Lista de tabelas	xiii
Lista de abreviaturas e siglas	xviii
Resumo	xxi
Abstract	xxiv
I. Introdução	1
II. Objetivos	5
III. Revisão Bibliográfica	7
1. Vigilância Sanitária	8
2. Medicamentos Genéricos	14
2.1. Definição e histórico	14
2.2. No Canadá	15
2.3. Nos Estados Unidos	16
2.4. No Brasil	18
3. Medicamentos Similares	25
4. Bases Científicas da Intercambialidade	26
5. Biodisponibilidade	28
6. Biodisponibilidade relativa/bioequivalência	30
7. Equivalência Farmacêutica	33
8. Boas Práticas de Fabricação e Controle de Medicamentos	37
9. Biofarmacotécnica	40
9.1. Definição	40
9.2. Fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos	42
9.2.1. Vias de administração	42
9.2.2. Anatomia e fisiologia do sistema gastrointestinal	43

9.2.3. Características físico-químicas do fármaco	53
9.2.4. Fatores de formulação	61
10. Farmacocinética	66
10.1. Definição	66
10.2. Parâmetros farmacocinéticos	69
10.3. Parâmetros farmacocinéticos para avaliação da bioequivalência	76
11. Tipos de estudo de bioequivalência	83
11.1. Estudos Farmacocinéticos	83
11.1.1. Etapa clínica	85
11.1.2. Etapa analítica	98
11.1.3. Etapa estatística	103
11.2. Estudos Farmacodinâmicos	112
11.3. Estudos Clínicos	113
11.4. Estudos <i>in-vitro</i>	113
12. Sistema de Classificação Biofarmacêutica	119
IV. Material e métodos	129
1. Materiais	130
2. Métodos	130
V. Resultados e discussão	132
1. Análise da implantação e evolução da regulamentação técnica de medicamentos genéricos no Brasil	133
2. Formação e capacitação da equipe para avaliação de estudos de bioequivalência submetidos pelas indústrias farmacêuticas à ANVISA visando ao registro de medicamentos genéricos	150
3. Evolução da regulamentação técnica de registro de medicamentos similares	153

4.	Número de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência avaliados pela GEMEG/ANVISA, suas conclusões, razões da solicitação de complementação de informações (exigências) e de reprovações	158
5.	Medicamentos contendo fármacos Classe I do SBC que deram origem a estudos de biodisponibilidade relativa e bioequivalência visando ao registro de medicamentos genéricos e similares no Brasil	162
VI.	Conclusões	166
VII.	Perspectivas futuras	168
VIII.	Referências bibliográficas	171

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Evolução do Mercado de Genéricos no Brasil em Unidades (000)/mês no período de março de 2000 a março de 2004	24
Figura 2	Registro de medicamentos genéricos concedidos por país de origem no período de janeiro/2000 a dezembro/2004	24
Figura 3	Representação esquemática da relação entre os parâmetros da biodisponibilidade (C_{max} , T_{max} e AS o-t) e aqueles relacionados à eficácia clínica (CME = concentração mínima eficaz) e à segurança (CMT = concentração máxima tolerada), que definem a faixa terapêutica do medicamento (FT), determinada para o inovador na fase de ensaios clínicos (A). Na figura (B), representa-se o ensaio de bioequivalência entre o genérico (curva acima da curva do inovador, caso sua biodisponibilidade seja maior) e a curva abaixo (caso sua biodisponibilidade seja menor)	26
Figura 4	Porcentual e número de centros de equivalência farmacêutica habilitados pela REBLAS até setembro de 2004, segundo a natureza da empresa mantenedora	36
Figura 5	Relação entre as propriedades do fármaco com as possíveis respostas no organismo	42

Figura 6	Anatomia do sistema gastrointestinal	43
Figura 7	Solubilidade das bases fracas em função do pH	55
Figura 8	Solubilidade dos ácidos fracos em função do pH	56
Figura 9	Esquema da cinética de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação dos fármacos	67
Figura 10	Equações relacionadas ao “Clearance”	72
Figura 11	Cálculo da K_a e da $T_{1/2}$	74
Figura 12	Cálculo da K_e	74
Figura 13	Curva típica de concentrações plasmáticas após administração IV	78
Figura 14	Cálculo da ASC	78
Figura 15	Cálculo da ASC – Método dos trapezóides	79
Figura 16	Cálculo de $ASC_{0-\infty}$	80
Figura 17	Medidas fundamentais para determinação da bioequivalência média	104
Figura 18	A relação entre a permeabilidade humana e a fração da dose absorvida	121
Figura 19	Distribuição de centros de bioequivalência certificados pela ANVISA de acordo com a etapa de estudo	135

Figura 20	Esquematização do processo de registro de medicamentos na ANVISA	152
Figura 21	Registros de genéricos concedidos conforme exigência ou não de estudo de bioequivalência (Diário Oficial da União de 15/12/2004) – GEMEG/ANVISA	158
Figura 22	Principais razões de reprovação de estudos de bioequivalência (GEMEG/ANVISA)	161

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Mercado Mundial de Medicamentos Genéricos (% volume)	23
Tabela 2	Códigos de identificação da equivalência terapêutica segundo a FDA/USA	28
Tabela 3	Centros de equivalência farmacêutica cadastrados, avaliados, habilitados e desabilitados pela Reblas, até setembro de 2004	35
Tabela 4	Centros de equivalência farmacêutica efetivamente habilitados pela Reblas, no período de julho de 2001 a setembro de 2004, por unidade federada (UF)	35
Tabela 5	Centros de equivalência farmacêutica habilitados pela Reblas até setembro de 2004, segundo o tipo dos ensaios realizados	36
Tabela 6	Centros de equivalência farmacêutica habilitados pela Reblas até setembro de 2004, segundo a forma farmacêutica	37
Tabela 7	Funções do sistema gastrointestinal	44
Tabela 8	Transportadores e seus substratos	49

Tabela 9	Tipos de estudo para avaliação de biodisponibilidade relativa/bioequivalência	83
Tabela 10	Análise de variância (ANOVA) para um delineamento cruzado (2x2)	106
Tabela 11	Parâmetros físico-químicos e fisiológicos importantes para a dissolução de fármacos no trato gastrointestinal	115
Tabela 12	Classificação de fármacos de acordo com o SCB e fator limitante da absorção	123
Tabela 13	Descrição de solubilidade	124
Tabela 14	Métodos para determinação da permeabilidade de fármacos	126
Tabela 15	Principais características da primeira regulamentação técnica de medicamentos genéricos no Brasil	135
Tabela 16	Principais alterações da Resolução – RDC 391/99 – Regulamento técnico para registro de medicamentos genéricos que resultaram na Resolução – RDC 10/01	137
Tabela 17	Principais alterações da Resolução-RDC 10/01 – Regulamento técnico para registro de medicamentos genéricos que resultaram na Resolução – RDC 84/02	138
Tabela 18	Principais alterações da Resolução-RDC 84/02 – Regulamento técnico para registro de medicamentos genéricos que resultaram na Resolução – RDC 135/03	140

Tabela 19	Principais alterações da Resolução-RE477/02 – Guia para realização de alterações e inclusões pós-registro de medicamentos que resultaram na Resolução – RE 893/03	140
Tabela 20	Principais alterações da Resolução-RE479/02 – Guia para protocolo e relatório técnico de estudo de bioequivalência que resultaram na Resolução – RE 894/03	141
Tabela 21	Principais alterações da Resolução-RE478/02 – Guia para provas de bioequivalência de medicamentos genéricos que resultaram na Resolução RE 896/03	142
Tabela 22	Principais alterações da Resolução-RE481/02 – Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência que resultaram na Resolução 897/03	142
Tabela 23	Principais alterações da Resolução-RE484/02 – Guia para desenhos aplicáveis a estudos de bioequivalência que resultaram na Resolução – RE 898/03	143
Tabela 24	Principais alterações da Resolução-RE475/02 – Guia para validação de métodos analíticos resultaram na Resolução – RE 899/03 – Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos	144

Tabela 25	Principais alterações da Resolução – RE483/02 – Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI) que resultaram na Resolução – RE 901/03	145
Tabela 26	Alteração da Lei 6360/76 – Limita até 30.06.03 a permissão para apresentação de estudo de bioequivalência utilizando o medicamento de referência internacional	146
Tabela 27	Principais alterações das Resoluções-RE 900 e 901/03 – Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica /Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI) que resultaram na Resolução – RE 310/04	147
Tabela 28	Principais alterações da Resolução - RE896/03 – Guia para provas de biodisponibilidade relativa/ bioequivalência que resultaram na Resolução – RE 397/04	149
Tabela 29	Principais características da RDC 133/03	154
Tabela 30	Adequação do Mercado Brasileiro de Medicamentos Similares com relação à comprovação da equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa de acordo com a RDC 134/03	156

Tabela 31	Total de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência avaliados pela Unidade de Avaliação de Estudos de Bioequivalência para registro de medicamentos genéricos e similares no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004	159
Tabela 32	Resultado dos estudos avaliados pela Unidade de Avaliação de Estudos de Bioequivalência para registro de medicamentos genéricos e similares no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004	159
Tabela 33	Principais razões de exigências de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (GEMEG/ANVISA)	160
Tabela 34	Conclusões de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de formulações contendo fármacos classe 1 do SCB	163
Tabela 35	Estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de formulações contendo fármacos classe 1 que comprovaram ser bioinequivalentes	164

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABC	Família de proteínas transportadoras
AE	Autorização Especial
AFE	Autorização de Funcionamento de Empresa
ANOVA	Análise de variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ART.	Artigo
ASC	Área sob a curva
ATP	Adenosina trifosfato
BCS	“Biopharmaceutics classification system” - Sistema de classificação biofarmacêutica
BNDS	Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social
BPFs	Boas Práticas de Produção e Controle de Qualidade
CEME	Central de Medicamentos
CAMED	Câmara de Medicamentos
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFR	“Code of Federal Regulations”
CIBIO/GGIMP	Coordenação de Inspeção em Centros de Bioequivalência
CIVIV	Correlação <i>in vitro-in vivo</i>
CI	Clearance
C _{max}	Concentração máxima
CME	Concentração mínima eficaz
CMT	Concentração máxima tolerada
CONEP	Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
CPMP	“Committee for Proprietary Medicinal Products” – comitê da agência europeia de avaliação de medicamentos
CYP	Citocromo P450
CYP3A	Citocromo P4503A

CYP3A4	Citocromo P4503A4
DCB	Denominação Comum Brasileira
DICOP	Divisão de produtos cosméticos
DIMED	Divisão de medicamentos
DINAL	Divisão de alimentos
DIPAF	Divisão de portos aeroportos e fronteiras
DISAD	Divisão de saneantes e domissanitários
DU	Quantidade de fármaco excretado na urina
EMA	Agência europeia de avaliação de medicamentos
F	Biodisponibilidade
FDA	Agência Americana “Food and Drug Administration”
FFSLI	Formas farmacêuticas de liberação imediata
FFSO	Formas farmacêuticas sólidas
FFSOLI	Formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata
FT	Faixa terapêutica
GGLAS	Gerência Geral de Laboratórios de Saúde Pública
GGMED	Gerência Geral de Medicamentos
GGMEG	Gerência de Medicamentos Genéricos
GMP	“Good Manufacturing Practices” Boas Práticas de Fabricação
IC	Intervalo de confiança
ICH	“International Conference of Harmonization” Conferência Internacional de Harmonização
IDEC	Instituto de Defesa do Consumidor
IMS	“IMS Health” - empresa de estatística na área de marketing farmacêutico
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
LADMER	Liberação, absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do fármaco
MERCOSUL	Mercado Comum do Cone Sul

MS	Ministério da Saúde
OMC	Organização Mundial do Comércio
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPS	Organização Pan Americana da Saúde
PANDRH	“Panamerican Drug Regulatory Harmonization” – Rede Panamericana para a Harmonização da Regulamentação Farmacêutica
PEPT1	Transportador de membrana
PNIFF	Programa Nacional de Inspeção em Indústrias Farmacêuticas e Farmoquímicas
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resolução
REBLAS	Rede Brasileira de Laboratórios em Saúde
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RPM	Rotação por minuto
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
SNVS	Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Serviço de Vigilância Sanitária
Tmax	Tempo de absorção máxima
TRIPS	“Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights” - Aspectos de Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio
Vd	Volume de distribuição
UF	Unidade Federada
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
USP	“United States Pharmacopeia” – Farmacopéia Americana
WHO	“World Health Organization” – Organização Mundial da Saúde

RESUMO

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. 193p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo.

A Política de Saúde no Brasil, que inclui a Política Nacional de Medicamentos, a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a promulgação da Lei de Medicamentos Genéricos, bem como a publicação das Resoluções que estabelecem os critérios técnicos para seu registro, revolucionou o mercado farmacêutico brasileiro na última década, introduzindo vários conceitos como Equivalência Farmacêutica e Terapêutica, Biodisponibilidade e Bioequivalência. Tais conceitos constituem as bases científicas para a implantação dos medicamentos genéricos, aliados à certificação de Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade (BPFs). Após cinco anos, os medicamentos genéricos representam cerca de 10% do mercado farmacêutico brasileiro em unidades com redução mínima de 35% no preço do genérico em relação ao medicamento de referência, em função de que o fabricante não necessita investir em estudos clínicos para comprovação da eficácia e segurança, garantidas pela comprovação da equivalência terapêutica com o medicamento de referência. O mercado brasileiro de genéricos é muito atrativo, pois 86% dos fármacos registrados no país não são patenteados e mais de 50% da população brasileira não tem acesso a medicamentos por problemas econômicos. Por outro lado, 70% do mercado farmacêutico brasileiro é composto por medicamentos similares, que somente em 2003 passaram a ter regulamentação técnica específica para comprovação da eficácia e segurança. Dessa forma, apesar de vasta literatura existente, justifica-se a sistematização dos aspectos técnicos e científicos que fundamentam a regulamentação técnica de biodisponibilidade relativa e bioequivalência com aplicabilidade na

capacitação de recursos humanos em Biofarmacotécnica e na área regulatória no país. A análise da implantação e evolução das regulamentações técnicas, bem como, das conclusões dos estudos de bioequivalência e biodisponibilidade relativa avaliados pela ANVISA, torna-se ferramenta essencial para a compreensão dos aspectos regulatórios dos estudos de biodisponibilidade relativa e bioequivalência adotados. Considerando-se, ainda, a importância da racionalização de recursos e a necessidade de manutenção da qualidade dos medicamentos genéricos e similares no Brasil, com base na literatura científica mundial e no Banco de Dados da ANVISA, avaliou-se a viabilidade do emprego do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), proposta elaborada por Amidon et al. (1995), para isenção da necessidade de realização de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência para o registro e pós-registro de medicamentos no Brasil. Assim sendo, concluiu-se que: a implantação de medicamentos genéricos no Brasil significou grande avanço técnico-científico para as áreas regulatória, acadêmica e industrial; a implementação e o aprimoramento da regulamentação técnica para medicamentos genéricos ocorreu devido à sua revisão contínua e publicação de quatro novas versões no período de 2.000 a 2.004; a experiência adquirida foi a base para a elaboração da regulamentação para medicamentos similares; a reprovação de estudos de bioequivalência de fármacos da Classe I do SCB é um alerta para que um estudo aprofundado das causas e da aplicação desse sistema na isenção de estudos *in vivo* visando o registro de medicamentos no Brasil seja realizado.

Palavras-chaves: Biodisponibilidade. Bioequivalência. Biofarmacotécnica. Farmacocinética. Medicamentos Genéricos.

ABSTRACT

BUENO, M.M. THE IMPLEMENTATION, EVOLUTION, TECHNICAL ASPECTS AND PERSPECTIVES REGARDING TECHNICAL REGULATION OF RELATIVE BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE OF GENERIC AND SIMILAR MEDICINES IN BRAZIL. São Paulo, 2005. 193p. Master's Dissertation - Pharmaceutical Sciences Faculty - São Paulo University.

Health Policy in Brazil, which includes the National Policy on Medicines, the creation of the National Agency for Sanitary Vigilance (ANVISA), the promulgation of the Generic Medicines Law, as well as the publication of Resolutions establishing technical criteria for their registration, has revolutionized the Brazilian pharmaceutical market over the past decade introducing a number of concepts such as Pharmaceutical and Therapeutic Equivalence, Bioavailability and Bioequivalence. Such concepts have comprised the scientific basis for the implementation of generic medicines, in conjunction with the certification of Good Manufacturing and Quality Control Practices (BPFs). Five years on, generic medicines account for around 10% of the Brazilian pharmaceutical market in units, with a price cut in generics of at least 35% compared with the corresponding reference medicine, as a result of manufacturers not having to invest in clinical trials to prove efficacy and safety which are guaranteed by proof of therapeutic equivalence to the reference medicine. The Brazilian generics market is highly attractive since 86% of active principles registered in the country are not patented, and given that more than 50% of the Brazilian population does not have access to medicines for economic reasons. However, 70% of the Brazilian pharmaceutical market is made up of similar medicines, which only gained specific technical regulation for proof of efficacy and safety in 2003. Therefore, despite the vast body of literature available, a systematic approach for technical and scientific aspects underlying the technical regulation of relative bioavailability and bioequivalence is warranted, where this may also apply to both training of human resources in Biopharmaceutics and to the regulatory area in the country. Analysis of the

implementation and evolution of technical regulations, along with the conclusions of ANVISA-assessed bioequivalence and relative bioavailability trials, have become an essential tool in understanding the regulatory aspects of the studies on relative bioavailability and bioequivalence adopted. Furthermore, given the continuing importance of rationalizing resources and the need to maintain the quality of generic medicines and similars in Brazil, the viability of employing the Biopharmaceutical Classification System (SCB) proposed by Amidon *et al.* (1995) dispensing with the need to run relative bioavailability/bioequivalence studies for the registration and post-registration of medicines in Brazil, has been assessed based on world scientific literature and ANVISA's database. Thus it was concluded that the implementation of generic medicines in Brazil has represented a major technical and scientific step forward for the regulatory, academic and industrial areas. Moreover, the implementation and refining of the technical regulations for generic medicines has taken place as a result of ongoing review and publication of four new versions between 2000 and 2004. The experience gained has provided the foundation in devising technical regulations for similar medicines. Finally, the rejection of bioequivalence studies for medicines from Class 1 SCB may serve as a warning that more in-depth studies into the root causes, and the application of this system in the absence of *in-vivo* studies for registration of medicines in Brazil, should be undertaken.

Key-words: Bioavailability. Bioequivalence. Biopharmaceutics. Pharmacokinetics. Generic Medicines.

I – INTRODUÇÃO

Políticas de saúde como a publicação das diretrizes sobre a Política Nacional de Medicamentos, a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a promulgação da Lei de Medicamentos Genéricos, bem como a publicação das Resoluções que estabelecem os critérios técnicos para seu registro, revolucionaram o mercado farmacêutico brasileiro, introduzindo vários conceitos como equivalência farmacêutica e terapêutica, biodisponibilidade e bioequivalência. Tais conceitos constituem as bases científicas para a implantação dos medicamentos genéricos, aliados à certificação de Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFs), e são considerados um marco na legislação de medicamentos no Brasil (BRASIL, 1998; BRASIL, 1999a,b,c).

Após cerca de cinco anos de implantação, os medicamentos genéricos representam aproximadamente 10% do mercado farmacêutico brasileiro em unidades. A redução mínima do preço do genérico em relação ao medicamento de referência é de 35%, observando-se um maior impacto no tratamento de doenças crônicas. A redução de preço ocorre porque o fabricante de medicamentos genéricos não necessita investir nos estudos clínicos para comprovação da eficácia e segurança e em propaganda da marca do medicamento. A segurança e eficácia são garantidas pela comprovação da equivalência terapêutica. (PRÓ-GENÉRICOS, 2005; BRASIL, 2002n, 2003d).

A regulamentação técnica sobre o registro de medicamentos genéricos no Brasil foi baseada em legislações de países com ampla experiência na implementação e utilização de medicamentos genéricos, tais como Canadá, Estados Unidos e países da Comunidade Européia. Esses países são considerados como detentores de sistemas avançados de Vigilância Sanitária, cujos mercados farmacêuticos evoluíram nos últimos anos, contemplando as inovações e as alternativas genéricas.

O Brasil foi o primeiro país da América do Sul a implantar o registro de medicamentos genéricos tendo como pré-requisitos os testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência, e tem sido considerado como modelo para outros países da região.

A implantação de medicamentos genéricos em vários países suscitou amplas discussões sobre os critérios de bioequivalência. No Brasil e em outros países da América Latina esses temas têm sido discutidos recentemente, o que justifica a sistematização dos aspectos técnicos e científicos que fundamentam a equivalência terapêutica e que sejam úteis para a capacitação de recursos humanos nas áreas de farmacocinética, biofarmacotécnica, desenvolvimento analítico e assuntos regulatórios. Essa capacitação deve atingir todos os segmentos envolvidos, ou seja, as autoridades regulatórias, as indústrias farmacêuticas, os centros prestadores de serviço em equivalência farmacêutica e bioequivalência, entre outros.

Em 2003, com objetivo de adequar o mercado de medicamentos similares no Brasil às diretrizes da Política Nacional de Medicamentos e com base na experiência adquirida com os medicamentos genéricos foram publicadas regulamentações técnicas específicas para comprovação da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos similares tanto para novos registros como para adequação dos medicamentos similares já existentes no mercado. As exigências técnicas dessas resoluções envolvem a comprovação da equivalência farmacêutica, biodisponibilidade relativa, certificação de BPFs, entre outras. O prazo para atendimento dessas exigências, para os medicamentos similares já registrados, foi estabelecido com base nas características do fármaco, como: faixa e classe terapêutica.

A análise da implantação e evolução das regulamentações técnicas de medicamentos genéricos e similares que, no caso dos genéricos, sofreu quatro atualizações nos últimos 5 anos, bem como, das conclusões dos estudos de bioequivalência e biodisponibilidade relativa avaliados pela ANVISA, torna-se ferramenta essencial para o entendimento dos aspectos regulatórios dos estudos de biodisponibilidade relativa e bioequivalência adotados no Brasil.

Considerando-se, ainda, a importância da racionalização de recursos e a necessidade de manutenção da qualidade dos medicamentos genéricos e similares no Brasil, também torna-se fundamental aprofundar a discussão técnico-científica sobre a viabilidade do emprego do Sistema de

Classificação Biofarmacêutica (SCB), proposta elaborada por Amidon et al. (1995), que está sendo estudada pelas agências regulatórias dos Estados Unidos, Canadá e países da Comunidade Européia como uma possibilidade para isenção de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência para o registro e pós-registro de medicamentos em determinados casos (AMIDON et al, 1995; STORPIRTIS, 1999).

II – OBJETIVOS

Os objetivos da presente dissertação foram:

1. Sistematizar os aspectos técnicos, científicos e regulatórios da implantação e implementação dos estudos de biodisponibilidade relativa e bioequivalência no Brasil.
2. Avaliar a evolução dos processos de implantação e implementação da regulamentação técnica de medicamentos genéricos no Brasil, com ênfase nos estudos de bioequivalência;
3. Avaliar o processo de adequação às novas regulamentações técnicas de medicamentos similares no Brasil, com ênfase nos estudos de biodisponibilidade relativa;
4. Avaliar a viabilidade da utilização do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) na isenção de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência para registro de medicamentos genéricos e similares no Brasil.

III - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. Vigilância Sanitária

As atividades ligadas à vigilância sanitária no Brasil foram estruturadas nos séculos XVIII e XIX para evitar a propagação de doenças nos agrupamentos urbanos que estavam surgindo. A execução dessa atividade exclusiva do Estado, por meio da polícia sanitária, tinha como finalidade observar o exercício de certas atividades profissionais, coibir o charlatanismo, fiscalizar embarcações, cemitérios e áreas de comércio de alimentos (ROZENFELD, 2000).

No final do século XIX, houve uma reestruturação da vigilância sanitária impulsionada pelas descobertas nos campos da bacteriologia e terapêutica nos períodos que incluem a I e II Grandes Guerras. Após a II Guerra Mundial, com o crescimento econômico, os movimentos de reorientação administrativa ampliaram as atribuições da vigilância sanitária no mesmo ritmo em que a base produtiva do Brasil foi sendo construída, bem como conferiram destaque ao planejamento centralizado e à participação intensiva da administração pública no esforço desenvolvimentista (ROZENFELD, 2000).

A partir da década de oitenta, a crescente participação popular e de entidades representativas de diversos segmentos da sociedade no processo político moldaram a concepção vigente de vigilância sanitária, integrando, conforme preceito constitucional, o complexo de atividades concebidas para que o Estado cumpra o papel de guardião dos direitos do consumidor e provedor das condições de saúde da população (BRASIL, 2004b).

No Brasil, até 1988, o Ministério da Saúde definia a Vigilância Sanitária como “um conjunto de medidas que visam elaborar, controlar a aplicação e fiscalizar o cumprimento de normas e padrões de interesse sanitário relativo a portos, aeroportos e fronteiras, medicamentos, cosméticos, alimentos, saneantes e bens, respeitada a legislação pertinente, bem como o exercício profissional relacionado com a saúde”. Entretanto, a Lei 8080, de 19 de setembro de 1990, chamada Lei Orgânica da Saúde, organiza o Sistema Único de Saúde (SUS) e define a Vigilância Sanitária como “um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir, ou prevenir riscos

à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde”. A evolução de uma definição para outra se deu no processo social que resultou no movimento pela democratização da saúde. Segundo a Constituição Federal de 1988, a saúde é um direito de todos e um dever do Estado, incluindo-se nesse novo conceito, as ações de Vigilância Sanitária (ROZENFELD, 2000; BRASIL, 1988).

O exame das Constituições revelou que o conceito de saúde adotado pelos Estados os obriga a implementar políticas econômicas e sociais que visem à redução do risco de doenças e outros agravos e que proporcionem o acesso de todos igualmente – às ações e serviços destinados a promover, proteger e recuperar a saúde. Esse dever também foi declarado no pacto da União e já tornava os Estados responsáveis. Sua assunção expressa reforça, todavia, o vínculo para a prestação de contas que, em vários casos, implicou também a adoção de políticas ambientais com o mesmo fim ou o reconhecimento de que sem alimentação, moradia, saneamento básico, trabalho, educação, transporte, lazer e equilíbrio ambiental as pessoas não têm saúde. Além das diretrizes que devem orientar a organização do sistema sanitário nacional – válidas para a esfera estadual – verificou-se que a responsabilidade dos estados incluía observância de princípios como o direito à informação ou à gratuidade das ações e serviços de saúde (DALLARI, 1995).

Analisando-se o histórico dos medicamentos sob a ótica da vigilância sanitária, observa-se que, desde a antiguidade, o homem busca preservação da saúde, sendo que a utilização de medicamentos sempre foi uma forma de voltar ao estado de saúde. Descobertas arqueológicas demonstram que no século XVI a.C. o homem já preparava drogas e preocupava-se com o prazo de validade (ROZENFELD, 2000).

Após a segunda Guerra Mundial, houve um grande avanço da indústria farmacêutica mundial, e muitas indústrias se instalaram no Brasil. O Decreto 20397/46 regulamentou as atividades da indústria farmacêutica, dando maior ênfase ao controle dos produtos, especialmente ao controle da

produção, condicionando-se a instalação de laboratórios farmacêuticos ou a transferência de sede à existência, na localidade pretendida, de condições para o desenvolvimento técnico da indústria e possibilidades para sua fiscalização regular. Esse decreto também regulamentou a propriedade de marcas, aumentou as limitações para a fabricação e comercialização de especialidades farmacêuticas importadas e estabeleceu mais exigências em relação aos rótulos e bulas dos produtos farmacêuticos (Brasil, 1946; BRASIL, 2004a).

A reforma administrativa federal de 1967 redefiniu as ações do Ministério da Saúde, passando este a ser o responsável pela formulação e coordenação da Política Nacional de Saúde, controle de drogas, de medicamentos e alimentos e pela vigilância sanitária de portos, aeroportos e fronteiras (ROZENFELD, 2000).

Em 1971, foi criada a Central de Medicamentos (CEME), como um órgão da Presidência da República destinado a “promover e organizar o fornecimento, por preços acessíveis, de medicamentos de uso humano àqueles que, por suas condições econômicas, não puderem adquiri-los”. Entre suas competências e objetivos estavam: funcionar como órgão regulador da produção e distribuição de medicamentos dos laboratórios oficiais e manter os programas de fabricação e distribuição de produtos desses laboratórios e de compra de produtos à iniciativa privada, com o objetivo de ampliar e aperfeiçoar, em todo o território nacional, a assistência farmacêutica, “em condições adequadas à capacidade aquisitiva dos beneficiários” (PINHEIRO, 2004).

Os objetivos, competências, estrutura e financiamento desse órgão, no entanto, foram sendo alterados ao longo do tempo, passando a incluir a supervisão da aquisição e do suprimento de medicamentos para todos os órgãos federais; o incentivo a atividades de pesquisa; a organização e coordenação da produção de medicamentos dos laboratórios oficiais; o estímulo à produção de medicamentos de baixo custo, pela indústria farmacêutica privada; a promoção e o aprimoramento do controle de qualidade; o suprimento de vacinas e medicamentos destinados à

assistência e ao controle das doenças de maior significação socio sanitária; a organização e atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e a promoção do aprimoramento técnico e da pesquisa – inclusive, com destaque, – a farmacoclinica, o que demonstra uma intenção de conferir à CEME um poder de intervenção mais efetivo no sistema de saúde e, ao mesmo tempo, influir no sistema produtor nacional de medicamentos (BRASIL, 1973; PINHEIRO, 2004).

Entretanto, em junho de 1997, a CEME foi desativada e suas competências, planos, programas e projetos foram transferidos para outros órgãos do Ministério da Saúde e os saldos das dotações orçamentárias, para o Fundo Nacional de Saúde (BRASIL, 1997). A extinção da CEME insere-se no contexto de uma política de redução do papel do Estado, que ocasionou, em primeiro lugar, a aceleração do processo de fragilidade dos laboratórios oficiais, que passaram a não contar mais com investimentos. Em consequência disso, a partir de 2000, quando se desejou retomar seu papel, encontrou-se a rede composta de laboratórios descapitalizados, endividados, inadimplentes, com problemas de estrutura e de gestão, e com recursos humanos insuficientes, mal remunerados e desmotivados. Seu potencial de atuar como um instrumento regulador de preços no mercado nacional foi praticamente reduzido a zero (BRASIL, 1997; PINHEIRO, 2004).

Em 1973, foi publicada a Lei 5991, atualmente em vigor, que trata do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, aparelhos, instrumentos, produtos destinados à correção estética e outros, consolidando disposições já existentes e introduzindo outras.

Em 1976, foi publicada a Lei 6360, chamada de Lei da Vigilância Sanitária, também em vigor. Essa Lei estabelece normas de vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, os fármacos, os insumos farmacêuticos, correlatos, cosméticos, produtos de higiene e perfumes, saneantes domissanitários, os estabelecimentos produtores, os meios de transporte e propaganda (BRASIL, 1973; BRASIL, 1976).

O Decreto 79.056/76 estabeleceu uma nova estrutura para o Ministério da Saúde e instituiu a Secretaria Nacional de Vigilância

Sanitária (SNVS) com o objetivo de coordenar as ações relacionadas a alimentos, medicamentos, domissanitários, cosméticos e portos, aeroportos e fronteiras (DINAL, DIMED, DISAD, DICOP e DIPAF, respectivamente) (ROZENFELD, 2000).

A Constituição Federal de 1988, no art. 6º, estabeleceu a saúde como um direito social e individual e nos artigos 196 a 200 a definiu como “direito de todos e dever do Estado, garantidos mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação”. Além disso, organiza o Sistema Único de Saúde (SUS) e define objetivos, diretrizes e políticas (BRASIL, 1988).

A Lei 8080/90 definiu a organização do SUS, distribuiu as competências entre os entes federativos, enquanto a Lei 8142, de 28 de dezembro de 1990, regulamentou a diretriz de participação da comunidade no SUS. Destacam-se, entre os mecanismos de participação da comunidade atualmente existentes no SUS, as Conferências de Saúde e os Conselhos de Saúde.

Em paralelo aos avanços constitucionais na área da saúde, a Vigilância Sanitária, no início da década de noventa, foi marcada por retrocessos significativos com a implementação do Projeto Inovar, que tinha como grande objetivo responder rapidamente aos petições dos agentes regulados, reformulando assim todo o sistema de registro, priorizando a análise documental simplificada e não a avaliação técnico-científica. Esse fato impactou negativamente na qualidade dos produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária (ROZENFELD, 2000).

A criação do Mercado Comum do Cone Sul (MERCOSUL) exigiu a harmonização das legislações sanitárias, criação dos guias de boas práticas de fabricação e os roteiros de inspeção de indústrias de medicamentos, saneantes e cosméticos. Criou-se o Programa Nacional de Inspeção em Indústrias Farmacêuticas e Farmoquímicas, PNIF (ROZENFELD, 2000; BRASIL, 2004a).

Entre 1997 e 1998, foram quase 200 notificações de fraude, destacando-se os casos do Microvlar, que teve distribuído no mercado um lote teste e o da comercialização de um lote placebo do Androcur. Foi publicada, como medida emergencial para coibir falsificações, Portaria 820/98 que exige o lacre para vedar a abertura do medicamento e a “raspadinha” localizada na lateral da embalagem que, quando raspada com metal, mostra a logomarca do fabricante (BRASIL, 2004b).

Em 1998, a Portaria 3916 do Ministério da Saúde estabeleceu a Política Nacional de Medicamentos. Foi aprovada pela Comissão Intergestores e pelo Conselho Nacional de Saúde tendo como objetivo: “garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade destes produtos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais”. Para tanto suas principais diretrizes foram: o estabelecimento da relação de medicamentos essenciais, a reorientação da assistência farmacêutica, o estímulo à produção de medicamentos e a regulamentação sanitária (BRASIL, 1998).

A Política Nacional de Medicamentos, como parte essencial da Política Nacional de Saúde, constitui um dos elementos fundamentais para efetiva implementação de ações capazes de promover a melhoria das condições de assistência farmacêutica à saúde da população. A Lei 8080/90, em seu artigo 6º, estabelece como campo de atuação do SUS a formulação da política de medicamentos de interesse para saúde (BRASIL, 1990).

O Sistema Nacional de Vigilância Sanitária compreende o conjunto de ações definidas pelo § 1º do art. 6º e pelos arts. 15 a 18 da Lei 8.080, de 19 de setembro de 1990, executado por instituições da Administração Pública direta e indireta da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios, que exerçam atividades de regulação, normatização, controle e fiscalização na área de vigilância sanitária (BRASIL, 1990).

Paralelamente, ocorreu uma considerável reorganização administrativa no setor saúde, sendo que a Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária foi extinta, havendo a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 1999 (ROZENFELD, 2000).

A Lei 9782, de 26 de janeiro de 1999, definiu o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e criou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), uma autarquia especial caracterizada pela independência administrativa, estabilidade de seus dirigentes e autonomia financeira. Por definição, sua finalidade institucional é “promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à Vigilância Sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a elas relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e fronteiras” (BRASIL, 1999a).

2. Medicamentos genéricos

2.1. Definição e histórico

A palavra genérico é derivada da palavra latina “genus” que significa pertencer a uma “classe geral”.

No contexto farmacêutico, a denominação genérica refere-se ao nome químico do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo. Essa denominação, quando aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), é chamada de Denominação Comum Brasileira (DCB), quando recomendada pela organização Mundial da Saúde, é chamada de Denominação Comum Internacional (DCI) (BRASIL, 1999b).

Medicamento genérico é definido como um medicamento similar (que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem e excipientes) 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 (BRASIL, 1999b).

O medicamento de referência ou produto inovador deve ser registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no país, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro (BRASIL, 1999b).

Essencialmente similar é uma outra terminologia utilizada na Europa para definir medicamento genérico. Um medicamento é considerado essencialmente similar ao medicamento de referência se possuir o mesmo princípio ativo, na mesma composição qualitativa e quantitativa, com a mesma forma farmacêutica e ser bioequivalente com o medicamento de referência. Para formas farmacêuticas de liberação imediata, alternativas farmacêuticas (cápsula e comprimido) podem ser definidas como essencialmente similares (EMEA, 2002).

Os medicamentos genéricos surgiram inicialmente nos países onde existiam leis de patentes para medicamentos. Nestes países, como por exemplo: Inglaterra, Estados Unidos e Alemanha, os genéricos representam mais de 40% do mercado de medicamentos. Na América Latina, esse processo é mais recente devido a maior parte dos países não incluírem patentes de medicamentos em suas legislações até 1994, quando foi aprovado o acordo TRIPS na Organização Mundial do Comércio (OMC). Nesses países, o fato mais comum foi o aumento do número de registros por similaridade sem a comprovação da equivalência terapêutica (OPAS, 2003).

Na América Latina, somente o Brasil possui uma política de medicamentos genéricos. Argentina e México possuem legislação que exige a comprovação da bioequivalência, mas não vinculada à política de genéricos (OPAS, 2003).

2.2. No Canadá

Em 1969, uma legislação de licença compulsória facilitava a entrada de medicamentos genéricos no Canadá. Em 1970, o Departamento Federal de Saúde do Canadá iniciou a utilização de estudos de bioequivalência

como parte do processo de registro de medicamentos para permitir a comercialização de medicamentos genéricos.

O programa canadense foi examinado pela Agência Americana “Food and Drug Administration” (FDA), que foi a primeira agência a regulamentar os estudos de bioequivalência publicados no “Federal Register”, em 1977, nos Estados Unidos (biodisponibilidade para registro de produtos novos e bioequivalência para registro de medicamentos genéricos) (JACKSON, 1994).

Atualmente, após mais de 30 anos da introdução de medicamentos genéricos no mercado canadense, cerca de 40% das prescrições médicas são de medicamentos genéricos, a um custo aproximado 30% inferior ao do medicamento de referência (LEXCHIM, 2004).

2.3. Nos Estados Unidos

A regulamentação de medicamentos e alimentos começou nos Estados Unidos em 1906 quando o presidente Theodore Roosevelt assinou o “The Pure Food and Drug Act” que também criou a “US Food and Drug Administration”, FDA (HOLOVAC, 2003).

Os testes de segurança para registro de medicamentos passaram a ser exigidos após a detecção dos problemas causados pelo elixir de sulfanilamida em 1937. A sulfanilamida era comumente prescrita como antibacteriano, e com objetivo de tornar seu gosto mais palatável, foi utilizado dietileno glicol como veículo. Como resultado, mais de 100 pessoas morreram, incluindo crianças. No ano seguinte, o congresso americano assinou o “The Federal Food, Drug and Cosmetic Act”, estabelecendo que novos medicamentos, para serem registrados, deveriam comprovar sua segurança. Os produtos que já estavam no mercado permaneceriam e seriam denominados de “grandfather drugs” (HOLOVAC, 2003).

A necessidade de comprovação da eficácia somente foi regulamentada em 1962, sendo que um dos fatores a impulsionar essa regulamentação foi o fármaco talidomida, que era registrado em muitos países com indicação para insônia. Nos Estados Unidos, apesar das fortes

pressões para obtenção de registro, o mesmo nunca foi concedido por suspeitas de ser teratogênico (HOLOVAC, 2003).

Nos anos sessenta, a FDA permitia o registro de medicamentos similares aos inovadores registrados entre 1938 e 1962, enquanto os inovadores registrados, nesse período, estavam sendo obrigados a comprovar a eficácia¹.

Em 1970, a FDA proibiu a comercialização de medicamentos similares que não apresentassem dados de formulação e produção, e que o inovador não tivesse eficácia comprovada¹.

Durante a década de 70, a FDA foi fortemente questionada pelas empresas produtoras de medicamentos inovadores sobre a eficácia e segurança dos medicamentos similares, sendo aprovada em 1977 a primeira regulamentação técnica para realização de estudos de biodisponibilidade e bioequivalência. Os produtos inovadores deveriam comprovar a biodisponibilidade e os genéricos comprovariam a bioequivalência com inovadores que tivessem comprovada sua eficácia¹.

Em 1984, a assinatura do “Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act”, conhecido como “Waxman-Hatch Amendments”, impulsionou a expansão do mercado de medicamentos genéricos nos Estados Unidos, uma vez que possibilitou a existência de genéricos de todos os inovadores do mercado, após o vencimento do período de exclusividade de comercialização e com eficácia comprovada. Esse ato determinou também um período de 180 dias de exclusividade ao primeiro genérico registrado. Ao mesmo tempo incentivou o investimento em novos fármacos à medida que garantia um período de exclusividade de comercialização ao inovador, que poderia ou não coincidir com o período de proteção patentária¹ (CHOW, LIU, 2000).

A década de oitenta foi marcada por discussões técnicas relacionadas aos estudos de bioequivalência, tais como: desenho do estudo, seqüência,

¹ WILLIAMS, R.L. The evolution of bioequivalence proof requirements. In: **WORKSHOP: perspectivas para o fortalecimento dos mercados de medicamentos similares e genéricos em países em desenvolvimento**, Brasília, ANVISA, OPAS, 2003.

“outliers”, parâmetros e população. No início da década de noventa, a FDA publicou uma resolução sobre genéricos “Current 1090”¹.

No final dos anos noventa, a FDA publicou o primeiro guia “Guidance for Industry” com orientações para realização de estudos de biodisponibilidade e bioequivalência. O guia, atualmente em vigor, foi publicado em 2003 e resulta de constantes discussões e evoluções na área de bioequivalência¹(FDA, 2003b).

2.4. No Brasil

A obrigatoriedade da utilização da denominação genérica do princípio ativo nas embalagens de medicamentos, segundo a DCB – Denominação Comum Brasileira, além da marca comercial (nome fantasia ou marca registrada) existe no Brasil desde 1983 (STORPIRTIS et al., 1999; VERNENGO, 1993).

Em 05 de abril de 1993, a publicação do Decreto 793/93 estabeleceu a obrigatoriedade da utilização da denominação genérica na embalagem do medicamento empregando letras com tamanho três vezes superior às utilizadas para a marca comercial. Esse decreto tinha como objetivo central o estímulo à competição no mercado de medicamentos, com conseqüente redução de preços. No entanto, alguns pontos eram bastante polêmicos, tais como: a “intercambialidade” entre os “genéricos” e os produtos de nome/marca, sem exigir a comprovação da equivalência terapêutica, a autorização das farmácias a fracionar medicamentos, desde que garantida a qualidade e a eficácia terapêutica originais dos produtos; e autorizava técnicos de farmácia a assumirem a responsabilidade técnica de estabelecimentos de dispensação de medicamentos (artigo revogado pelo Decreto 3181, de 23 de setembro de 1999) (BRASIL, 1993).

Em 14 de maio de 1996, foi promulgada a Lei 9279 que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, colocando o Brasil na rota internacional para lançamentos de inovações farmacêuticas, uma vez que desde 1976 não havia proteção patentária para medicamentos no país, o que permitia o registro de medicamentos apenas por similaridade. Criou-se,

assim, um ambiente favorável para o desenvolvimento de uma política de medicamentos genéricos, baseada em critérios internacionalmente aceitos (BRASIL,1996).

A política de medicamentos genéricos faz parte das diretrizes e prioridades da Política Nacional de Medicamentos, sendo que o registro e uso desses medicamentos deveriam ser progressivamente levados a efeito, respaldados pelos seguintes itens: (i) estabelecimento dos requisitos nacionais para a demonstração de equivalência terapêutica, principalmente em relação à biodisponibilidade; (ii) levantamento e utilização da infraestrutura e da capacidade do país para a realização de estudos de bioequivalência disponível na rede de laboratórios; (iii) identificação de mecanismos de incentivo à produção de medicamentos genéricos; (iv) estabelecimento de regulamentação referente à comercialização, prescrição e dispensação de medicamentos genéricos em todo o Território Nacional (BRASIL, 1998).

Em 10 de fevereiro de 1999, a Lei 9787 alterou a Lei 6360/76 sobre vigilância sanitária, estabeleceu o medicamento genérico e dispôs sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos. Estabeleceu noventa dias para que a ANVISA regulamentasse os seguintes itens: (i) os critérios e condições para o registro e o controle de qualidade dos medicamentos genéricos; (ii) os critérios para as provas de biodisponibilidade de produtos farmacêuticos em geral; (iii) os critérios para a aferição da equivalência terapêutica, mediante as provas de bioequivalência de medicamentos genéricos, para a caracterização de sua intercambialidade; (iv) os critérios para a dispensação de medicamentos genéricos nos serviços farmacêuticos governamentais e privados, respeitada a decisão expressa de não intercambialidade do profissional prescritor.

Os artigos 3º a 5º da referida Lei estimulam a prescrição e aquisição de medicamentos genéricos, no âmbito do SUS, a promoção pelo poder federal de medidas especiais relacionadas com o registro, a fabricação, o regime econômico-fiscal, a distribuição e a dispensação desses medicamentos, bem como a promoção de mecanismos que assegurem

ampla comunicação, informação e educação sobre os mesmos, além da promoção de programas de apoio ao desenvolvimento técnico-científico aplicado à melhoria da qualidade dos medicamentos (BRASIL, 1999b).

Seguindo o disposto na Lei 9787/99, a ANVISA, por meio de uma Portaria, formou um grupo técnico de especialistas brasileiros nas áreas de controle de qualidade, farmacologia e farmacotécnica com objetivo de elaborar a regulamentação técnica para registro de medicamentos genéricos no Brasil, sendo sua versão final avaliada por um consultor da Universidade do Texas, especialista em bioequivalência de medicamentos.

Dessa forma, em 9 de agosto de 1999, foi publicada a Resolução RDC 391, que estabelecia o regulamento técnico para registro de medicamentos genéricos no Brasil, trazendo seis anexos em formato de Guias Técnicos, a saber:

1. GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE
2. GUIA PARA PROTOCOLO E RELATÓRIO TÉCNICO DE ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE OU DE BIOEQUIVALÊNCIA
3. GUIA PARA VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS
4. GUIA PARA MODELO DE RELATÓRIO DE ESTUDO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA
5. GUIA PARA ISENÇÃO DE ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA
6. PRIMEIRA LISTA DE MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA

Com o objetivo de concentrar ações para otimização da implementação da política de medicamentos genéricos, em atendimento ao artigo 4º da Lei 9787, de 10 de fevereiro de 1999, e a uma das prioridades (item 4.3.2) da Política Nacional de Medicamentos, criou-se, em setembro de 2000, a Gerência Geral de Medicamentos Genéricos (GGMEG), co-responsável pela implementação de várias ações, a saber:

1. Extinção do similar sem marca, ou similar com denominação genérica. Com a implementação dos genéricos, muitas indústrias produtoras de medicamentos similares incentivaram balconistas a confundir a população, dispensando similares de denominação genérica ao invés de medicamentos genéricos, mesmo estes sendo

identificados na embalagem como medicamentos genéricos de acordo com a Lei 9787/99.

2. Criação da tarja amarela com a letra G em azul e o termo “Medicamento Genérico” nas embalagens de genéricos (RDC 47, de 28 /3/01).
3. Campanha na televisão para a população sobre a existência de genéricos de várias classes terapêuticas, nas farmácias e drogarias, outdoors com a divulgação da nova embalagem e distribuição de cartilhas educativas na rede pública de saúde.
4. Informação à classe médica buscando seu engajamento com a prescrição do medicamento pelo nome do genérico.
5. Criação do programa nacional de monitoramento dos medicamentos genéricos coordenado pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS.
6. Criação de linha de financiamento especial para empresas de genéricos pelo Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social – BNDES.
7. Publicação do Decreto 3.675 de 28.11.00 (republicado com nova redação como Decreto 3.841 de 11.05.01). Tal decreto estabeleceu condições especiais de registro de medicamentos já registrados como genéricos nos Estados Unidos, no Canadá e em alguns países da Europa com legislação semelhante à brasileira. Esse registro tinha validade de um ano e, durante esse período, deveria a empresa apresentar o estudo de bioequivalência de acordo com a legislação brasileira. Como forma de garantir a disponibilidade dos medicamentos no mercado, em um prazo máximo de 45 dias úteis, o decreto de concessão de registro especial definiu regras para as empresas importadoras comprovarem, na ANVISA, a distribuição de seus produtos ao comércio. Após oito meses da concessão desse

registro, o laboratório deveria comprovar que foram tomadas providências necessárias para a internalização da produção (MENDA, 2002; BRASIL, 2000a; BRASIL, 2001a,d).

A ANVISA também estimulou e financiou a criação de Centros de Equivalência Farmacêutica e de Bioequivalência no país.

Os centros de Equivalência Farmacêutica passaram a ser habilitados pela Gerência Geral de Laboratórios em Saúde (GGLAS) que coordena a Rede Brasileira de Laboratórios em Saúde (REBLAS). A habilitação dos centros de bioequivalência ficou sob responsabilidade da Gerência Geral de Inspeção de Medicamentos que criou, em junho de 2001, uma coordenação específica para essa função, a Coordenação de Inspeção de Centros de Bioequivalência (CIBIO/GGIMP), ligada à Gerência Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos (BRASIL, 2000, 2002a e 2003a).

A criação pela ANVISA da Câmara de Medicamentos (CAMED), em 2000, possibilitou a Implementação de uma política ativa sobre o preço de medicamentos genéricos, garantindo uma redução mínima 35% em relação ao preço do medicamento de referência (BRASIL, 2002n).

Após cinco anos de implantação, os medicamentos genéricos representam aproximadamente 10% do mercado farmacêutico brasileiro em unidades comercializadas, como demonstrado na Figura 1. Comparando-se com dados de outros países que introduziram a política de medicamentos genéricos com comprovação da equivalência terapêutica (ET), há mais de cinco anos, conforme Tabela 1, observa-se que o ritmo de crescimento brasileiro está acima da porcentagem de vendas de outros países como França, Espanha e Itália.

Esse fato pode ser atribuído a diversos fatores, tais como: as ações políticas para implementação associadas a uma constante evolução da regulamentação em sintonia com critérios técnicos e científicos internacionalmente aceitos e aos investimentos das indústrias farmacêuticas, especialmente as nacionais, que acreditaram na política de genéricos e investiram em desenvolvimento e tecnologia para produção de

medicamentos com segurança, eficácia e qualidade garantidas. A Figura 2 demonstra a grande representatividade das indústrias farmacêuticas nacionais que atuam no mercado de medicamentos genéricos.

Outro ponto a ser destacado é o potencial do mercado farmacêutico brasileiro, uma vez que 86% dos fármacos registrados no país não estão sob proteção patentária e que mais de 50% da população não tem acesso a medicamentos por problemas econômicos, isso faz com que o Brasil seja um mercado promissor e em franco desenvolvimento (PRÓ GENÉRICOS, 2005).

Tabela 1 – Mercado Mundial de Medicamentos Genéricos (% volume)

País	Participação do Mercado (% volume)
Estados Unidos	36
Canadá	30
Japão	2
Inglaterra	33
Alemanha	29
França	9
Espanha	7
Itália	4

IMS Health - 2004 (PRÓ GENÉRICOS)

Evolução do Mercado de Genéricos no Brasil

Em Unidades(000) – Mensal

12/2004 = 9,86% do mercado unitário

Figura 1 - Evolução do Mercado de Genéricos no Brasil em Unidades (000)/mês no período de março de 2000 a dezembro de 2004 – IMS-Health

Figura 2 - Registro de medicamentos genéricos concedidos por país de origem no período de janeiro/2000 a dezembro/2004 – GEMEG/ANVISA

3. Medicamentos similares

A denominação de medicamentos similares foi introduzida no mercado brasileiro em 1976, com a publicação da Lei 6360/76, chamada Lei da Vigilância Sanitária, que assegurou o direito de registro por similaridade a outros medicamentos já registrados, desde que atendidas as exigências estabelecidas na mesma Lei (Brasil, 1976).

A lei 9787, de 10 de fevereiro de 1999, além de estabelecer o medicamento genérico, alterou a Lei 6360/76 incluindo entre outras definições a do medicamento similar “aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca” (BRASIL, 1999b).

Após a introdução do medicamento genérico e das ações para sua consolidação, a manutenção das regras para o registro de medicamentos similares passou a ser questionada. Não era possível admitir a existência de classes diferentes de medicamentos, uma que seguia normas rígidas de qualidade, eficácia e segurança e outra seguindo um sistema de registro cartorial. Sendo assim, com o objetivo de adequar o mercado de medicamentos brasileiro e seguir as diretrizes da Política Nacional de Medicamentos, em 29 de maio de 2003, foram publicadas resoluções que estabeleciam novos critérios para registro de medicamentos similares (RDC 133/03), com base na comprovação da equivalência farmacêutica e da biodisponibilidade relativa e critérios para adequação dos medicamentos similares, já registrados, aos novos padrões de qualidade, segurança e eficácia (BRASIL, 2003b,c).

4. Bases científicas da intercambialidade

A intercambialidade entre o medicamento genérico e de referência baseia-se na equivalência terapêutica entre ambos. Dois medicamentos são considerados terapeuticamente equivalentes se eles são farmacologicamente equivalentes e, após administração na mesma dose molar, seus efeitos em relação à eficácia e segurança são essencialmente os mesmos, o que se avalia por meio de estudos de bioequivalência apropriados, ensaios farmacodinâmicos, ensaios clínicos ou estudos *in vitro* (Brasil, 2003d).

Em países que já possuem uma política de genéricos há anos, existe a garantia de que o genérico é intercambiável com o medicamento inovador por apresentar: (i) qualidade comprovada (boas práticas de fabricação); (ii) equivalência terapêutica ao inovador (STORPIRTIS, 1999).

O medicamento inovador, durante seu desenvolvimento, passa por testes que avaliam sua biodisponibilidade e a relação entre essa propriedade e a eficácia e segurança do produto (STORPIRTIS, 1999), conforme esquematizado na Figura 3.

Figura 3 – Representação esquemática da relação entre os parâmetros da biodisponibilidade (C_{max} , T_{max} e AS_{0-t}) e aqueles relacionados à eficácia clínica (CME = concentração mínima eficaz) e à segurança (CMT = concentração máxima tolerada), que definem a faixa terapêutica do medicamento (FT), determinada para o inovador na fase de ensaios clínicos (A). Na figura (B), representa-se o ensaio de bioequivalência entre o genérico (curva acima da curva do inovador, caso sua biodisponibilidade seja maior) e a curva abaixo (caso sua biodisponibilidade seja menor)

A FDA classifica, como equivalentes terapêuticos, aqueles produtos que atendem os seguintes critérios: (i) são aprovados como seguros e eficazes; (ii) são equivalentes farmacêuticos; (iii) são bioequivalentes; (iv) apresentam bula idêntica à bula do medicamento de referência; (v) atendem as BPFs (US, 2003).

Os produtos aprovados pela FDA, que comprovaram a segurança e a eficácia, são divulgados através de uma publicação denominada “Orange Book”. Essa publicação, além de orientar a intercambialidade entre o medicamento genérico e o respectivo medicamento de referência, com base na equivalência terapêutica, traz informações importantes sobre o vencimento das patentes e o período de exclusividade (HOLOVAC, 2004).

O “Orange Book” foi proposto em 1979 e sua primeira edição foi finalizada em outubro de 1980, fato que originou a cor laranja da capa, pois outubro, nos Estados Unidos, é considerado o mês das bruxas, e laranja é a cor do “Halloween”. Sua origem está relacionada à necessidade da FDA de publicar uma lista com os medicamentos com segurança e eficácia comprovada, uma vez que muitos Estados americanos estavam editando leis estaduais que repeliavam a substituição por medicamentos genéricos (HOLOVAC, 2004).

A codificação utilizada para demonstrar a equivalência terapêutica no “Orange Book”, desenvolvida com objetivo de facilitar a consulta pelo usuário, permitindo uma rápida visualização do medicamento de referência ao qual o medicamento genérico é intercambiável, é baseada na carta de aprovação de registro de medicamento genérico emitida pela FDA (US, 2003).

Os medicamentos codificados com a letra A são equivalentes terapêuticos a outros medicamentos equivalentes farmacêuticos. Os medicamentos codificados com a letra B são aqueles que requerem uma investigação e revisão pela FDA para determinar se são equivalentes terapêuticos. A Tabela 2 apresenta os códigos de identificação da equivalência terapêutica (US, 2003; AMIDON, BERMEJO, 2003).

Tabela 2 - Códigos de identificação da equivalência terapêutica segundo a FDA/USA

Código	Descrição
AA	Formas farmacêuticas convencionais que não apresentam problemas de bioequivalência
AB	Medicamentos que cumprem os critérios de bioequivalência
NA	Soluções e pós para uso em aerossóis
AO	Soluções injetáveis oleosas
AP	Soluções injetáveis aquosas
AT	Produtos de uso tópico
BC	Formas farmacêuticas de liberação prolongada (comprimidos, cápsulas, injetáveis)
BD	Princípios ativos e formas farmacêuticas com problemas documentados de bioequivalência
BE	Formas farmacêuticas de liberação retardada
BN	Aerossóis-nebulizador
BP	Princípios ativos e formas farmacêuticas com problemas potenciais de bioequivalência
BR	Supositórios e enemas destinados a absorção sistêmica do fármaco
BS	Produtos que apresentam problemas com padrões
BT	Produtos tópicos com problemas de bioequivalência
BX	Medicamentos cujos dados são insuficientes para estabelecer a equivalência terapêutica

US, 2003

5. Biodisponibilidade

Biodisponibilidade é a porcentagem ou fração da dose administrada que atinge a circulação sistêmica, sendo calculada através da multiplicação da dose administrada pelo fator de biodisponibilidade “F”. Esse fator não considera a velocidade de absorção, apenas a extensão da mesma (WINTER; KODA-KIMBLE; YONG, 1992).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) define biodisponibilidade como sendo a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina" (BRASIL, 1999b).

A definição sugerida pela agência regulatória americana, "Food and Drug Administration" (FDA), é a mais utilizada mundialmente e refere-se à quantidade absorvida de um fármaco, a partir de sua forma farmacêutica, e à velocidade pela qual esse processo ocorre. De acordo com essa definição, verifica-se que a biodisponibilidade é uma propriedade que deriva da administração do medicamento ao organismo e que, por citar a forma

farmacêutica, deixa claro que a mesma pode influenciá-la (STORPIRTIS et al., 1999).

De acordo com o “Code of Federal Regulations” (CFR 21.320.1) da FDA, biodisponibilidade é definida como a velocidade e a extensão de fármaco absorvido a partir de uma formulação e torna-se disponível no sítio de ação (FDA, 2003).

A definição observada no “Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence” do “Committee for Proprietary Medicinal Products” (CPMP), da Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMA), é mais abrangente: biodisponibilidade é a extensão e a velocidade com a qual uma substância ou seu componente ativo é liberado a partir de uma forma farmacêutica na circulação sistêmica (EMA, 2002).

As definições da FDA e da EMA diferem com relação à disponibilidade sistêmica e absorção. A disponibilidade sistêmica representa a concentração de fármaco que atinge a circulação sistêmica e o estudo é baseado nos parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC , os quais são valores medidos e podem variar de acordo com “clearance” e metabolismo. Absorção, por sua vez, representa permeação dentro da mucosa intestinal. A disponibilidade do fármaco no sistema porta ou a fração da dose absorvida nesse sistema, ou na mucosa intestinal, representa o limite superior da quantidade de fármaco que pode atingir a circulação sistêmica. Se por um lado é difícil obter medidas diretas no trato gastrointestinal que caracterizem a velocidade e a extensão da absorção do fármaco, importantes conclusões podem ser tiradas a partir da determinação da concentração do fármaco na circulação sistêmica, fato que permite uma simplificação dos padrões regulatórios (LOBENBERG; AMIDON, 2000).

Estudos de biodisponibilidade são realizados tanto para aprovação de um novo princípio ativo (registro de um novo produto) como para aprovação de uma nova formulação. O objetivo desses estudos é determinar a biodisponibilidade e os parâmetros farmacocinéticos essenciais do novo princípio ativo ou forma farmacêutica. O esquema terapêutico é estabelecido com base nesses estudos.

Os estudos de biodisponibilidade de medicamentos são empregados com várias finalidades. Dentre elas, destacam-se: (i) avaliação da bioequivalência de medicamentos; (ii) avaliação de medicamentos que contêm princípios ativos novos na terapêutica; (iii) avaliação de novas formulações contendo fármacos já conhecidos; (iv) avaliação de formas farmacêuticas de liberação modificada; (v) avaliação de medicamentos com vários fármacos; (vi) avaliação de alterações na formulação de um medicamento; (vii) avaliação de alterações de posologia/ esquema terapêutico (STORPIRTIS; CONSIGLIERI, 1995).

Os primeiros estudos de absorção após administração de um composto exógeno, datam de 1912 (WAGNER, 1971). O conceito de biodisponibilidade somente foi introduzido em 1945 quando Oser e colaboradores estudaram a absorção relativa de vitaminas a partir de formas farmacêuticas, denominando-a de “disponibilidade fisiológica” (CHOW; LIU, 1992).

Pesquisadores da época, como Chapman, Campbell e Morrison, em Otawa, Levy e Nelson, em Buffalo, Wagner, em Michigan, demonstraram claramente que diferenças na formulação de um mesmo fármaco podem ocasionar significativas diferenças na biodisponibilidade dos mesmos (JACKSON, 1994).

O primeiro guia para realização de estudos de biodisponibilidade foi publicado em 1977 pela FDA (CHOW; LIU, 2000).

6. Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência

Bioequivalência consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre dois produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental. Essa foi a primeira definição oficial de bioequivalência no Brasil, apresentada na Lei 9787, de 10 de fevereiro de 1999, que alterou a Lei 6360, de 23 de setembro de 1976 e estabeleceu o medicamento genérico.

A Resolução RDC 135, de 29 de maio de 2003, regulamento técnico para registro de genéricos, define dois medicamentos bioequivalentes como sendo equivalentes farmacêuticos que, ao serem administrados na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças estatisticamente significativas em relação à biodisponibilidade.

A Resolução RDC 133, de 29 de maio de 2003, regulamento técnico para registro de medicamentos similares, define biodisponibilidade relativa como sendo resultante do quociente da quantidade e velocidade de princípio ativo que chega à circulação sistêmica a partir da administração extravascular de um preparado e a quantidade e velocidade de princípio ativo que chega à circulação sistêmica a partir da administração extravascular de um produto de referência que contenha o mesmo princípio ativo.

A FDA define bioequivalência como ausência de diferença significativa na velocidade e extensão pelas quais o fármaco presente em equivalentes ou alternativas farmacêuticas torna-se disponível no local de ação, quando administrado na mesma dose molar e nas mesmas condições, em estudo adequadamente planejado (FDA, 2003).

A definição de bioequivalência utilizada pela WHO (World Health Organization) preconiza que dois produtos são bioequivalentes quando forem equivalentes farmacêuticos e apresentarem biodisponibilidade de tal forma semelhantes que, após administração da mesma dose molar, seus efeitos possam ser considerados idênticos (PORTA; CHANG; STORPIRTIS, 2005; WHO, 1996).

De acordo com a EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products), dois produtos farmacêuticos são bioequivalentes se forem equivalentes ou alternativas farmacêuticas cujas biodisponibilidades, após administração da mesma dose molar, forem de tal forma semelhantes que garantam os mesmos efeitos em relação à eficácia e à segurança (EMEA, 2002).

Durante os anos de 1980, várias agências regulatórias européias publicaram guias de bioequivalência.

Em 1984, o “The Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act – Hacht Waxman” - modificou e acelerou os procedimentos de registro de medicamentos genéricos nos Estados Unidos, não permitindo que nenhum registro de genérico fosse concedido sem aprovação do estudo de bioequivalência (FDA, 2002).

Em 1989, em Toronto, foi realizada a primeira conferência internacional com objetivo de harmonizar os procedimentos dos estudos de bioequivalência, o Bio-International 89. Três relatórios sobre assuntos polêmicos foram gerados: determinação da bioequivalência da taxa de absorção, desenho de estudos de bioequivalência de fármacos de alta variabilidade e análise estatística. Os dois primeiros tópicos continuam em debate, porém muitos avanços foram atingidos na área estatística.

No segundo Bio-International, ocorrido na Alemanha em 1992, os assuntos discutidos foram: fármacos de alta variabilidade, a importância dos metabólitos nos estudos de bioequivalência e o efeito de alimentos. O último assunto gerou uma árvore de decisão, considerando informações do estudo piloto sobre a intensidade das ações dos alimentos. Com relação aos metabólitos, definiu-se que não poderia ser estabelecido um guia geral e sim que as análises deveriam ser caso a caso. Entretanto, com relação aos fármacos de alta variabilidade continuou o impasse sobre o desenho de estudo mais adequado e o intervalo de confiança para o parâmetro C_{max} .

O terceiro Bio-International ocorreu em 1994, na Alemanha, com ênfase nos assuntos: bioequivalência como um instrumento de controle de qualidade e substituto da equivalência terapêutica; bioequivalência de fármacos de alta variabilidade; biodisponibilidade e bioequivalência de novos fármacos e bioequivalência de formulações de liberação modificada (BLUME; MIDHA, 1995).

A quarta edição do Bio-International ocorreu na Inglaterra, em 2003, com ênfase em assuntos complexos relacionados à bioequivalência, tais como: fármacos de alta variabilidade, bioequivalência de fármacos endógenos, produtos dermatológicos e de uso tópico; integração da

disciplina de biofarmacotécnica e farmacologia clínica nos currículos de faculdades de farmácia e avanços e perspectivas dos estudos *in-vitro*.

No Brasil, a partir da publicação do Decreto 793/93, instaurou-se a discussão sobre o intercâmbio no uso de produtos similares, com base em sua bioequivalência (STORPIRTIS; CONSIGLIERI, 1995). Essa discussão culminou com a publicação da lei n.9787, de 10 de fevereiro de 1999, regulamentada pela Resolução 391, de 09 de agosto de 1999, que normatiza os critérios para: registro e controle de qualidade de medicamentos genéricos; biodisponibilidade de medicamentos em geral; bioequivalência de medicamentos genéricos em relação às respectivas referências e prescrição e dispensação de medicamentos genéricos.

As primeiras publicações relacionadas ao tema e produzidas no Brasil datam do início da década de 90, tendo sido realizadas pela equipe do Prof. Dr. Gilberto de Nucci, ligada ao Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo e à Unidade Miguel Servet do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual Paulista – UNICAMP (BRASIL, 2002a).

7. Equivalência Farmacêutica

De acordo com a ANVISA, equivalentes farmacêuticos são medicamentos que contêm o mesmo fármaco, isto é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Devem cumprir com as mesmas especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e, na ausência destas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso (BRASIL, 2003d).

A FDA define equivalentes farmacêuticos como sendo produtos farmacêuticos que contêm o mesmo fármaco, na mesma quantidade, forma farmacêutica, mesmo sal ou éster, mas não contêm, necessariamente, os

mesmos excipientes. Devem cumprir com as especificações farmacopéicas, ou outros padrões aplicáveis de qualidade, em relação a identidade, teor, qualidade, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando aplicáveis (PORTA;CHANG; STORPIRTIS, 2005).

A EMEA considera equivalentes farmacêuticos como produtos farmacêuticos que contêm a mesma quantidade de fármaco(s) na mesma forma farmacêutica, e que cumprem requisitos de qualidade iguais ou comparáveis (EMEA, 2002).

A WHO (Word Health Organization) define equivalentes farmacêuticos como produtos que apresentam quantidades idênticas do mesmo fármaco em formas farmacêuticas iguais, cumprem com padrões de qualidade comparáveis e são administrados pela mesma via (PORTA; CHANG; STORPIRTIS, 2005).

No Brasil, a comprovação da equivalência farmacêutica deve ser realizada em centros habilitados pela ANVISA, de acordo com a RE 41/00 (BRASIL, 2000b).

Em junho de 2001, a Gerência-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (GGLAS), responsável pela Rede Brasileira de Laboratórios em Saúde (REBLAS) implantou o seu sistema da qualidade, elaborou e publicou, no portal da ANVISA na Internet (www.anvisa.gov.br), os procedimentos operacionais da REBLAS e os critérios para a habilitação dos centros de equivalência farmacêutica (PINHEIRO, 2004).

A rede de centros de equivalência farmacêutica da REBLAS, até 30 de setembro de 2004, era formada por 40 centros efetivamente habilitados e em operação, em nove unidades federadas, concentrando seu maior número – cerca de 70% – na Região Sudeste, exatamente aquela na qual se localiza o maior número de laboratórios produtores de medicamentos, conforme apresentam as Tabelas 3 e 4 (PINHEIRO, 2004).

Tabela 3 – Centros de equivalência farmacêutica cadastrados, avaliados, habilitados e desabilitados pela REBLAS, até setembro de 2004

Número de centros	Resultado
40	Efetivamente habilitados
1	Em processo de habilitação
1	Aguardando reavaliação
7	Desabilitado

PINHEIRO, 2004

Tabela 4 – Centros de equivalência farmacêutica efetivamente habilitados pela REBLAS, no período de julho de 2001 a setembro de 2004, por unidade federada (UF)

Unidade federada	Nº de centros	%
Bahia	1	2,5
Ceará	2	5,0
Goiás	4	10,0
Minas Gerais	1	2,5
Paraná	1	2,5
Pernambuco	1	2,5
Rio de Janeiro	9	22,5
Rio Grande do Sul	3	7,5
São Paulo	18	45,0
Total de centros	40	100,0

PINHEIRO, 2004

Cerca da metade dos centros de equivalência farmacêutica, hoje habilitados, é mantida por indústrias farmacêuticas; um terço, por universidades e 15% por empresas privadas (Figura 4). Tal fato se justifica devido à urgência de se implantar no país uma política de incentivo ao medicamento genérico e à falta de laboratórios, ligados a universidades, capacitados para atender a demanda. Inicialmente, os centros de equivalência farmacêutica foram habilitados sem uma padronização efetiva e, vários deles, antes da publicação da regulamentação (PINHEIRO, 2004).

Figura 4 – Porcentual e número de centros de equivalência farmacêutica habilitados pela REBLAS até setembro de 2004, segundo a natureza da empresa mantenedora (PINHEIRO, 2004)

Trinta e três, dos 40 centros habilitados, realizam ensaios físico-químicos e biológicos e 7 apenas ensaios físico-químicos (Tabela 5). Trinta e sete fazem ensaios de formas farmacêuticas sólidas, semi-sólidas e líquidas; 2, semi-sólidas e líquidas; e 1, líquidas (Tabela 6)

Tabela 5 – Centros de equivalência farmacêutica habilitados pela REBLAS até setembro de 2004, segundo o tipo dos ensaios realizados

Nº de centros	Ensaio
7	físico-químicos
33	físico-químicos e biológicos
40	total de centros

PINHEIRO, 2004

Tabela 6.- Centros de equivalência farmacêutica habilitados pela REBLAS até setembro de 2004, segundo a forma farmacêutica

Nº de centros	Forma farmacêutica
37	Sólida, semi-sólida e líquida
2	Semi-sólida e líquida
1	Líquida
40	Total de centros

PINHEIRO, 2004

A rede de centros de equivalência farmacêutica habilitada pela ANVISA atende a demanda atual de estudos de equivalência farmacêutica. As novas exigências para registro de medicamentos similares e adequação dos medicamentos similares já registrados passaram a exigir a comprovação da equivalência farmacêutica, fato que gera uma maior demanda para esses centros, tornando-se necessário o aumento, em curto prazo, do número de centros de equivalência farmacêutica habilitados no país (PINHEIRO, 2004).

8. Boas Práticas de Fabricação e Controle de Medicamentos

As Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade de medicamentos (BPFs), mundialmente identificadas como “Good Manufacturing Practices” (GMP), surgiram em 1963 como uma recomendação da FDA, não tendo na época caráter legal e sim orientativo (MORETO, 2004).

Em 1969, a WHO publicou a primeira versão do guia para BPFs, WHO “Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce”, em que o texto de GMP fazia parte também em caráter orientativo e não regulatório (WHO, 2003).

A partir de 1973, os certificados de BPFs passaram a ser exigidos como parte do registro e pós-registro de medicamentos pela FDA (MORETO, 2004).

Atualizações do texto de GMP e do certificado foram publicadas pela WHO em 1975 e 1992 já como resolução, sendo a última acrescida do conceito de validação (WHO, 2003).

No Brasil, somente em 1995, a Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária publicou a Portaria nº 16 da SVS/MS, de 06 de março de 1995, que estabeleceu o Regulamento Técnico e o Roteiro para verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação para Indústria Farmacêuticas (BRASIL, 1995).

Em 2001, a ANVISA publicou novo regulamento técnico e novo roteiro de inspeção para verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (Resolução – RDC 134/2001), seguindo as novas diretrizes publicadas em 1992 pela OMS, que acrescentava o conceito de validação (processo, limpeza, métodos analíticos) (BRASIL, 2001b).

Ainda com base nas diretrizes da WHO, de 1992, e na experiência acumulada nos últimos anos de inspeção, em 2003, a ANVISA publicou a Resolução – RDC 210, de 04 de agosto de 2003, atualmente em vigor, que atualizou a Resolução – RDC 134/2001, dando maior ênfase aos temas de validação, qualificação de fornecedores e na fabricação de produtos que necessitem segregação, como por exemplo, alguns hormônios, penicilânicos, cefalosporínicos, citostáticos, antibióticos não beta-lactâmicos e produtos contendo substâncias altamente ativas, como prostaglandinas, talidomida, imunossupressores, substâncias psicoativas, entre outras (BRASIL, 2001c; BRASIL, 2003p).

Toda indústria farmacêutica localizada no Brasil deve possuir autorização para funcionamento, expedida pelo Estado onde está situada, além da autorização expedida pela ANVISA. A autorização expedida pelo Estado é denominada de Licença de Funcionamento, ao passo que a expedida pela ANVISA é chamada de Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE). No caso de empresas que produzam, embalem ou comercializem produtos a base de psicotrópicos ou entorpecentes, é concedida uma Autorização Especial (AE), de acordo com a Instrução Normativa nº 01/94 e Portaria nº 06/99 (BRASIL, 2004a).

As inspeções em empresas localizadas no território nacional são realizadas pelos Centros de Vigilância Sanitária de cada Estado, podendo ou

não ser acompanhadas pelos fiscais da ANVISA, seguindo-se o roteiro da Resolução - RDC 210/2003 (BRASIL, 2004a).

Dentre os objetivos da inspeção, está a certificação da empresa, preconizada na Resolução - RDC 460/99, que concede à empresa um Certificado de Boas Práticas de Fabricação, mediante o pagamento de taxas. O certificado é concedido por linha/forma farmacêutica para cada planta industrial e tem validade de 1 ano. A obtenção desse certificado só é compulsória no caso de novos registros de medicamentos, seja ele um medicamento inovador, similar ou genérico, ou nos casos de alterações nos atuais registros por parte da empresa. O fato da empresa não possuir, ou não solicitar inspeção para a obtenção do certificado, não a exime de cumprir o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Fabricação (BRASIL, 2004a).

Em 2003, foram realizadas cerca de 700 inspeções em todo o território nacional. As inspeções realizadas no âmbito MERCOSUL (Estados membros: Brasil, Argentina, Uruguai e Paraguai) são conduzidas conjuntamente, seguindo as diretrizes da WHO de 1992 e as Resoluções GMC/MERCOSUL 14/96 (em fase de atualização) e 23/96 (BRASIL, 2004a).

As inspeções Extra-Zona são aquelas realizadas fora dos Estados membros do MERCOSUL. A Resolução – RDC 25/99 determina a obrigatoriedade de inspeções nas plantas situadas em países não pertencentes ao MERCOSUL, que fabricam medicamentos registrados e comercializados no Brasil (BRASIL, 2004a).

A primeira inspeção Extra Zona data de 19/04/2000. Desde então, foram inspecionados 13 países do continente americano (excetuando-se os países membros), 1 país africano, 8 asiáticos e 26 europeus, totalizando 49 países. Adicionando-se às inspeções Mercosul, as inspeções Extra Zona obtém-se a somatória de 372 inspeções realizadas no período de 2000 até o primeiro semestre de 2004. Em todos os tipos de inspeção, a equipe de inspetores utiliza um Roteiro para verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação, seja ele a Resolução – RDC 210/03, em inspeções

nacionais e Extra-Zona, seja a Resolução GMC/MERCOSUL nº 14/96, em inspeções no âmbito MERCOSUL (BRASIL, 2004a).

No Brasil, a exigência da certificação de BPFs somente ocorreu em 1999, com a regulamentação técnica dos medicamentos genéricos. Trata-se de uma das bases da intercambialidade, pois garante que todos os lotes produzidos serão equivalentes farmacêuticos e bioequivalentes ao medicamento de referência.

9. Biofarmacotécnica

9.1. Definição

A qualidade biofarmacêutica de medicamentos é uma grande preocupação há mais de 100 anos. As pílulas friáveis da Upjohn's, nos idos de 1880, eram dispensadas com a recomendação de serem reduzidas a pó pelos polegares. Tal fato enfatiza que a liberação de fármacos era, desde aquela época, uma preocupação na área farmacêutica (LOBENBERG; AMIDON, 2000).

O conceito de Biofarmácia ou Biofarmacotécnica surgiu na década de 70. Uma das suas primeiras definições data de 1973: “Estudo dos fatores que influenciam a biodisponibilidade do fármaco no homem e nos animais e o uso dessa informação para otimizar a atividade terapêutica e farmacológica dos medicamentos em seu uso clínico” (AMIDON; BERMEJO, 2003).

Shargel, Wu-Pong e Yu (2004) definiram Biofarmacotécnica como a ciência que avalia a inter-relação das propriedades físico-químicas do fármaco e da forma farmacêutica com a via de administração e velocidade e extensão da absorção do fármaco na circulação sistêmica. Portanto, o estudo de biofarmacotécnica envolve: (i) a estabilidade do fármaco na forma farmacêutica; (ii) a liberação do fármaco da forma farmacêutica; (iii) a razão entre a velocidade de dissolução e a liberação do fármaco no sítio de ação; (iv) a absorção sistêmica do fármaco.

O estudo de Biofarmacotécnica é baseado em princípios científicos fundamentais e metodologia experimental utilizando métodos *in-vitro*

(dissolução) e *in-vivo* (biodisponibilidade) (SHARGEL; WU-PONG; YU, 2004).

No desenvolvimento de um medicamento, diversos fatores biofarmacêuticos devem ser levados em conta, tais como: (i) considerações relacionadas à farmacodinâmica (objetivo terapêutico, efeitos tóxicos, reações adversas); (ii) propriedades físico-químicas do fármaco; (iii) considerações sobre o fármaco (farmacocinética, biodisponibilidade, via de administração, forma farmacêutica, dosagem); (iv) considerações sobre o paciente (adesão ao tratamento e custo); (v) considerações sobre a formulação (estabilidade, custo, disponibilidade de matérias primas, processo de fabricação). O medicamento deve atingir o objetivo terapêutico liberando o fármaco com o máximo de biodisponibilidade e o mínimo de efeitos adversos (SHARGEL; WU-PONG; YU, 2004).

A biodisponibilidade é um parâmetro relacionado ao processo de absorção. Portanto, só será requerida para medicamentos que são administrados por uma via em que ocorra esse tipo de processo (oral, intramuscular, subcutânea, etc.), ou seja, uma via extravascular (ABDOU, 1989).

A absorção é a transferência do fármaco do local de administração para a corrente sangüínea. Assim, por definição, um medicamento administrado por via intravascular é 100% biodisponível, isto é, toda a dose do fármaco é administrada diretamente na corrente sanguínea e está disponível para interagir com os receptores e desencadear o efeito farmacológico. Dessa forma, os medicamentos injetáveis de administração intravascular estão isentos de apresentar o ensaio de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, uma vez que não existe absorção e, conseqüentemente, não é possível determinar a biodisponibilidade. Analogamente, não é necessário determinar a biodisponibilidade no caso de soluções orais que não possuam em sua formulação excipientes que alterem a absorção do fármaco (STORPIRTIS, 1999).

9.2. Fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos

Os fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos são: via de administração, anatomia e fisiologia do sistema gastrointestinal, características físico-químicas do fármaco e fatores relacionados à formulação. A Biofarmacotécnica envolve fatores que influenciam: (i) a proteção da atividade do fármaco dentro de uma forma farmacêutica; (ii) a liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica, (iii) a porcentagem de dissolução do fármaco no sítio de ação; (iv) a absorção sistêmica (SHARGEL; YU, 1999).

A Figura 5 apresenta um esquema que relaciona as propriedades físico-químicas do fármaco com as possíveis respostas no organismo, após administração de uma forma farmacêutica.

Figura 5 – Relação entre as propriedades do fármaco com as possíveis respostas no organismo (AMIDON; BERMEJO, 2003)

9.2.1. Vias de administração

A via enteral consiste no sistema gastrointestinal, que se inicia pela boca e termina no ânus. É nesse sistema que ocorrem a digestão e a absorção dos fármacos, sendo também a via mais tradicional e conveniente para administração de medicamentos, apesar dos inúmeros fatores que influenciam sua absorção. Considerando-se que é a absorção a transferência do fármaco do local de administração para a corrente sanguínea, pode-se definir que um medicamento administrado por via intravenosa é 100% biodisponível, ou seja, toda a dose do fármaco administrada diretamente na corrente sanguínea está disponível para

interagir com os receptores e desencadear o efeito farmacológico (SHARGEL; YU, 1999; STORPIRTIS et al., 1999).

As formas farmacêuticas sólidas (FFSO) são as que, potencialmente, podem apresentar maiores problemas em relação a biodisponibilidade e bioequivalência. Essa preocupação é válida também no caso de suspensões, quando a dissolução do fármaco também se constitua em um fator limitante para absorção (STORPIRTIS et al., 1999).

9.2.2. Anatomia e fisiologia do sistema gastrointestinal

A anatomia do sistema gastrointestinal é apresentada na Figura 6. Suas principais funções, relacionando-se o órgão responsável e ao pH do meio, são destacadas na Tabela 7.

Figura 6 – Anatomia do sistema gastrointestinal (AMIDON; BERMEJO, 2003)

Tabela 7 - Funções do sistema gastrointestinal

Órgão	Função	pH
Cavidade Oral	<ul style="list-style-type: none"> • Produção de saliva, cerca de 1500 mL por dia • Início da digestão do amido 	7,0
Esôfago	<ul style="list-style-type: none"> • Ligação da cavidade bucal com o estômago • Previne o refluxo do conteúdo gástrico 	5 - 6
Estômago	<ul style="list-style-type: none"> • Controle do nervo vago para produção e controle das secreções gástricas • Recebimento do alimento e esvaziamento do seu conteúdo para o intestino delgado, através de um preciso controle, com um volume aproximadamente de até 1,5 L • Redução do tamanho das partículas a fim de aumentar a superfície de contato entre as partículas e os ácidos gástricos e as enzimas. Todas as partículas saem do estômago com mais ou menos o mesmo tamanho • Início do processo digestivo das gorduras e proteínas através da ação das enzimas e ácidos; produção de hormônios que regulam a secreção ácida • Diminuição da concentração de microorganismos ingeridos com os alimentos • Fármacos básicos são solubilizados rapidamente no meio ácido estomacal; • O esvaziamento gástrico é influenciado por inúmeros fatores sendo que os que retardam o esvaziamento podem interferir na absorção do fármaco, tais como: alimentos ricos em gordura, bebidas frias, fármacos anticolinérgicos, analgésicos narcóticos, álcool etc. 	2-6 (jejum) 1,5- 2 (presença de alimento)
Duodeno	<ul style="list-style-type: none"> • Continuidade dos movimentos peristálticos para redução do quimo; • Absorção dos nutrientes por diferentes mecanismos de transporte do lúmen intestinal até a circulação sistêmica, maior área de absorção devido à presença das vilosidades. • Excreção do quimo não absorvido juntamente com demais secreções produzidas para o intestino grosso em forma de material fecal; • Proteção imunológica devido à ação dos linfócitos que exercem importante papel na proteção do organismo contra a ação dos microorganismos intestinais • Os sais biliares e as enzimas pancreáticas favorecem a solubilização de muitos fármacos lipofílicos 	6 – 6,5
Jejuno	<ul style="list-style-type: none"> • Porção média do intestino delgado • Região de escolha para estudos de absorção devido a menor intensidade dos movimentos peristálticos 	6-8

Continua

Continuação

Órgão	Função	pH
Íleo	<ul style="list-style-type: none"> • Secreção biliar favorece a dissolução de fármacos hidrofílicos, e a presença de bicarbonato auxilia a dissolução de fármacos ácidos 	7-8
Colon	<ul style="list-style-type: none"> • Menor quantidade de vilosidades, em função da presença de mucina, atua como lubrificante e protetor 	5,5 - 7
Reto	<ul style="list-style-type: none"> • Importante na absorção de fármacos administrados sob a forma de supositórios, que tanto podem ser absorvidos diretamente pela veia hemorroidal inferior ou superior; no primeiro caso, o fármaco é absorvido diretamente pela circulação sistêmica; no segundo, pela veia mesentérica, sistema porta, sofrendo assim metabolização pré-sistêmica no fígado 	7

AMIDON; BERMEJO, 2003; SHARGEL; YU, 1999

Os fatores do sistema gastrointestinal que afetam a absorção oral de fármacos são motilidade gastrointestinal, perfusão, presença de alimentos e transporte através das membranas (AMIDON; BERMEJO, 2003; SHARGEL; YU, 1999).

Motilidade gastrointestinal

Motilidade é definida como um movimento espontâneo do alimento ou fármaco através do trato gastrointestinal. Esses movimentos são divididos em deglutição, esvaziamento gástrico e motilidade intestinal (SHARGEL; YU, 1999).

A deglutição é um reflexo complexo que movimenta o medicamento ou alimento da boca até o estômago (SHARGEL; YU, 1999).

Existem quatro tipos de movimentos: peristálticos (ocorrem a partir da laringe, estômago, intestino delgado e grosso), contração segmentada (intestino grosso), contração tónica ou sustentada (esfíncteres) e contração inibida. O movimento peristáltico tem como finalidade diminuir o tamanho das partículas de forma a aumentar sua superfície de contato com as células da mucosa intestinal (AMIDON; BERMEJO, 2003).

A absorção de fármaco é afetada pela motilidade intestinal. O fármaco terá um movimento cinético através do trato gastrointestinal, sendo que a absorção deve ocorrer antes que o fármaco seja carregado para outra porção

do sistema gastrointestinal, na qual sua absorção não seja eficiente. Existem três tipos de controle da motilidade intestinal: miogênico, humoral e neural. O controle miogênico é gerado a partir de estímulos elétricos da musculatura lisa, são as ondas lentas. Os hormônios podem estimular ou inibir as ondas lentas, sendo que o hormônio motilina, em estado de jejum, provoca fortes contrações do estômago. Os neurônios intrínsecos do sistema nervoso entérico controlam a contratilidade do músculo liso (AMIDON, G.L.,2003).

O esvaziamento gástrico depende da fase de ingestão dos alimentos, do tempo e das propriedades físicas dos líquidos ingeridos, tais como: volume, pressão, pH, viscosidade, tamanho de partículas e conteúdo calórico (AMIDON; BERMEJO, 2003).

Aceleram o esvaziamento gastrointestinal, assegurando assim a absorção (tempo de residência), maiores volumes de líquidos de baixa viscosidade, com partículas de tamanho reduzido, isosmóticas e de baixo conteúdo calórico, (AMIDON; BERMEJO, 2003).

Perfusão

O fármaco absorvido no sistema gastrointestinal é transportado para a circulação sistêmica através da rede de capilares e vasos linfáticos perfundidos na região duodenal e peritoneal. A circulação esplênica recebe cerca de 28% do débito cardíaco e aumenta após as refeições. O fármaco absorvido na membrana intestinal é transportado pelos vasos mesentéricos para veia porta e fígado antes de atingir a circulação sistêmica. Os fármacos absorvidos através das microvilosidades intestinais são transportados pelo sistema linfático, evitando-se o metabolismo hepático. O sistema linfático é importante para absorção de lípidos e fármacos lipofílicos (AMIDON; BERMEJO, 2003).

Presença de alimentos

Os alimentos podem afetar a biodisponibilidade de fármacos em virtude de retardarem o esvaziamento gástrico, aumentarem o fluxo de sais biliares, alterarem o pH do sistema gastrointestinal, aumentarem o fluxo

sanguíneo esplênico, alterarem o metabolismo do fármaco no lúmen intestinal e interagirem através de reações químicas ou físicas com componentes da formulação ou com o próprio fármaco (FDA, 2002; BOGNER, 2000).

Na maioria dos casos, o efeito do alimento na biodisponibilidade é de difícil previsibilidade, sendo que, em geral, a biodisponibilidade de fármacos é melhor em condições de jejum do que em presença de alimentos (SHARGEL; YU, 1999; RANG; DALE; RITTER, 2001).

A influência de alimentos está diretamente ligada às características físico-químicas dos fármacos. Fármacos altamente solúveis e permeáveis (classe I do Sistema de Classificação Biofarmacêutica) são menos susceptíveis à influência de alimentos na biodisponibilidade, devido à absorção dessa classe de fármacos não depender do pH e do local de absorção, sendo insensíveis a alterações na dissolução. No entanto, medicamentos da classe 1 que sofrem extenso metabolismo de primeira passagem são mais susceptíveis a alterações da biodisponibilidade devido à absorção extensiva, complexação ou instabilidade do fármaco no trato gastrointestinal ou interações dos excipientes e/ou fármaco com os alimentos que alteram a fisiologia do lúmen, alterando a biodisponibilidade. Alterações na concentração máxima e no tempo máximo para o fármaco atingir a circulação sistêmica são as variações esperadas pela presença de alimentos na administração de fármacos da classe 1.

Fármacos com baixa permeabilidade e alta solubilidade ou vice-versa e baixa solubilidade e permeabilidade e formulações de liberação modificada sofrem alterações na dissolução *in vivo* devido a uma complexa combinação de fatores de difícil previsibilidade (FDA, 2002).

Transporte através das membranas

As moléculas de fármaco movem-se de duas maneiras pelo organismo: (i) por transferência através de fluxo de massa na corrente sanguínea; (ii) por transferência difusional, molécula por molécula, por curtas distâncias.

A transferência por fluxo de massa não depende da natureza química do fármaco, pois o sistema cardiovascular é que proporciona uma rápida distribuição por longas distâncias. No entanto, a transferência difusional, que difere acentuadamente entre diferentes fármacos, depende da natureza química, da hidrossolubilidade/lipossolubilidade e tamanho da molécula.

As barreiras entre os compartimentos aquosos do corpo são constituídas pelas membranas celulares. A barreira epitelial da mucosa gastrointestinal consiste em uma camada de células estreitamente unidas umas às outras, de modo que as moléculas devem atravessar pelo menos duas membranas celulares (a interna e a externa). Existem quatro formas de transporte de moléculas através de membranas: (i) difusão direta através do lipídeo (transporte passivo); (ii) difusão através dos poros aquosos que atravessam o lipídeo; permite a passagem de pequenas moléculas ($< 0,4\text{nm}$), sendo que as moléculas da maioria dos fármacos são maiores que 1 nm ; (iii) por combinação com uma proteína transportadora (transporte ativo); (iv) por pinocitose, na qual parte da membrana sofre uma invaginação, captando uma vesícula de componente extracelular que pode ser eliminado no interior da célula ou do outro lado, mecanismo importante para transporte de algumas macromoléculas, como a insulina, mas ineficiente para moléculas pequenas (RANG; DALE; RITTER, 2001).

Dentre os mecanismos de transporte de fármacos através de membranas, os mais importantes são os transportes passivo e ativo (RANG; DALE; RITTER, 2001).

O transporte passivo está relacionado com a lipossolubilidade da molécula dependendo da permeabilidade (P) do fármaco na membrana (RANG; DALE; RITTER, 2001).

Hollander (1999), define permeabilidade como uma função protetiva da mucosa gastrointestinal.

A permeabilidade de um fármaco é baseada indiretamente na extensão de absorção (fração absorvida, não sistêmica) do fármaco e diretamente na medida da taxa de transferência de massa através da membrana intestinal. Na ausência de evidências de instabilidade do fármaco

no trato gastrointestinal, um fármaco é considerado altamente permeável se a extensão da absorção for superior a 90% ou mais, após administração de dose baseada em uma determinação de balanço de massa ou em comparação com uma dose intravenosa de referência (FDA, 2000).

O transporte ativo é realizado através de uma proteína presente na membrana. Quando o transporte não requer gasto de energia é chamado de transporte por difusão facilitada. Quando acoplado à fonte de energia, pela hidrólise de ATP ou contra um gradiente eletroquímico, é denominado de transporte ativo. Os transportadores podem saturar-se na presença de grandes concentrações de fármacos. Além disso, pode ocorrer competição, caso o transportador se ligue a outra molécula.

A Tabela 8 apresenta exemplos de transportadores e seus substratos.

Tabela 8 – Transportadores e seus substratos

Transportador	Substrato
Lipídeos e ácidos biliares	Ácidos graxos, colesterol, fármacos lipofílicos
Monocarboxilatos	Ácido salicílico, pravastatina, alguns antiretrovirais e algumas fluoroquinolonas
Cátions orgânicos	Epinefrina, colina, dopamina, guanidina, antiarrítmicos e muitos anti-histamínicos
Nucleosídeos e Dipeptídeo intestinal	Antibióticos β lactâmicos, inibidores da enzima conversora de angiotensina, inibidores da trombina, hormônios tiroideanos
Aminoácidos	Gabapentina, baclofeno, L-alfa-metil dopa, L-dopa
Vitaminas	Ácido valproico, ácido salicílico, penicilinas, metotrexato
Fosfatos	Fosfomicina, ácido fosfonacético, ácido fosfopropiônico
P-glicoproteína (P-gp)	Etopósido, vincristina, paclitaxel, ofloxacino, ciprofloxacino, ciclosporina, peptídeos, cátions orgânicos, vimblastina.

MARTINEZ; AMIDON, 2002

Os transportadores estão localizados em pontos específicos do intestino, por exemplo: transportador de ferro está localizado no duodeno, enquanto os de vitamina B₁₂ estão na porção terminal do íleo. Outra especificidade está na localização apical ou basal. A maioria dos transportadores está localizada na superfície da membrana apical, porém muitos são encontrados na superfície de membranas basolateral ou em ambas (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

Alguns fármacos atuam como substrato para múltiplos sistemas de transportadores, como no caso de muitos ânions β -lactâmicos. Nesses casos, a absorção depende da afinidade do fármaco pelo mecanismo de influxo e efluxo (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

O sistema de efluxo está relacionado ao transporte de ânions orgânicos (ciclosporina, β -lactâmicos e fluoroquinolonas, conjugados glicuronídeos), provavelmente através do transportador molecular MRP2 localizado na membrana apical, prostaglandinas e alguns pró-fármacos (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

Os sistemas de transportadores mais estudados em função dos inúmeros substratos específicos são: P-gp e PepT1 (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

PepT1

A acidez gerada pela transferência dos íons Na^+/H^+ nas vilosidades intestinais regula a absorção de fármacos dipeptídeos, tripeptídeos e peptídeos. A absorção, através da membrana apical, aparentemente está relacionada com o transportador H^+ /dipeptídeos (PepT1, após a entrada nos enterócitos, atravessam a membrana basolateral pelo transportador H^+ /independente, possivelmente PepT2).

A densidade do PepT1 aumenta a partir do duodeno para o íleo, sendo mais abundante na ponta da vilosidade. Essa expressão é regulada pelo estado nutricional, estando aumentado em casos de subnutrição. No entanto, o gradiente de transporte não é alterado em nenhuma das condições, sendo considerado um sistema de transporte robusto por não ser afetado por diversos fármacos que afetam a função de outros transportadores. Essas observações sugerem que os fármacos transportados por esse sistema são menos susceptíveis a variações da absorção intestinal em relação aos fármacos transportados por outros sistemas (LEE, 2000).

PepT1 possui dois sítios de fosforilação ativados pela proteína quinase C; a ativação da proteína quinase C reprime o transporte de

peptídeos nas células CaCo-2. O sistema nervoso central também desempenha um importante papel na atividade de PepT1. Acredita-se que estímulo α_2 -adrenérgico aumenta a absorção de células substratos de Caco-2.

Recentes estratégias de desenvolvimento de novos fármacos estão focadas nas características fisiológicas dos enterócitos, especificamente nos transportadores (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

ATP

Outra família de proteínas transportadoras é a ATP, conhecida também como transportadores “ATP-binding cassette” (ABC). Estima-se que há cerca de 48 transportadores ABC nas células humanas, sendo que a excessiva expressão desses transportadores está relacionada à resistência a diversos fármacos.

Uma subfamília desses transportadores é a MRP constituída de sete membros, MRP1 a MRP7. No intestino, o produto do gen MRP1, localizado na superfície da membrana apical é denominado glicoproteína p (P-gp) e atua como um eficiente mecanismo de barreira para absorção de numerosos substratos. Atua também como eficiente transportador de diversas substâncias do sangue de volta para o trato intestinal, localizando-se na superfície apical de membrana de muitos órgãos, tais como: bexiga, fígado, rins, pulmões, cérebro, pâncreas, estômago, esôfago e baço, utilizando a energia derivada do ATP como combustível para ativar o efluxo dos substratos (PELKONEN; BOOBIS; REMY, 2001).

A função de barreira é aumentada pela co-localização das enzimas metabolizadoras e pela resistência de proteínas a muitos fármacos. O citocromo P450 (CYP) 3 A e a P-gp são normalmente localizados na superfície apical das células das vilosidades intestinais e, tendo substratos comuns, atuam com atividades coordenadas. Fármacos que são substratos de CYP3A são continuamente transportados entre os enterócitos e o lúmen intestinal, aumentando a exposição do fármaco ao catabolismo enzimático. Com a inibição da P-gp, o fármaco ficaria menos exposto à ação enzimática,

aumentando assim sua biodisponibilidade oral. Apesar da aparente correlação entre CYP3A e P-gp, há evidências de que a regulação genética dessas proteínas é independente.

Considerando o potencial impacto das atividades do P-gp e do CYP3A na biodisponibilidade de fármacos, Benet e colaboradores observaram que a fração de fármaco absorvido poderia ser prevista pela equação descrita a seguir (BENET et al., 1999):

$$F_{\text{oral}} = F_a * F_g * F_h$$

Em que:

- F_{oral} = a biodisponibilidade oral do composto
- F_a = a fração da dose oral que é absorvida
- F_g = a fração da dose que passa do intestino para o fígado através da veia porta sem ser metabolizado
- F_h = a fração do fármaco que não é metabolizada por metabolismos de primeira passagem

A biodisponibilidade oral pode ser modificada pela exposição do fármaco a substâncias que induzem ou inibem o processo metabólico. Inibidores e indutores de P-gp alteram a constante de velocidade de absorção. Ausência de uma correspondente mudança no t_{max} pode ser explicada pela concomitante mudança no substrato de eliminação a partir do sistema circulatório.

Promotores de permeabilidade, como sais biliares, ácidos graxos e surfactantes, podem alterar a atividade do P-gp, provavelmente, por alterar a fluidez da membrana.

O desenvolvimento de formulações deve estar voltado à utilização de fatores que inibem a ação do P-gp como forma de melhorar a absorção de fármacos de baixa biodisponibilidade (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

Alguns modelos celulares, tais como células de CaCo-2, expressam a P-gp, por serem células de origem humana (derivadas de enterócitos com uma superfície de vilosidades). Muitos experimentos estão sendo realizados

com essas células no sentido de padronizar uma metodologia capaz de prever a absorção *in-vivo* (PELKONEN; BOOBIS; REMY, 2001).

Outros Sistemas de Transporte

Outros sistemas de transporte em estudo são os transportadores de cátions e ânions e os transportadores de lípides e colesterol.

A absorção de fármacos é um complexo processo que envolve diversas variáveis relacionadas às características fisiológicas endógenas (idade, estado de saúde, fenótipo e herança genética) e exógenas (estado nutricional, interação medicamentosa, exposição ambiental a xenobióticos) e físico-química do fármaco (pK_a , $\log P$, flexibilidade molecular, ligação de hidrogênio e peso molecular). O conhecimento dessas variáveis associado ao entendimento dos vários mecanismos de transporte são ferramentas fundamentais para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

A identificação da localização específica dos transportadores de moléculas no intestino é utilizada para melhorar a biodisponibilidade de fármacos. Além disso, o entendimento do polimorfismo genético no transporte de fármacos facilita o entendimento de várias síndromes de má absorção (MARTINEZ, AMIDON, 2002).

9.2.3. Características físico-químicas do fármaco

As características físico-químicas do fármaco devem ser consideradas durante o planejamento da formulação com objetivo de se desenvolver uma formulação com o máximo de biodisponibilidade, para se obter a ação farmacológica desejada com o mínimo de efeitos indesejáveis ou tóxicos (AMIDON; BERMEJO, 2003).

Solubilidade, pH- partição e pK_a

Solubilidade é definida como a quantidade máxima de soluto que se dissolve em um determinado solvente (AMIDON; BERMEJO, 2003).

A hipótese de pH-partição é um dos conceitos mais relevantes para o estudo de absorção oral de fármacos, estando baseada no transporte das formas não ionizadas através das membranas das células epiteliais do trato gastrointestinal (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

A dissociação de uma base fraca e de um ácido fraco é derivada da equação de Henderson-Hasselbach, demonstrada a seguir:

Base fraca (BH)

$$\text{pK}_a = \text{pH} + \log_{10} \frac{[\text{BH}^+]}{[\text{B}]}$$

Ácido fraco (AH)

$$\text{pK}_a = \text{pH} + \log_{10} \frac{[\text{AH}]}{[\text{A}^-]}$$

Em ambos os casos, a espécie ionizada, BH^+ ou A^- , possui lipossolubilidade muito baixa, sendo praticamente incapaz de atravessar as membranas, exceto nos casos de transporte ativo. A lipossolubilidade da forma não ionizada, B ou AH, irá depender da natureza química do fármaco. Para a maioria dos fármacos, a forma não ionizada é suficientemente lipossolúvel para permitir sua rápida passagem pela membrana, embora haja exceções em que, mesmo a forma não ionizada, não é lipossolúvel, como no caso dos aminoglicosídeos (MARTINEZ; AMIDON, 2002; AGORAM; WOLTOSZ; BOLGER, 2001).

Considerando-se que a maioria dos fármacos são ácidos fracos ou bases fracas, o conhecimento do pH e do pK_a do fármaco é fundamental para o desenvolvimento, visto estar diretamente relacionado com a solubilidade do fármaco e, conseqüentemente, com a dissolução. Acima do pK_a para ácidos fracos e abaixo do pK_a para bases fracas, a solubilidade

aumenta em um fator 10 para cada unidade de pH, como pode ser observado nas Figuras 7 e 8. Mudanças no pH do fármaco por alterações ocorridas na formulação, ou alterações do pH durante o processo de dissolução, podem alterar completamente a biodisponibilidade do fármaco (AMIDON; BERMEJO, 2003; MARTINEZ; AMIDON, 2002).

A partição do pH significa que ácidos fracos tendem a acumular-se em compartimentos com pH relativamente alcalinos e bases fracas em pH ácidos. Porém, tal fato não deve ser avaliado de maneira isolada, pois não constitui o principal determinante do sítio de absorção de fármacos no trato gastrointestinal, devido à grande área de superfície de contato das vilosidades intestinais, em comparação com a área reduzida de contato do estômago. Assim, a absorção de um fármaco ácido como a aspirina pode ser facilitada por agentes que aceleram o esvaziamento gástrico ou prejudicada no caso inverso (RANG; DALE; RITTER, 2001).

Figura 7: Solubilidade das bases fracas em função do pH (AMIDON; BERMEJO, 2003)

Figura 8 – Solubilidade dos ácidos fracos em função do pH (AMIDON; BERMEJO, 2003)

Polimorfismo

Polimorfismo é a habilidade de um fármaco existir em duas ou mais formas cristalinas com diferentes conformações moleculares dentro da estrutura cristalina (RAW et al., 2004).

Existem na forma de solvatos, hidratos e amorfos. Solvatos são formas cristalinas que contêm ou não quantidades estequiométricas de um solvente, sendo que, quando o solvente é água, são denominados hidratos. A forma amorfa consiste de arranjos moleculares desordenados, não possuindo uma estrutura cristalina definida (RAW et al., 2004).

A ocorrência de formas polimórficas é relativamente comum, sendo que cerca de um terço dos compostos orgânicos apresentam esse fenômeno. Segundo Doelker (1988), mais de 35% dos fármacos descritos na Farmacopéia Européia apresentam mais de uma forma cristalina e/ou amorfa (STORPIRTIS et al., 1999).

A existência de formas polimórficas de um mesmo fármaco pode alterar as características físico-químicas, afetando diretamente o processo

de síntese do fármaco, o processo de fabricação da forma farmacêutica, a qualidade e biodisponibilidade. Dessa forma, são de fundamental importância a identificação e o controle de polimorfos, tanto na fase de desenvolvimento do produto como durante o período de comercialização (RAW, A.S., 2004).

Diversas técnicas físico-químicas são utilizadas para avaliar a presença de polimorfos, tais como: determinação de ponto de fusão, espectro infra-vermelho, difração de raios X, análise térmica (DSC) e análise termogravimétrica (TGA), análise térmica diferencial (DTA), espectroscopia Raman, microscopia óptica, ressonância magnética nuclear (NMR) e espectroscopia.

A existência de polimorfos deve ser determinada no início do desenvolvimento do fármaco e, no caso de medicamentos genéricos/similares, no início do desenvolvimento da formulação. Além da determinação da presença de polimorfos, é fundamental o conhecimento de como estes podem ser monitorados, avaliando-se também como a performance da formulação será afetada (ICH, 2001).

Com relação à solubilidade, a forma amorfa é mais solúvel do que a respectiva forma cristalina. Os solvatos e hidratos, apesar de formarem compostos com solventes, não são mais solúveis do que as formas amorfas (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995).

Um exemplo da importância de polimorfos é o caso do Rornir[®] (marca comercial do antiretroviral ritonavir), lançado no mercado americano em 1996. Dois anos após o lançamento, o fármaco começou a precipitar dentro da cápsula, fato que foi identificado através do teste de dissolução. A forma I do polimorfo foi utilizada durante todo o desenvolvimento e aprovação do produto, porém convertia-se na Forma II, que era menos solúvel, característica que alterou a biodisponibilidade do fármaco (SNIDER; ADDICKS; OWENS, 2004).

A presença de polimorfos afeta principalmente a solubilidade do fármaco no estado de equilíbrio. Solubilidade no estado de equilíbrio é a concentração de fármaco dissolvido quando o estado de equilíbrio entre o soluto e o solvente

é alcançado. Embora o teste de dissolução seja útil para avaliar a presença de polimorfos, a dissolução no estado de equilíbrio é mais confiável, uma vez que não é influenciada pelo tamanho das partículas nem pela molhabilidade (SNIDER; ADDICKS; OWENS, 2004).

Pinnamaneni, Das e Das (2002), revisaram as características da solubilidade dos fármacos pouco solúveis, a fim de prever a biodisponibilidade, e sugerem que os estudos de solubilidade no estado de equilíbrio devem ser realizados para verificação da estrutura do cristal ou o polimorfismo. O tamanho da partícula e a molhabilidade podem ser modificados pelo processo, mas a solubilidade no estado de equilíbrio é determinada pela forma polimórfica.

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) define fármacos altamente solúveis como aqueles cuja formulação da maior dosagem é solúvel em 250 mL, em meio aquoso como variação de pH entre 1-7,5 (FDA, 2000).

A existência de polimorfos não afeta a biodisponibilidade de fármacos altamente solúveis, como no caso do metoprolol, fármaco altamente solúvel e permeável. No entanto, no caso de fármacos fracamente solúveis, como a espironolactona, que possui seis formas polimórficas, a presença de polimorfos deve ser rigorosamente controlada para garantir que a biodisponibilidade do fármaco não será alterada (SNIDER; ADDICKS; OWENS, 2004).

Sob o ponto de vista regulatório, é importante destacar que não existem bases científicas que comprovem a necessidade de exigência da utilização da mesma forma polimórfica do referência pelo genérico ou similar, pois, quando a equivalência farmacêutica for comprovada com base na estrutura química do fármaco, a bioequivalência for estabelecida, e as boas práticas de fabricação e controle seguidas, a utilização de diferentes formas polimórficas não deverá causar impacto na qualidade e performance do produto (RAW et al., 2004).

Raw et al. (2004), sugerem com base nos conceitos do ICH Guidance Q6A de polimorfismo e do SCB, um procedimento, em forma de árvore de decisão, para identificar a existência de formas polimórficas e o impacto dessa presença no processo de fabricação, na estabilidade e biodisponibilidade do medicamento. De acordo com essa avaliação,

identifica-se a necessidade ou não de existirem procedimentos de controle dessas formas polimórficas.

Tamanho de partícula

A granulometria de um pó está diretamente ligada à velocidade de dissolução. A superfície das partículas ou área por unidade de massa é dada pela equação:

$$S = 6/D \times P/d$$

Em que:

S	=	unidade de massa
D	=	diâmetro das partículas
P	=	peso
d	=	densidade

Quanto menor o diâmetro da partícula, maior a superfície de contato entre o sólido e o solvente, sendo que o conhecimento e o controle do tamanho de partículas são fundamentais para os casos de fármacos pouco solúveis (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995).

Vários fármacos tiveram sua biodisponibilidade aumentada com a redução do tamanho de partículas como a espironolactona, que absorve 50% mais na forma micronizada, bem como as sulfamidas que são absorvidas por via gastrintestinal quando se encontram sob a forma de partículas microcristalinas. O cloranfenicol com partículas de diâmetro de 200 micra é absorvido após uma hora, enquanto que formulações com partículas de cloranfenicol maiores que 400 a 800 micra aumentam o tempo de absorção em até três horas (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995).

A redução do tamanho de partícula pode também ser responsável por ações tóxicas. Em 1972-1973, ocorreram problemas de intoxicação com digoxina devido à redução do tamanho de partículas (STORPIRTIS et al., 1999).

Quiralidade

Molécula quiral é aquela que tem em sua estrutura um centro assimétrico, não possui plano de simetria interno. Tal molécula existe como um par de enantiômeros. Os enantiômeros individuais de um fármaco racêmico, caracterizados por diferentes orientações espaciais, geralmente manifestam efeitos terapêuticos e reações adversas qualitativamente ou quantitativamente diferentes, em razão das exigências conformacionais implícitas no processo de interação dos fármacos com receptores específicos (CERQUEIRA, 2003).

A importância do estereoisomerismo em estudos farmacológicos e toxicológicos já foi bem definida. O emprego de testes de estereoseletividade na determinação de absorção, distribuição, metabolismo e excreção é uma prática cada vez mais comum, tanto em estudos clínicos como pré-clínicos (ANDERSSON, 2004).

Considerando que os sistemas fisiológicos são estruturas quirais e suas atividades estão relacionadas às suas estruturas, é de extrema importância a determinação da pureza isomérica dos fármacos. Muitas vezes, a ação terapêutica ou tóxica está relacionada a uma forma enantiomérica. Um exemplo recente da importância do conhecimento da ação farmacológica do enantiômero é o caso do (S)-isômero do omeprazol (inibidor da bomba de próton). O esomeprazol tem demonstrado ser mais eficaz no tratamento de gastroesofagite de refluxo em relação ao omeprazol em doses semelhantes, em razão da sua maior biodisponibilidade e menor variabilidade inter-individual, resultando em uma inibição da secreção ácida gástrica mais eficiente. Esse exemplo demonstra que o desenvolvimento de formas isoméricas mais ativas pode trazer vantagens para a terapêutica (ANDERSSON, 2004).

Com relação à bioequivalência, estudos têm sido realizados para avaliar a necessidade de determinação de estereoisômeros. No entanto, até o momento, não foi comprovada essa necessidade, tanto sob o aspecto terapêutico como regulatório, para a maioria dos casos. KARIM, em 1996, propôs um algoritmo de quando devem ser utilizados métodos

estereoseletivos, sendo indicados em apenas dois casos: (i) quando o racemato sofre extenso metabolismo de primeira passagem resultando em alterações na razão S/R, devem ser determinados os enantiômeros isolados e a mistura; (ii) quando existe um baixo metabolismo de primeira passagem, e uma razão específica de S/R é importante para o efeito terapêutico, devem-se quantificar os enantiômeros separadamente. Em todos os outros casos, não há necessidade de se utilizar métodos enantioseletivos (MIDHA et al., 1998; SRINIVAS, 2004).

9.2.4. FATORES DE FORMULAÇÃO

Forma Farmacêutica

Os sistemas de administração oral de fármacos mais utilizados na terapêutica são: comprimidos e cápsulas de liberação imediata ou modificada, suspensões, emulsões e soluções (xaropes, elixir e tinturas).

Nas formas farmacêuticas em que o fármaco se apresente dissolvido e não exista nenhum excipiente que altere a absorção, a biodisponibilidade do fármaco não será alterada. Assim sendo, as formas farmacêuticas sólidas são as que mais influenciam a absorção do fármaco. Essa preocupação também é válida no caso de suspensões, quando a dissolução do fármaco também se constitua em um passo limitante para sua absorção (STORPIRTIS, 1999).

A classificação das formas farmacêuticas sólidas orais pode ser feita sendo utilizados diferentes critérios, como o método de fabricação, o tipo de forma farmacêutica preparada, a ação terapêutica, o modo de liberação dos constituintes, entre outros (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

Liberação imediata ou convencional

As formas farmacêuticas sólidas de liberação muito rápida liberam cerca de 80% do fármaco em 15 minutos (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

Nas formas farmacêuticas de liberação imediata, o sistema farmacêutico é utilizado como suporte do princípio ativo, pouco interferindo nas características de dissolução que é controlada pelas características

físico-químicas do fármaco. Embora haja divergências entre documentos oficiais, a FDA estabelece que, de acordo com as características biofarmacêuticas do fármaco, essas formas farmacêuticas deverão liberar 85% do fármaco entre 15 e 60 minutos (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

Amidon e Bermejo (2003), definem formas de liberação imediata como aquelas que permitem a dissolução do fármaco nos líquidos gastrintestinais em até 45 minutos, geralmente, devendo-se administrar diversas vezes ao dia, dependendo da meia vida biológica do fármaco.

Liberação modificada

São desenvolvidas para atingir objetivos terapêuticos e práticos não obtidos pelas formas de liberação imediata. Podem ser caracterizadas como liberação retardada ou prolongada (AMIDON; BERMEJO, 2003).

Formas farmacêuticas de liberação retardada são formulações elaboradas para liberar o fármaco após um período de tempo pré-definido, após o qual a liberação é praticamente imediata. A liberação retardada provoca um T_{max} (tempo para atingir a concentração máxima) mais longo, mas sem modificação da concentração máxima e da meia vida de eliminação. As formulações de liberação entérica são um exemplo, pois são preparadas com um revestimento gastro-resistente que protege o fármaco do pH gástrico (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

Nas formas farmacêuticas de liberação prolongada, a taxa de liberação da substância ativa foi reduzida após a sua administração, de modo a manter a atividade terapêutica, a reduzir eventos adversos, ou para atingir qualquer outro objetivo terapêutico (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

As formas de liberação modificada permitem a redução na frequência de administração em função de permitir que quantidades constantes de fármaco sejam liberadas, diminuindo, assim, as variações das concentrações plasmáticas. Podem ser formuladas em forma de comprimidos, cápsulas, grânulos, pellets e suspensões (AMIDON; BERMEJO, 2003).

Ao contrário das formas farmacêuticas de liberação imediata, nas quais todo o sistema é concebido para favorecer o processo de dissolução, nas formas farmacêuticas de liberação modificada é a cinética de liberação que é modulada; mesmo ocorrendo a dissolução, o fármaco fica retido em seu interior (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

Os processos que decorrem na maioria dos sistemas de liberação modificada podem englobar-se numa das três categorias que seguem: difusão (fármaco revestido por membrana polimérica ou incorporado em matriz polimérica), liberação por processo de ativação (bombas osmóticas) e desagregação/erosão polimérica (incorporação do fármaco em polímeros hidrossolúveis, hidrocolóides) (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

Cápsulas

As cápsulas são receptáculos de gelatina contendo a mistura de fármaco e excipientes, podendo ser duras ou moles. Os excipientes utilizados em cápsulas são os diluentes, deslizantes e lubrificantes (AMIDON; BERMEJO, 2003).

Comprimidos

São formas farmacêuticas obtidas por compressão de uma mistura de excipientes com o fármaco. Podem ser comprimidos simples, revestidos, bucais, sublinguais, efervescentes, mastigáveis. Além dos excipientes utilizados nas formulações de cápsulas, é necessária a utilização de aglutinantes, desagregantes e até tensoativos (AMIDON; BERMEJO, 2003; STORPIRTIS et al., 1999; PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995).

Excipientes

A utilização de excipientes na produção de formas farmacêuticas está relacionada com a via de administração, forma farmacêutica, características físico-químicas do fármaco, ação terapêutica desejada, fatores tecnológicos da produção e propriedades funcionais dos excipientes. São importantes componentes de uma formulação farmacêutica, não devendo ser chamados

de componentes inertes, uma vez que podem atuar como promotores de características desejáveis ou indesejáveis do fármaco. Muitas pesquisas sobre a interação fármaco/excipiente têm sido realizadas com objetivo de otimizar os aspectos positivos das interações, tais como o aumento de solubilidade de fármacos pouco solúveis, estabilidade, aumento da biodisponibilidade, diminuição de eventos adversos (KALINKOVA, 1999).

Os métodos de análise para avaliar as interações mais utilizados são espectroscopia infra-vermelho, difração de raios X e análise térmica (KALINKOVA, 1999).

Diluentes

São adicionados para proporcionar um volume adequado para a produção da forma farmacêutica, devendo ser inerte para não alterar a estabilidade e a biodisponibilidade do fármaco. Porém, vários estudos comprovaram a interferência dos excipientes na estabilidade e velocidade de dissolução (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995).

Um estudo demonstrou que a celulose microcristalina promove a transformação da forma polimórfica E de mefloquina, para seu polimorfo D, enquanto outros diluentes como a metilcelulose, hidroxietilcelulose, crospovidona e lactose hidratada não demonstraram efeito sobre a transformação dos cristais. Outro exemplo clássico ocorreu na Austrália, em 1968-1969, quando a simples substituição do sulfato de cálcio por lactose, como diluente de cápsulas de fenitoína, resultou em aumento de biodisponibilidade que gerou vários casos de intoxicação (STORPIRTIS et al., 1999).

Os diluentes mais comumente utilizados em formas farmacêuticas sólidas são: lactose, sucrose, glicose, manitol, sorbitol, fosfato de cálcio, carbonato de cálcio e celulosas (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995).

Adkin et al. (1995), concluíram que o efeito do manitol sobre o trânsito no intestino delgado depende da concentração utilizada. Quanto menor a concentração de manitol em solução, menor o efeito sobre a diminuição do tempo de trânsito intestinal. Doses de manitol entre 0,755 e 2,264 g podem

acelerar o trânsito no intestino delgado, prejudicando a biodisponibilidade de fármacos preferencialmente absorvidos nessa porção do intestino.

Deslizantes

São coadjuvantes que melhoram a fluidez dos pós e granulados por reduzirem o atrito interparticular, tais como a sílica coloidal (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995).

Lubrificantes

São geralmente substâncias hidrofóbicas utilizadas para facilitar o deslizamento do granulado do distribuidor para a matriz e para o completo preenchimento da matriz evitando aderência do pó às punções, devendo ser deslizantes e anti-aderentes. Seu mecanismo de ação consiste em introduzir uma película entre duas superfícies de atrito. Na prática, utilizam-se associações de lubrificantes como talco e estearato de magnésio. Por formarem uma camada hidrofóbica entre as partículas inibem a penetração de água na forma farmacêutica, comprometendo a velocidade de dissolução do fármaco (STORPIRTIS et al., 1999; PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995).

Aglutinantes

São substâncias utilizadas para facilitar a união das partículas e formação dos grânulos, geralmente ativadas pelo agente de umectação formando mucilagens e soluções viscosas, sendo que, após a granulação, esse agente é eliminado por aquecimento. Entre os aglutinantes mais utilizados, destacam-se sacarose, glicose, gomas, polivinilpirrolidona, pectina, derivados de celulose (AMIDON; BERMEJO, 2003).

Desagregantes

São adicionados para acelerar a dissolução ou a desagregação dos comprimidos na água ou nos líquidos orgânicos. São substâncias que incham em presença de água; por serem muito solúveis, permitem a formação de canalículos que facilitam a entrada de água no comprimido. Os

mais comumente utilizados são: amido, derivados da celulose e polivinilpirrolidona, que na forma reticulada exerce melhor a função desagregante, recebendo a denominação de crospolividona ou crospovidona (AMIDON; BERMEJO, 2003; PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995).

Tensoativos

São utilizados para melhorar a aparência de uma preparação ou facilitar a dissolução, exercendo muitas vezes efeito sobre a membrana. Sua ação pode ser prejudicial; por exemplo, quando o fármaco é sensível ao suco gástrico, a dissolução iniciada no estômago aumenta a possibilidade de degradação do fármaco (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995).

10. FARMACOCINÉTICA

10.1. Definição

A Farmacocinética descreve a cinética da absorção de fármacos, a sua distribuição e eliminação, devendo-se considerar as diversas fases pelas quais passa um fármaco para atingir seu sítio de ação, a partir da administração de uma forma farmacêutica, conforme esquematizado na Figura 9. O sistema LADMER, que significa liberação, absorção, distribuição, metabolização e excreção, traduz bem os fenômenos aos quais o fármaco vai ser submetido para atingir o sítio de ação (RITSCHER, 1980).

Figura 9 – Esquema da cinética de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação dos fármacos (AMIDON; BERMEJO, 2003)

A descrição da distribuição e eliminação é também denominada de disposição do fármaco. Os estudos de farmacocinética envolvem aspectos experimentais e teóricos. Os aspectos experimentais estão relacionados a técnicas de amostragem de material biológico, desenvolvimento de métodos analíticos para quantificação dos fármacos e metabólitos e procedimentos que possibilitem a coleta, a manipulação e a estabilidade das amostras. Os aspectos teóricos envolvem os modelos farmacocinéticos que predizem a disposição do fármaco após sua administração. Os métodos estatísticos são utilizados para estimação dos parâmetros farmacocinéticos e interpretação dos dados. São aplicados nos modelos farmacocinéticos para determinar o erro e desvio do modelo estrutural (SHARGEL; YU, 1999).

Os modelos farmacocinéticos são utilizados na farmacocinética clínica, aplicados à monitorização terapêutica, uma vez que muitas patologias afetam a farmacocinética, assim como outros fatores como idade, genética, etnia, estado nutricional, interação fármaco-alimento. A administração de fármacos de estreita faixa terapêutica deve ser acompanhada por monitorização terapêutica, pois pequenas alterações nas

concentrações plasmáticas podem ocasionar ineficácia clínica ou efeitos tóxicos (SHARGEL; YU, 1999).

Com esse enfoque, desenvolveram-se nos últimos anos, áreas específicas como a farmacocinética clínica, a toxicocinética e a cronofarmacocinética (ARANCÍBIA; PEZOA, 1992).

O modelo farmacocinético é uma hipótese que se utiliza de conceitos matemáticos para descrever relações quantitativas. Traduz de maneira simplificada um complexo sistema de cinética do fármaco no organismo. Esses modelos matemáticos possibilitam o desenvolvimento de equações que descrevem a concentração do fármaco no organismo em função do tempo (SHARGEL; YU, 1999).

Na prática, os parâmetros farmacocinéticos são determinados experimentalmente a partir da quantificação do fármaco no plasma, em diferentes períodos de tempo. O número de parâmetros necessários para descrever o modelo depende da complexidade do processo e da via de administração do fármaco. À medida que o número de parâmetros aumenta, a dificuldade em alcançar a exatidão na sua estimativa também aumenta.

Os modelos farmacocinéticos são utilizados para: (i) prever a concentração de fármaco nos diferentes tecidos, no plasma ou na urina, com base em um esquema terapêutico; (ii) calcular o melhor esquema terapêutico para cada paciente; (iii) estimar a possibilidade de acúmulo de fármaco e/ou metabólitos; (iv) correlacionar a concentração do fármaco com atividade farmacológica ou toxicológica; (v) descrever como alterações fisiológicas ou patologias alteram a absorção, distribuição, ou eliminação do fármaco; (vi) avaliar interação entre fármacos (SHARGEL; YU, 1999).

O organismo pode ser representado por compartimentos que se comunicam entre si. Um compartimento não é uma região anatômica ou fisiológica, mas sim um tecido ou um grupo de tecidos que têm fluxo sanguíneo e afinidade pelo fármaco semelhante. O modelo de compartimento é baseado em equações lineares. Em um determinado momento, a concentração de fármaco no organismo é a soma do fármaco

presente no compartimento central (plasma e órgãos de maior perfusão) mais as concentrações dos demais compartimentos (SHARGEL, YU, 1999).

10.2. Parâmetros farmacocinéticos

Os principais parâmetros farmacocinéticos são volume de distribuição (Vd) e “clearance” (Cl).

Volume de distribuição (Vd)

O volume de distribuição ou volume aparente de distribuição não se refere, necessariamente, a um compartimento identificável. É simplesmente o tamanho de compartimento necessário para conter a quantidade total de fármaco na mesma concentração encontrada no plasma, sendo definido por:

$$V_d = D/C_p$$

Em que:

Vd	=	volume de distribuição
D	=	dose administrada do fármaco
Cp	=	concentração plasmática do fármaco

Um volume de distribuição maior que o volume plasmático corporal (> 3 – 5 L) apenas indica que o fármaco está presente em líquidos e tecidos fora desse compartimento (WINTER; KODA-KIMBLE; YOUNG, 1988).

O volume de distribuição depende da afinidade hidrófilo-lipófila. Fatores que tendem a aumentar a concentração plasmática do fármaco (baixa lipossolubilidade) aumentam a ligação de fármaco à proteína e diminuem o volume de distribuição. Conseqüentemente, a diminuição da concentração plasmática aumenta o volume de distribuição (WINTER; KODA-KIMBLE; YOUNG, 1988).

Cada fármaco tem um Vd específico e constante. Em certas circunstâncias, como em determinadas patologias, o Vd pode ser alterado (SHARGEL; YU, 1999).

“Clearance”(Cl)

“Clearance” (Cl) é a medida do fármaco eliminado do corpo sem identificar o processo, porém identifica a eficiência de uma eliminação irreversível, que consiste tanto na eliminação do fármaco inalterado através da urina, fezes, ar, suor, etc., como na excreção de seus metabólitos em diferentes compostos químicos, predominantemente através do fígado, mas também, através de outros órgãos. Quando o fármaco inalterado é metabolizado, considera-se que ele foi eliminado, mesmo com a sua transformação em metabólito. “Clearance” é definido como o volume de sangue purificado do fármaco por unidade de tempo. Pode estar relacionado a um órgão específico, como o fígado, a uma via metabólica ou ao corpo todo (SHARGEL; YU, 1999; WINTER; KODA-KIMBLE; YOUNG, 1988).

A determinação do “clearance” é importante na definição da dose de manutenção, na concentração de fármaco para se atingir o estado de equilíbrio, sendo também denominado de “steady state”, quando a concentração de fármaco administrado for igual àquela que será eliminada. A equação, a seguir, define “clearance”.

$$Cl = Dose * F / Cpss$$

Em que:

Dose = quantidade de fármaco administrado

F = fração de fármaco absorvido

Cpss = concentração do fármaco no estado do equilíbrio

Pode-se calcular o “clearance” através da determinação do fármaco em diferentes períodos de tempo e calcular a área sob a curva (ASC) como demonstrado nas equações:

$$Cl = Dose / ASC$$

via intravenosa

$$Cl = \text{Dose} * F / ASC$$

via oral

Em que:

Dose = quantidade de fármaco administrado

F = fração de fármaco absorvido

ASC = área sob a curva

O fígado e os rins são os principais órgãos de eliminação de fármacos. Fármacos lipossolúveis devem ser metabolizados pelo fígado para transformá-los em estruturas menos lipossolúveis. Os radicais adicionados nas moléculas durante o processo de metabolismo favorecem a eliminação renal. O “clearance” total é igual a:

$$\text{Clearance total} = Cl \text{ hepático} + Cl \text{ renal} + Cl \text{ outros órgãos}$$

Para um processo de eliminação de ordem zero, o “clearance” é expresso em mg/min ou mg/hora porque a taxa é constante. No entanto, no caso de eliminação que segue uma cinética de primeira ordem, a taxa não é constante e muda de acordo com a concentração do fármaco no organismo. Nesses casos, o “clearance” é expresso em L/hora ou mL/min (AMIDON; BERMEJO, 2003):

O resumo das equações relacionadas ao “clearance”, demonstrado na Figura 10, esclarece as funções deste parâmetro farmacocinético (AMIDON; BERMEJO, 2003).

Figura 10 – Equações relacionadas ao “clearance” (AMIDON; BERMEJO, 2003)

Constante de absorção (Ka)

É a constante que caracteriza a fase de absorção de primeira ordem e relaciona-se com a meia vida de absorção $t_{(1/2)abs}$ descrita pela equação:

$$Ka = 0,693/T_{(1/2)abs}$$

Em que:

$T_{(1/2)abs}$ = meia vida de absorção

Constante de eliminação (Ke)

A eliminação do fármaco do organismo pode ser baseada em uma constante, desde que siga uma cinética de primeira ordem. A taxa de eliminação é proporcional à concentração do fármaco e pode ser definida pela equação:

$$C_p = C_{p0} e^{-kdt}$$

Em que:

C_p = concentração plasmática no tempo t

C_{p0} = concentração plasmática no tempo zero

A cinética de primeira ordem refere-se a um processo no qual a concentração de fármaco no organismo diminui em escala logarítmica em função do tempo. Considerando-se que a concentração diminui logaritmicamente, o gráfico de log da concentração plasmática em função do tempo resulta em uma reta. Outro ponto importante a se salientar é que, na cinética de primeira ordem, o “clearance” e o volume de distribuição permanecem constantes, conforme demonstrado na equação:

$$K_e = Cl/V_d$$

Em que:

K_e = constante de eliminação

Cl = “clearance”

V_d = volume de distribuição

Outra forma de calcular a constante de eliminação é através da reta de decaimento do gráfico de concentração plasmática em função do tempo, considerando-se 2 pontos (AMIDON, G.L., 2003) como apresentado na equação e no exemplo a seguir :

$$K_e = \ln (C_{p1}/C_{p2})/t$$

Em que:

C_{p1} = concentração maior do fármaco

C_{p2} = segunda concentração do fármaco

t = intervalo de tempo para tomada das amostras

As Figuras 11 e 12 descrevem cálculos para determinação das constantes de absorção, eliminação e meia-vida de eliminação dos fármacos.

Figura 11 – Cálculo da K_a e da $T_{1/2}$ (AMIDON; BERMEJO, 2003)

Figura 12 – Cálculo da K_e (AMIDON; BERMEJO, 2003)

Meia-vida ($T_{1/2}$)

A meia-vida é o tempo necessário para que a concentração plasmática do fármaco se reduza à metade, sendo expressa por:

$$T_{1/2} = 0,693 \text{ Vd/Cl}$$

ou

$$T_{1/2} = 0,693/\text{Ke}$$

Tal equação pode ser deduzida a partir da expressão:

$$C_t = C_0 \cdot e^{-kt}$$

Em que:

C_t = concentração no tempo t

C_0 = concentração inicial

Considerando-se que quando t é igual a $t_{1/2}$, C_t é igual a $C_0/2$, ou seja:

$$C_t = C_0 \cdot e^{-kt}$$

$$\ln C_t = \ln C_0 - kt$$

$$\ln C_t - \ln C_0 = -kt$$

$$\ln C_0 - \ln C_t = kt_{1/2}$$

$$\ln C_0 - \ln C_0/2 = kt_{1/2}$$

$$\ln(C_0/C_0/2) = kt_{1/2}$$

$$\ln 2 = kt_{1/2}$$

$$t_{1/2} = \ln 2/k = 0,693$$

A meia-vida é aumentada pelo aumento no volume de distribuição ou diminuída por uma queda no “clearance”, e vice-versa. É uma função recíproca da taxa de eliminação. Determina a duração da ação após administração de uma dose única, o tempo necessário para se atingir o estado de equilíbrio com dose constante, e a frequência entre as dosagens (BIRKETT, 1998).

10.3. Parâmetros farmacocinéticos para avaliação da bioequivalência

Biodisponibilidade (F)

A fração do fármaco absorvido que atinge o sítio de ação é denominada biodisponibilidade absoluta, enquanto que a fração da dose que atinge a circulação sistêmica é denominada biodisponibilidade sistêmica. Entretanto, devido à dificuldade em se medir a quantidade de fármaco em seu sítio de ação, utilizam-se os termos biodisponibilidade absoluta e sistêmica como sinônimos.

A biodisponibilidade absoluta ou sistêmica é determinada através do gráfico de concentrações plasmáticas do fármaco em função do tempo (SHARGEL; YU, 1999).

ASC

A área sob a curva (ASC) do gráfico da concentração plasmática em função do tempo zero ao infinito corresponde à medida da quantidade de fármaco biodisponível. Reflete a quantidade total de fármaco inalterado que atinge a circulação sistêmica.

É o parâmetro mais importante na determinação da biodisponibilidade, pois constitui a fração do fármaco absorvido após administração de dose única do medicamento, o que pode ser representado pela equação:

$$\text{Biodisponibilidade (F)} = \frac{\text{ASC (oral)} * S \text{ (iv)} * \text{Dose (iv)}}{\text{ASC (iv)} * S \text{ (oral)} * \text{Dose (oral)}}$$

Em que:

ASC = área sob a curva

S = fração do fármaco com atividade terapêutica

$$ASC = FD/K * Vd$$

Em que:

F = fração da dose absorvida

D = dose administrada

K = constante de eliminação

Vd = volume de distribuição

ASC é diretamente proporcional à dose absorvida, representando a quantidade de fármaco realmente disponível para ser distribuída. O denominador K.Vd expressa o “clearance” total do fármaco.

Para grande maioria dos fármacos, a ASC é diretamente proporcional à dose. No entanto, em alguns casos, essa proporcionalidade não é encontrada para todas as dosagens administradas, devido à saturação do processo de eliminação, em função da cinética do fármaco no organismo ser dose dependente (SHARGEL; YU, 1999).

As Figuras 13, 14, 15 e 16 apresentam gráficos de curva de concentração plasmática em função do tempo após uma administração intravenosa, cálculo de ASC, método dos trapezóides e um exemplo de cálculo de $ASC_{0-\infty}$.

Figura 13 – Curva típica de concentrações plasmáticas após administração IV (AMIDON; BERMEJO, 2003)

Figura 14 – Cálculo da ASC (AMIDON; BERMEJO, 2003)

Figura 15 – Cálculo da ASC – Método dos trapézóides (AMIDON; BERMEJO, 2003)

Figura 16 – Cálculo de $ASC_{0-\infty}$ (AMIDON; BERMEJO, 2003)

T_{max}

Esse parâmetro corresponde ao tempo em que a concentração plasmática do fármaco atinge a concentração máxima após a administração. A absorção do fármaco continua após se atingir o T_{max} , mas em uma velocidade menor. A comparação entre os valores de T_{max} de dois produtos pode ser utilizada apenas como um indicativo da velocidade de absorção. A unidade empregada é tempo (horas ou minutos) (SHARGEL, YU, 1999).

C_{max}

É o pico da concentração plasmática e representa a concentração plasmática máxima obtida após administração extravascular. A importância do C_{max} está relacionada à eficácia e à segurança. É representado, geralmente, pelas unidades mcg/mL ou ng/mL. É diretamente proporcional à fração absorvida do fármaco, enquanto o T_{max} relaciona-se à velocidade de absorção. Esses parâmetros são obtidos diretamente na curva de concentração plasmática x tempo (CONSIGLIERI; STORPIRTIS, 2000). Porém, não são medidas puras por sofrerem interferência dos processos de distribuição e eliminação, não sendo, portanto, uma medida pura de

velocidade de absorção. Além de não ser sensível a mudanças de velocidade, sua sensibilidade como parâmetro diminui ainda mais, no caso de fármacos de meia-vida longa. Tratando-se de uma determinação de ponto único, não permite diferenciar o $T_{\max}$ do tempo de latência, além da dificuldade de ser definido quando ocorrem múltiplos picos (SHARGEL; YU, 1999).

Excreção Urinária

Um método alternativo para avaliar a biodisponibilidade é a medida da excreção urinária do fármaco inalterado em função do tempo. Esse método é baseado na premissa de que a concentração de fármaco eliminado na urina é proporcional à concentração total de fármaco no plasma e, conseqüentemente, proporcional à concentração de fármaco extraído do trato gastrointestinal. Sua utilização é indicada para fármacos que não sejam altamente metabolizados e que sejam excretados predominantemente pela via renal. Pelo menos 20% da dose administrada (iv) deve ser eliminada na forma de fármaco inalterado na urina (WINTER; KODA-KIMBLE; YOUNG, 1988).

Du^{∞}

A quantidade de fármaco excretado na urina é diretamente relacionada à quantidade total absorvida. Amostras de urina são coletadas periodicamente, de acordo com a cinética do fármaco a ser analisado, sendo que o fármaco inalterado é analisado na urina, utilizando-se método analítico validado.

O gráfico de quantidade de fármaco excretado em função do tempo é relacionado com o gráfico de concentração plasmática em função do tempo. No tempo de completa excreção do fármaco (Du^{∞}), a concentração plasmática se aproxima a zero (SHARGEL; YU, 1999).

dDu/dt

Em virtude do processo de eliminação, para grande maioria dos fármacos, seguir uma cinética de primeira ordem, a taxa de eliminação do fármaco depende da constante de eliminação k e da concentração plasmática do fármaco.

A equação, a seguir, define a velocidade de excreção do fármaco (STORPIRTIS; CONSIGLIERI, 1995):

$$\log dA/dt = \log K_u.D - (k.t/2,303)$$

Em que:

A	=	quantidade de fármaco eliminado inalterado na urina
D	=	dose administrada
T	=	tempo
k	=	constante de velocidade de eliminação total
K _u	=	constante de velocidade de eliminação renal

Considerando-se a administração oral do fármaco e que as velocidades de excreção urinária determinadas experimentalmente, na realidade, não são instantâneas, mas sim velocidades médias em determinado período de tempo ($\Delta A/\Delta t$), então, a velocidade média de excreção se aproxima muito à velocidade instantânea no ponto médio de coleta de urina (STORPIRTIS; CONSIGLIERI, 1995).

Inicialmente, os dados de excreção urinária são utilizados para prever a extensão da absorção do fármaco, embora também possam ser utilizados para prever a velocidade de absorção. No entanto, esses dados estão sujeitos a grandes variações e são menos confiáveis que os dados obtidos através da quantificação do fármaco no plasma. Atualmente são utilizados como informações adicionais aos estudos de quantificação do fármaco em plasma (WINTER; KODA-KIMBLE; YOUNG, 1988).

11. TIPOS DE ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA

A biodisponibilidade de um fármaco pode ser determinada de várias formas. No entanto, para que o objetivo seja atingido é necessária a participação de uma equipe multidisciplinar no planejamento e execução do estudo, profissionais de diferentes áreas, como especialistas em farmacocinética, bioestatística, ensaios clínicos, em análise em líquidos biológicos, entre outros. O desenho do estudo depende do objetivo a ser atingido, dos recursos analíticos para quantificação do fármaco e/ou metabólitos no líquido biológico, das características farmacodinâmicas do fármaco, da via de administração, da forma farmacêutica e das características físico-químicas do fármaco. Na Tabela 9, estão relacionados os tipos de estudo para avaliação da biodisponibilidade relativa ou bioequivalência (EMEA, 2002; SHARGEL; YU, 1999).

Tabela 9 - Tipos de estudo para avaliação de biodisponibilidade relativa/bioequivalência

Estudo	Parâmetros avaliados
Farmacocinético (níveis plasmáticos e/ou excreção urinária)	Níveis plasmáticos
	<ul style="list-style-type: none"> Concentração plasmática máxima - C_{max} Área sob a curva de concentração plasmática versus tempo – ASC_{0-t} Tempo para se atingir a concentração plasmática máxima – T_{max}
	Excreção urinária
Farmacodinâmico	<ul style="list-style-type: none"> Concentração cumulativa de fármaco excretado na urina – Du A taxa de fármaco excretado na urina (dDu/dt) Tempo máximo de excreção urinária
	<ul style="list-style-type: none"> Efeito farmacodinâmico máximo - E_{max} Tempo para o máximo efeito farmacodinâmico ASC do efeito farmacodinâmico versus tempo Tempo para o início do efeito farmacodinâmico
Clínico	<ul style="list-style-type: none"> Testes clínicos bem controlados
<i>In vitro</i>	<ul style="list-style-type: none"> Dissolução do fármaco

SHARGEL; YU, 1999

11.1. Estudos farmacocinéticos

As definições de biodisponibilidade e bioequivalência, expressas em termos da velocidade e da extensão da absorção do fármaco no sítio de

ação, enfatizam a utilização das medidas farmacocinéticas na acessibilidade de matrizes biológicas, tais como: plasma, sangue, soro ou urina, para indicar a liberação do fármaco a partir de uma forma farmacêutica na circulação sistêmica, uma vez que não é possível a determinação do fármaco no sítio de ação. No entanto, existe uma relação entre a eficácia e segurança e a concentração do fármaco e/ou de seu (s) principal (s) metabólito na circulação sistêmica. Um estudo típico é conduzido com desenho cruzado. Nesse tipo de estudo, parâmetros farmacocinéticos como “clearance”, volume de distribuição e absorção, assim como as variáveis fisiológicas (esvaziamento gástrico, motilidade gastrintestinal, pH) terão menor influência sobre a variabilidade quando comparadas à variabilidade entre as performances das formulações. Sendo assim, as diferenças entre dois produtos devido fatores da formulação, serão determinadas (EMEA, 2002; FDA, 2003).

Os estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência, realizados no país e no exterior, somente são aceitos, para fins de registro de medicamentos, quando realizados por centros devidamente certificados pela ANVISA (BRASIL, 2003a).

Os centros certificados são monitorados através de inspeção periódica ou a qualquer momento, nos casos de denúncia ou desvio de qualidade. Toda documentação pertinente aos ensaios de Biodisponibilidade/ Bioequivalência deverá permanecer arquivada e disponível durante o prazo mínimo de 15 (quinze) anos, contado da data de conclusão do estudo (BRASIL, 2003a).

Recomenda-se a realização de estudo piloto com menor número de voluntários a fim de validar a metodologia analítica e avaliar a variabilidade do fármaco, obtendo assim, dados para o cálculo do número de voluntários e otimização do cronograma de coleta. Como por exemplo, no caso de estudos com formas farmacêuticas de liberação imediata, em que a concentração máxima pode não ser determinada corretamente se o cronograma de coleta não for adequado (FDA, 2003).

Os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência deverão contemplar três etapas: clínica, analítica e estatística.

11.1.1. Etapa clínica

A etapa clínica compreende desde a seleção dos voluntários até a alta hospitalar e o último retorno para acompanhamento (BRASIL, 2002a), e deve ser realizada seguindo as Boas Práticas Clínicas (BPC).

O projeto de pesquisa, o protocolo experimental e o termo de consentimento livre e esclarecido devem ser submetidos e aprovados por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), credenciado no Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde/MS. Deverá constar no título do projeto o nome do fármaco, a dose por unidade, a forma farmacêutica e nome do fabricante dos medicamentos teste e de referência. Esse título também deverá constar no protocolo experimental, no termo de consentimento livre e esclarecido, bem como no parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (BRASIL, 2004d).

Nos casos em que seja necessário transportar as amostras biológicas (plasma, soro ou urina) deve-se seguir o procedimento de Boas Práticas de Laboratório (BPL) para preservar as características do material a ser analisado, utilizando embalagem apropriada (certificada) de acondicionamento e transporte. A temperatura da amostra biológica deverá ser registrada com aparelho calibrado para garantir a manutenção da estabilidade durante o período de transporte (BRASIL, 2004d).

Protocolo clínico

O protocolo clínico é o documento que descreve os objetivos, desenho, metodologia, considerações estatísticas, e organização de um estudo clínico. Também contém o histórico para o estudo clínico e sua justificativa. Deve ser elaborado de acordo com o guia para elaboração de protocolo de estudo de biodisponibilidade relativa/ bioequivalência, Resolução – RE 894/03. O estudo deve ser iniciado somente após aprovação do protocolo de estudo clínico pelo Comitê de Ética em Pesquisa,

(CEP), assinatura dos voluntários no termo de consentimento livre e esclarecido e após a validação da metodologia analítica de quantificação das amostras biológicas. Todos os desvios de protocolo devem ser relatados e justificados (BRASIL 2002a; BRASIL, 2003f; MENDA, 2002).

Medicamentos a serem testados

Os medicamentos teste e referência a serem submetidos ao estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência devem, inicialmente, ser analisados segundo sua monografia inscrita na Farmacopéia Brasileira e, na falta desta, em outros códigos autorizados pela legislação vigente, seguindo guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução. A diferença de teor do fármaco entre os medicamentos teste e referência não deve ser superior a 5% (cinco por cento). Deve ser comprovado que a formulação e o local de fabricação do produto teste, utilizado no estudo de biodisponibilidade relativa ou bioequivalência, são os mesmos descritos no dossiê de registro (BRASIL, 2004d).

Os medicamentos devem ser administrados aos voluntários com volume de líquido padronizado (geralmente 200 mL de água) para garantir o esvaziamento gástrico e absorção. Os voluntários devem permanecer em completo jejum até pelo menos 2 horas após a administração do medicamento (BRASIL 2004d; AMIDON; BERMEJO, 2003).

Analito a ser quantificado- fármaco inalterado e/ou metabólito

Biotransformação ou metabolismo é o processo que tem como objetivo converter compostos apolares ou pouco polares em componentes mais polares, capazes de serem eliminados do organismo. Quando o processo de conversão é de substâncias endógenas, é denominado metabolismo e quando a conversão é de substâncias exógenas, tais como fármacos, é denominado biotransformação. No entanto, o termo metabolismo popularizou-se e é utilizado atualmente para os dois casos. A biotransformação é normalmente enzimática; no entanto, alguns fármacos

podem ser transformados por processos não enzimáticos, como no caso de algumas reações de hidrólises. A maioria das enzimas, responsáveis pelo metabolismo, está localizada no fígado e no intestino, podendo existir também nos rins, pulmões e pele (SHARGEL; YU, 1999).

A biotransformação de fármacos pode ser classificada de acordo com a atividade farmacológica do metabólito ou de acordo com o mecanismo de cada reação. Para a maioria dos fármacos, a biotransformação resulta em metabólitos mais polares e inativos; no entanto, para alguns fármacos, o metabólito formado é farmacologicamente ativo ou produz toxicidade. As reações de biotransformação são classificadas em fase I e fase II. As reações de fase I incluem oxidação, redução e hidrólise, enquanto as de fase II envolvem reações de conjugação através de ligação covalente (JACKSON, 2004; SHARGEL; YU, 1999).

O conhecimento da via metabólica do fármaco é de fundamental importância para o desenvolvimento de formulações, uma vez que o tempo em que o fármaco permanece no organismo está diretamente relacionado com a segurança e eficácia do medicamento (JACKSON; ROBBIE; MARROUM, 2004).

A via de administração pode afetar o metabolismo do fármaco. Por exemplo, um fármaco administrado através da via parenteral, transdérmica ou por inalação será primeiro distribuído, sendo metabolizado no fígado depois. O contrário ocorre com o fármaco administrado por via oral, que é normalmente absorvido no segmento duodenal do intestino e transportado através dos vasos mesentéricos para a veia porta, sendo, então, metabolizado pelo fígado antes de atingir a circulação sistêmica. Fármacos que são altamente metabolizados pelo fígado ou pelas enzimas das células da mucosa intestinal apresentam uma baixa biodisponibilidade sistêmica quando administrados oralmente, sendo que esse rápido metabolismo é denominado de efeito de primeira passagem ou eliminação pré-sistêmica (SHARGEL; YU, 1999).

A suspeita do efeito de primeira passagem ocorre quando há uma grande diferença entre a dose administrada e a concentração plasmática do fármaco após administração oral (SHARGEL, YU, 1999).

As enzimas metabolizadoras desempenham um importante papel na eliminação dos fármacos, sendo que para a maioria das reações de biotransformação, o metabólito é mais polar que o fármaco inalterado. Essa transformação permite que o metabólito, mais polar, seja rapidamente eliminado pelos rins. Se o fármaco permanecer lipossolúvel, facilmente será reabsorvido através das membranas das células tubulares renais, tendendo a permanecer mais tempo no organismo (SHARGEL; YU, 1999).

O intestino também é responsável pelo metabolismo pré-sistêmico dos fármacos. As principais enzimas presentes no intestino são: o sistema citocromo P450 (CYP), isoformas 3A4 e 3A5, glucoroniltransferases, glutathione-S-transferases e sulfotransferases. Midazolam, verapamil e ciclosporina são exemplos de fármacos que sofrem extenso metabolismo de primeira passagem no fígado e no intestino, sendo difícil caracterizar o local exato em função da inacessibilidade de suas respectivas contribuições (JACKSON; ROBBIE; MARROUM, 2004).

A presença de metabolismo intestinal pode interferir na concentração de metabólito formada, pois esta pode depender da liberação do fármaco da forma farmacêutica. Formas farmacêuticas de liberação imediata podem potencialmente saturar as enzimas metabolizadoras do intestino, ocasionando uma maior biodisponibilidade do fármaco inalterado. A liberação mais lenta do fármaco, a partir de formas farmacêuticas de liberação modificada, pode resultar em um metabolismo intestinal mais intenso. Nesses casos, portanto, a fração do fármaco inalterado que não é metabolizado depende da velocidade de liberação do fármaco da forma farmacêutica e da sua velocidade de absorção. Fármacos que sofrem extenso metabolismo de primeira passagem e apresentam características de lenta absorção são mais susceptíveis às enzimas metabolizadoras (JACKSON; ROBBIE; MARROUM, 2004).

Enquanto no desenvolvimento de novos fármacos o conhecimento do metabolismo é essencial para assegurar os dados de segurança e eficácia, na comparação entre formulações, dos estudos de bioequivalência, o conhecimento da via metabólica é fundamental para a tomada de decisão sobre a quantificação ou não do metabólito. A maioria dos cientistas, na área de Biofarmácia, concordam que a quantificação do fármaco inalterado é a mais adequada, por ser essa a forma mais sensível para identificar diferenças entre as formulações (o grande objetivo da bioequivalência), devendo o metabólito ser quantificado apenas na impossibilidade de se quantificar o fármaco inalterado (JACKSON; ROBBIE; MARROUM, 2004).

Midha et al.(1999), também defenderam uma posição contrária à quantificação do metabólito, mas sob outro ponto de vista. Nesse caso, a quantificação do metabólito é vista como um parâmetro a mais na avaliação da bioequivalência, e consideram um risco desnecessário para o fabricante ter seu produto considerado bioinequivalente, baseando-se em um critério tão variável que envolve não só a absorção mas principalmente a etapa de biotransformação.

Mesmo após mais de duas décadas de pesquisa e discussão em torno da necessidade ou não de quantificação de metabólitos em estudos de bioequivalência ainda há controvérsias. Uma linha científica defende a necessidade de quantificação do metabólito quando ele é ativo, ou seja, relaciona o estudo de bioequivalência com atividade farmacológica. Outra corrente científica afirma que o estudo de bioequivalência avalia a qualidade da formulação e por isso o mais importante é a performance da formulação, mais adequadamente determinada pela quantificação do fármaco inalterado. No caso da quantificação do fármaco inalterado e do metabólito, a definição do critério de bioequivalência torna-se muito complexa, pois o fármaco inalterado pode comprovar ser bioequivalente, e o metabólito não ou vice-versa. Exigir que ambos sejam bioequivalentes aumenta o risco da indústria farmacêutica ter seu produto reprovado sem, no entanto, aumentar a segurança do paciente (JACKSON; ROBBIE; MARROUM, 2004).

Avanços na área de Farmacogenética poderão favorecer a tomada de decisão sobre a quantificação ou não de metabólitos nos casos em que for comprovada a correlação entre genótipo/fenótipo e metabolismo intestinal (JACKSON; ROBBIE; MARROUM, 2004).

O guia canadense de bioequivalência recomenda a quantificação do fármaco inalterado e, somente em casos específicos, a quantificação também do metabólito. Tratando-se de pro-fármacos, esse guia prevê que o metabólito deve ser quantificado (CANADÁ, 1992). No entanto, o “draft”, publicado pelo Health Canada em maio de 2004, propõe somente a quantificação do fármaco inalterado, mesmo para pró-fármacos. A não quantificação do fármaco inalterado somente seria aceita em casos de limitações técnicas, ou seja ausência de técnicas analíticas que permitam a quantificação do fármaco na matriz biológica (CANADÁ, 2004a).

A comunidade europeia recomenda a quantificação de metabólitos somente nos casos em que o fármaco inalterado possui meia-vida extremamente curta ou se o mesmo é instável, não permitindo a quantificação adequada. Nos casos de farmacocinética não-linear, há necessidade de se quantificar tanto o fármaco inalterado quanto o metabólito (EMEA, 2002).

A FDA recomenda sempre a quantificação do fármaco inalterado. O metabólito somente deve ser quantificado no caso em que é formado por metabolismo pré-sistêmico, sendo o mesmo responsável pela segurança e eficácia do medicamento. Nos casos em que ambos são quantificados, a bioequivalência do inalterado será considerada, sendo que os dados do metabólito são utilizados como suporte (FDA, 2003).

A ANVISA recomenda que, em geral, a bioequivalência deve ser baseada no fármaco inalterado. A não-quantificação do fármaco inalterado só será aceita nos casos em que sua concentração não puder ser adequadamente determinada por limitações analíticas ou devido à rápida biotransformação. Nesses casos, uma justificativa científica apropriada para ausência dos dados do fármaco inalterado deve ser apresentada. Quando houver metabólito ativo (equipotente ou mais ativo que o inalterado),

formado por metabolismo pré-sistêmico, que contribua para a eficácia e segurança do produto e não haja informações na literatura científica, ou esta indique a necessidade da quantificação do fármaco inalterado e do metabólito, o protocolo de estudo poderá ser submetido para avaliação prévia da ANVISA. No protocolo deverá ser definido em qual analito a bioequivalência será estabelecida. A substância escolhida para esse fim deverá cumprir os critérios estabelecidos para determinação da bioequivalência (BRASIL, 2004d).

Desenho do estudo

O estudo convencional é do tipo aberto, aleatório, cruzado. Os voluntários recebem os medicamentos teste e referência em ocasiões separadas (períodos), em esquema de dose simples ou múltipla. Pode ser utilizado desenho paralelo, quando se fizer necessário (BRASIL, 2004d).

O planejamento experimental mais utilizado nos ensaios de biodisponibilidade relativa/ bioequivalência é o cruzado (“crossover”) desde que não exista o efeito residual nos tratamentos. Caso um fármaco apresente meia-vida longa ou se o intervalo entre os períodos de tratamento, (período de “washout”), for muito curto, o efeito do mesmo poderá persistir depois do fim de período de eliminação (efeito residual). Nesse caso, é necessário distinguir a diferença entre o efeito do fármaco e os efeitos residuais. O efeito do fármaco é aquele observado durante o período no qual ele é administrado (BRASIL, 2003j).

O estudo cruzado é um planejamento de blocos aleatórios modificados nos quais cada bloco recebe mais de uma formulação de um mesmo fármaco em períodos diferentes. Um bloco pode ser um indivíduo ou um grupo de indivíduos. Os indivíduos em cada bloco recebem uma seqüência diferente de formulações. Cada indivíduo atua como seu próprio controle, o que permite uma comparação do indivíduo com ele mesmo, para as diferentes formulações. O modelo cruzado também permite a remoção da variabilidade inter-individual na comparação entre as formulações, fato que,

em geral, aumenta o poder do teste de diferença de tratamentos (BRASIL, 2003j).

A aleatorização apropriada de indivíduos para a seqüência de administração das formulações resulta em melhores estimativas não viciadas para diferença (ou razão) entre formulações (BRASIL, 2003j).

Nos desenhos de estudos paralelos, indicados para fármacos de meia-vida de eliminação longa (>24h), cada voluntário recebe ao acaso somente uma das formulações (BRASIL, 2003j).

O delineamento de um estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência é uma questão importante e depende de vários fatores, a saber: (i) número de formulações a serem comparadas; (ii) características do fármaco e sua biodisponibilidade; (iii) objetivo do estudo; (iv) variabilidade inter e intra-individuais; (v) duração do estudo e número de períodos empregados; (vi) custo de adição de um voluntário relativo à adição de um período e (vii) taxa de desistência (“dropout”) (BRASIL, 2003j).

A FDA recomenda a realização de estudos cruzados de dois períodos com duas seqüências, tanto para formas farmacêuticas de liberação imediata como modificada. No entanto, estudos em replicata podem ser utilizados por permitirem: (i) a comparação das variações intra-sujeito tanto para o produto teste como para o referência, (ii) maior informação sobre os fatores intrínsecos relacionados à performance da formulação; (iii) redução de número de voluntários, pois duplica o número de amostras. No Brasil, o guia para planejamento e realização da etapa estatística de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência apresenta várias possibilidades de desenhos replicados e não replicados (Brasil, 2003j; FDA 2003).

A realização de estudo paralelo é recomendada somente quando o desenho cruzado não pode ser utilizado, como por exemplo nos casos dos fármacos de meia-vida longa. No desenho paralelo, o voluntário é selecionado ao acaso para receber apenas uma das formulações. Os voluntários devem ser selecionados por fenotipagem com o objetivo de homogeneizar os subgrupos (JACKSON, 1994).

Tanto a ANVISA como a FDA recomendam a realização do estudo em dose única por ser mais sensível em demonstrar a bioequivalência. A EMEA recomenda que o estudo em dose múltipla (“steady-state”) seja realizado nos casos de: (i) farmacocinética dose ou tempo dependente, (ii) formulações de liberação modificada adicionalmente ao estudo em dose única, (iii) metodologia analítica não permitir a determinação da concentração plasmática após dose única, (iv) fármacos de alta variabilidade, (v) necessidade de realização de estudo com pacientes. Em todos os casos, a administração das formulações deve seguir as recomendações da bula do medicamento de referência (EMA, 2002).

O número de períodos e de seqüências do estudo será determinado em função do número de medicamentos em análise e características do fármaco em estudo, de forma a assegurar a validade estatística, conforme guia para planejamento e realização da etapa estatística de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. O intervalo entre um período e outro (“washout”) deve ser de, no mínimo, 7 meias-vidas, sendo que, no caso de estudos de dose múltipla com pacientes, a troca de medicamentos ocorre após o primeiro período. O paciente começa a tomar o medicamento a ser testado no segundo período; após o intervalo de “washout”, inicia-se a coleta das amostras seguindo o mesmo procedimento de estudo com dose única (BRASIL, 2004d; SHARGEL; YU, 1999).

No caso de estudo com dose múltipla, o tempo necessário para se atingir o estado de equilíbrio está relacionado com o parâmetro $t_{(1/2)\beta}$. É necessário um tempo de aproximadamente $6,6 t_{(1/2)\beta}$ para atingir 99% da concentração plasmática média no estado de equilíbrio ou $3,3 t_{(1/2)\beta}$ para atingir 90%. A concentração máxima (C_{max}) e a concentração mínima (C_{min}) devem ser determinadas em três dias consecutivos para verificar se o estado de equilíbrio foi alcançado. A última dose é dada após uma noite de jejum, com mais 2 horas de jejum após administração do medicamento. A partir desse ponto, as coletas das amostras são realizadas como se o estudo fosse de dose única (SHARGEL; YU, 1999).

Besag (2000), argumenta que a realização de estudo de bioequivalência com dose múltipla é mais indicada para comprovação da intercambialidade entre medicamento referência e teste, pois a maioria dos fármacos é administrada em dose múltipla e a concentração plasmática, obtida no estado de equilíbrio, é maior que a obtida após dose única. Considera, também, que os excipientes utilizados na formulação do genérico podem afetar a distribuição, o metabolismo e a absorção no estado de equilíbrio, alterações essas que não podem ser evidenciadas em estudo de dose única.

Elkoshi et al. (2002), observaram que a bioinequivalência entre duas formulações de omeprazol estava relacionada com diferença no revestimento entérico e que a mesma somente pôde ser evidenciada após estudo com dose múltipla, sugerindo, assim, que estudos com dose múltipla podem ser mais adequados para identificar diferenças entre formulações de liberação retardada.

Forma de administração

Estudos de biodisponibilidade relativa e bioequivalência devem ser realizados preferencialmente em jejum, por se tratar de um tipo de estudo mais sensível para demonstrar variações nas formulações. A ANVISA recomenda que estudos com alimentação devem ser realizados nos seguintes casos: (i) formas de liberação prolongada ou controlada (adicionalmente ao estudo em jejum); (ii) formas de liberação retardada, que apresentam revestimento gastro-resistente, quando houver indicação na bula do referência para ser administrado com alimento; (iii) formas de liberação imediata cujos fármacos tenham a absorção influenciada pela presença de alimentos, resultando em alterações clinicamente significativas e na indicação de administração do medicamento de referência mencionar a administração com alimentos. A ANVISA disponibilizou uma lista com a forma de administração do fármaco, denominada de Lista 1- Forma de Administração (<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/listas/lista1.pdf>).

Caso o fármaco a ser testado não esteja descrito na lista, deve ser feita uma consulta prévia à ANVISA (BRASIL, 2004).

População do estudo

Geralmente os estudos de biodisponibilidade relativa e bioequivalência são conduzidos com voluntários sadios aptos a assinar o termo de consentimento livre esclarecido (BRASIL, 2002a, 2004d; FDA, 2003).

Embora alguns autores argumentem que seria mais apropriada a realização de estudos com pacientes usuários do fármaco a ser testado, essa conduta apresenta uma série de limitações, tais como problemas éticos em administrar um genérico a um paciente antes da comprovação da eficácia e segurança; alta variabilidade entre indivíduos potencializada em presença de patologias, ocasionando a necessidade de utilização de um número elevado de pacientes para compensar a alta variabilidade. Além disso, diferenças observadas entre as formulações podem relacionar-se a alterações provocadas pelo estado patológico e não a diferenças entre as formulações. Em casos especiais, é necessária a realização de estudos de bioequivalência com pacientes, como em situações de alta toxicidade do fármaco a ser testado (fármacos citotóxicos) ou em estudos farmacodinâmicos. Nesses casos, os pacientes a serem introduzidos no estudo devem estar em um processo estável da doença (TOON, 1993; WELAGE et al., 2001).

A seleção de voluntários deve visar à redução da variabilidade entre sujeitos permitindo, assim, que seja detectada a diferença entre as formulações (o grande objetivo da bioequivalência). É recomendável que os estudos sejam conduzidos com indivíduos que representem a população em geral, considerando-se idade, sexo e raça. A FDA recomenda que, se o fármaco apresentar indicação para ambos os sexos, o mesmo deverá ser testado em homens e mulheres. Caso o fármaco seja utilizado preferencialmente em idosos, é recomendável que o estudo inclua voluntários acima de 60 anos. Os voluntários podem ser de ambos os

sexos, mas não podem ser tiradas conclusões sobre subgrupos. Análise estatística de subgrupos não é recomendável (FDA, 2003; EMEA, 2002).

Os critérios de inclusão e exclusão de voluntários devem ser muito claros no protocolo de estudo. Tanto o Brasil como os Estados Unidos, Canadá e Comunidade Européia recomendam a utilização de voluntários acima 18 anos. O Canadá e o Brasil recomendam que a variação de peso esteja em torno de 15% (BRASIL, 2003j; 2004d; FDA, 2003; EMEA, 2002; CANADA, 1992).

A fenotipagem e ou genotipagem dos voluntários pode ser considerada apenas em casos de estudos de biodisponibilidade exploratória e em todos os casos de desenho paralelo (EMEA, 2002).

Os voluntários podem comparecer espontaneamente a um centro clínico de biodisponibilidade/bioequivalência ou serem recrutados por meio de anúncios, desde que os anúncios sejam previamente aprovados pelo CEP. Após ser informado da natureza do estudo e assinar o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”, o voluntário será submetido a uma consulta médica e a exames complementares de acordo com a legislação vigente e o protocolo de pesquisa em questão (BRASIL, 2002a).

É recomendável a internação na noite anterior ao início do estudo, a fim de reduzir as eventuais interferências que possam ocorrer na farmacocinética dos medicamentos a serem testados, devido à ingestão de bebidas alcoólicas, poucas horas de sono ou atividade física intensa nas horas que antecedem ao estudo, bem como identificar acontecimentos entre a seleção e a internação de possíveis fatores de exclusão que possam impedir o voluntário de participar da fase clínica naquele momento (BRASIL, 2002a).

Número de voluntários

O número de voluntários é determinado, baseando-se : (i) no coeficiente de variação do fármaco que pode ser obtido a partir de estudos pilotos, de estudos anteriores ou dados de literatura; (ii) no nível de significância desejado, por exemplo: $\alpha = 5\%$; (iii) na diferença esperada entre

os produtos teste e referência (máximo 20% de diferença entre as formulações); (iv) no poder do teste. Os padrões clínicos e analíticos também podem influenciar a determinação estatística do número de voluntários. A ANVISA, a FDA, a Health Canada e a EMEA aceitam um número mínimo de 12 voluntários, desde que o poder do teste seja garantido.

O guia para planejamento e realização da etapa estatística de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, Resolução – RE 898/03 apresenta a metodologia para o cálculo do número de voluntários. Na falta de dados relativos ao coeficiente de variação do fármaco, o pesquisador responsável pelo estudo pode optar por utilizar um número mínimo de 24 voluntários. O protocolo do estudo deve estabelecer número suficiente de voluntários, prevendo possíveis "dropouts". (BRASIL, 2003j; 2004d; FDA, 2003; EMEA, 2002; CANADA, 1992).

Marzo et al. (2003), avaliaram o grau de robustez da utilização de dados provenientes de estudos pilotos com seis voluntários, na obtenção de dados de variação intra-sujeito (CV) e avaliação da razão entre os parâmetros farmacocinéticos do teste/referência. Concluíram que a estimativa resulta em um alto grau de previsibilidade, podendo ser útil no desenvolvimento farmacotécnico, nos estudos de correlação *in-vitro in-vivo* e no cálculo do tamanho da amostra para estudos de bioequivalência.

Cronograma de coleta

O cronograma de coleta deverá ser planejado para adequada determinação do C_{max} e da extensão da absorção, fato que ocorre quando a ASC é obtida a partir de medida de pelo menos 80% da ASC extrapolada do zero até o infinito. Nos casos em que a correta determinação da meia vida de eliminação for necessária, deverão ser coletados, pelo menos, três ou quatro amostras da fase terminal (EMEA, 2002).

O cronograma de coleta das amostras deverá contemplar um tempo igual ou superior a 3-5 vezes a meia-vida de eliminação do fármaco ou metabólito (BRASIL, 2004d). Deve ser conduzido um cuidadoso estudo

piloto para o correto estabelecimento do C_{max} , especialmente quando este ocorre no período que compreende os primeiros pontos. A coleta em pequenos intervalos, ou seja, 5 e 15 minutos durante primeira hora, com cerca de 2 a 4 pontos, fornecerá maior segurança para correta determinação do C_{max} (FDA, 2003).

No caso de fármacos que apresentem meia-vida de eliminação longa (superior a 24 horas), poderá ser utilizado um cronograma de coletas alternativo, até 72 horas, que possibilite a determinação da área sob a curva truncada (ASC_{0-72}), ou um estudo paralelo (BRASIL, 2004d).

A FDA recomenda estudos de ASC truncada (ASC_{0-72h}) em período de tempo que garanta o completo trânsito gastrointestinal (2 a 3 dias) para fármacos de meia-vida longa com baixa variabilidade intra-sujeito nas fases de distribuição e eliminação. Para fármacos de meia-vida longa, com alta variabilidade intra-sujeito nas fases de distribuição e eliminação, recomenda-se que uma consulta prévia à FDA seja feita antes de planejar o estudo (FDA, 2003).

Mahmood (2004), realizou estudos de simulação de concentração plasmática em função do tempo, a fim de avaliar a confiabilidade da utilização da ASC truncada em 72 horas. Concluiu que, nos casos de fármacos de meia-vida longa, a utilização de ASC truncada pode ser útil, porém existe um risco em concluir pela bioequivalência quando, na verdade, os produtos são bioinequivalentes.

Sathe, Venitz e Lesko (1999), conduziram um estudo com simulação de Monte Carlo utilizando dados de concentrações plasmáticas de 5 fármacos de meia-vida longa. Concluíram que, para determinação de bioequivalência desses fármacos, a utilização de ASC truncada após o completo período de distribuição pode ser utilizado ao invés da determinação da $ASC_{0-\infty}$.

11.1.2. Etapa Analítica

Todas as etapas da fase analítica devem ser realizadas de acordo com as normas internacionais de Boas Práticas de Laboratório (BPL) e

conforme o guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos – Resolução – RE 899/03 (BRASIL, 2002a, 2003I, 2004d).

Método analítico

O método analítico, empregado para determinação de um fármaco e/ou seus metabólitos em matrizes biológicas, é fator determinante para assegurar a exatidão, precisão e especificidade dos dados obtidos a serem utilizados para a interpretação da biodisponibilidade relativa/bioequivalência, bem como de outros estudos farmacocinéticos (EMEA, 2002; JACKSON, 1994).

A realização prévia das etapas necessárias ao desenvolvimento do método analítico para os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência assegura ao centro analítico e ao patrocinador que o estudo será realizado no prazo previsto e com confiabilidade dos resultados. Evita-se, assim, a reprovação do estudo por problemas na condução da etapa analítica (BRASIL, 2002a).

Validação

O método bioanalítico, empregado para quantificação do fármaco em matriz biológica, deve sempre ser descrito detalhadamente na forma de protocolo ou procedimento operacional padrão (POP) e ser validado para sua aplicação. É recomendável o uso de métodos cromatográficos; no entanto, existem situações em que tais métodos não podem ser utilizados, sendo necessária a utilização de ensaios imunológicos ou microbiológicos. Esses métodos possuem características específicas que devem ser consideradas durante a validação (BRASIL, 2003I; FDA, 2001a; EMEA, 2002; JACKSON, 1994; SHAH et al., 2000).

A validação do método bioanalítico consiste em determinar parâmetros que garantam a aceitabilidade, performance e confiabilidade do método, a saber: (i) estabilidade da solução estoque do padrão do analito e do padrão interno; (ii) estabilidade do analito na matriz biológica; (iii) especificidade; (iv) exatidão; (v) precisão; (vi) linearidade; (vii) limite de

quantificação, (viii) recuperação e (ix) robustez. Para tanto, esses parâmetros devem ser validados na etapa de planejamento do estudo, uma vez que o limite de quantificação está diretamente relacionado com o cronograma de coleta, e este com as características do fármaco. Falhas na determinação desses parâmetros podem acarretar a reprovação do estudo, por exemplo, pela não-quantificação das três meias-vidas de eliminação, em função do limite de quantificação ser muito alto (BRASIL, 2003I; FDA, 2001a; EMEA, 2002; JACKSON, 1994; SHAH et al., 2000).

Curva de calibração

A curva de calibração representa a relação entre a resposta do detector e a concentração conhecida do analito, devendo ser construída uma curva para cada corrida analítica para cada analito, utilizando-se a mesma matriz biológica. Uma amostra branco (isenta de padrões) e uma amostra zero (apenas com o padrão interno) e no mínimo 6 concentrações diferentes do padrão (todas contendo padrão interno) devem ser incluídas. A correta preparação da curva é fundamental, pois a concentração do fármaco nas amostras serão calculadas a partir das curvas. A faixa de linearidade compreende o limite de quantificação até 120% da concentração mais alta que se pretende analisar (BRASIL, 2003I, FDA, 2001a).

Os critérios de aceitação da curva de calibração devem ser seguidos exatamente como preconiza o guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, pois qualquer desvio desses critérios afetará a confiabilidade dos resultados, podendo ocasionar a rejeição do estudo. Destaca-se que o desvio deve ser sempre calculado em relação à concentração nominal e não deve ser superior a 20% para o limite de quantificação, nem superior a 15% para as demais concentrações. No mínimo, quatro das seis concentrações devem apresentar desvios inferiores ou iguais aos limites descritos, incluindo-se o limite de quantificação e a maior concentração da curva (BRASIL, 2003I; FDA, 2001a).

Estabilidade

A estabilidade de fármacos e/ou metabólitos em líquidos biológicos é uma função do tempo, da temperatura de armazenamento, da matriz biológica e do material de acondicionamento, não podendo ser extrapolada, portanto, para outros tipos de matrizes biológicas, materiais de acondicionamento ou temperatura (BRASIL, 2003l, 2004d; FDA, 2001a).

O estudo de estabilidade deve ser realizado impreterivelmente antes da realização do estudo de bioequivalência, pois, assim, assegurará a estabilidade do fármaco na matriz biológica, durante todas as fases do estudo, compreendidas em: (i) coleta e preparo da amostra (estabilidade à temperatura ambiente de curta duração, determinada após 4 e 24 horas), (ii) período de armazenamento que contemple a coleta da primeira amostra e a análise da última amostra (estabilidade de longa duração); (iii) após três ciclos de congelamento e descongelamento (prevendo a necessidade de descongelamento para re-análise); (iv) pós-processamento da amostra incluindo o padrão interno (período em que a amostra fica no auto-injetor). As soluções de padrão do fármaco e do padrão interno também devem ter seu período e condições de estabilidade determinadas (BRASIL, 2003l; FDA, 2001a).

O procedimento mais adequado para condução de um estudo de estabilidade consiste em: (i) preparação de um “pool” de matriz biológica + fármaco em diferentes concentrações, de acordo com a linearidade do método e com os controles de qualidade a serem utilizados na validação das corridas analíticas; (ii) determinação das concentrações das replicatas das diferentes amostras (normalmente três replicatas das concentrações baixa e alta) no tempo zero, utilizando-se curva de calibração e controles de qualidade (CQ) para validação da corrida analítica; (iii) cálculo da média, exatidão e precisão; (iv) distribuição do “pool” em número suficiente de alíquotas, de maneira a permitir a avaliação de todas as condições necessárias do estudo de estabilidade e em número suficiente de replicatas, de acordo com o guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos – Resolução – RE 899/03; (v) determinação de cada condição; (vi)

comparação das médias de cada condição com as médias das replicatas das análises no tempo zero. (BRASIL, 2003I, FDA, 2001a).

Os resultados obtidos são comparados com as concentrações médias das amostras no tempo zero ou frescas através da aplicação de regra de três, em que as concentrações iniciais são consideradas 100%. A porcentagem resultante indica a degradação do fármaco e não pode ultrapassar 15% para o fármaco ser considerado estável (BRASIL, 2003I).

Critérios para aceitação do método

Todos os parâmetros da validação do método devem ser realizados de forma a atender a legislação vigente. Preferencialmente, todas as amostras de um mesmo voluntário são analisadas na mesma corrida analítica, sendo que esta deve conter: padrões de calibração, amostras de controle de qualidade e amostras dos voluntários (BRASIL, 2003I; FDA, 2001a).

As amostras de controle de qualidade necessitam ser incorporadas em intervalos adequados, dependendo do número total de amostras da corrida, sempre em igual número de replicatas de cada concentração (baixa, média e alta), sendo o número de amostras sempre em múltiplos de três, e não devendo ser inferior a 5% do número total de amostras desconhecidas. Os resultados das amostras de CQ servirão de base para a aceitação ou rejeição da corrida analítica. No mínimo 67% (quatro de seis) das amostras de CQ devem estar dentro de mais ou menos 15% dos seus respectivos valores nominais, exceto para o limite de quantificação, para o qual se admitem desvios menores ou iguais a 20%. Ressalta-se que os 33% das amostras que podem estar fora desses limites (duas de seis) não poderão ser da mesma concentração. A determinação do intervalo de confiança para comparação da exatidão e precisão é uma alternativa adequada (BRASIL, 2003I; FDA, 2001a).

A análise das amostras poderá ser efetuada nas seguintes condições: sem réplica, em duplicata ou triplicata. Para análise de amostras em

duplicata ou triplicata, os critérios de aceitação dos resultados devem ser descritos no POP (BRASIL, 2004d; FDA, 2001a).

Todas as determinações com valores menores que o limite inferior de quantificação são consideradas iguais a zero para os cálculos estatísticos (BRASIL, 2004d; FDA, 2001a).

A rastreabilidade dos resultados é fundamental para a confiabilidade do estudo. Para tanto, os cromatogramas devem apresentar dados de identificação da corrida e da amostra, concentração calculada, parâmetros (analito e padrão interno), relação dos parâmetros analito (padrão/interno), tempos de retenção (analito e padrão interno), data e hora (BRASIL, 2003g).

Enantiômeros e racematos

A FDA recomenda a determinação de enantiômeros nos estudos de biodisponibilidade. Tratando-se de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência recomenda a determinação do racemato utilizando um ensaio aquiral. A determinação de enantiômeros em estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, somente será realizada quando as seguintes condições forem atendidas: (i) os enantiômeros exibem diferentes características farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas; (ii) a segurança e eficácia primária está relacionada ao enantiômero de menor concentração; (iii) a absorção é não-linear em pelo menos um dos enantiômeros. Nesses casos, devem ser determinadas, separadamente, biodisponibilidade relativa/bioequivalência para cada enantiômero (FDA, 2003).

11.1.3. Etapa Estatística

Os parâmetros farmacocinéticos avaliados nos estudos de bioequivalência são obtidos diretamente da curva de concentrações plasmáticas do fármaco em função do tempo. Essa curva é obtida após a quantificação do fármaco em um determinado número de amostras biológicas, relativas a tempos de coleta previamente estabelecidos, de acordo com as propriedades farmacológicas do fármaco.

As medidas fundamentais para determinação da bioequivalência entre dois medicamentos são: a área sob a curva da concentração plasmática versus tempo (ASC_{0-t}), a concentração máxima observada (C_{max}) e o tempo no qual essa concentração máxima foi alcançada (T_{max}). De acordo com a Figura 17, a extensão da absorção é determinada pela ASC_{0-t} e a velocidade pelo C_{max} , considerando-se estudos de dose única. A extensão total da absorção é obtida pelo cálculo da área sob a curva do tempo zero ao infinito ($ASC_{0-\infty}$), utilizando-se no cálculo o valor da constante de eliminação K (JACKSON, 1994; BRASIL, 2002a).

Figura 17 - Medidas fundamentais para determinação da bioequivalência média (SHARGEL; YU; PONG, 2004)

A ASC_{0-t} deve ser igual ou superior a 80% da $ASC_{0-\infty}$, exceto nos casos em que se utiliza ASC truncada, ou seja, ASC_{0-72h} (BRASIL, 2004c).

Para fazer análise estatística, os dados devem ser transformados em logaritmos, pois:

1. Justificativa em relação ao tratamento dos dados:

Em geral, uma comparação preliminar de interesse em um estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência é a utilização da razão, ao invés da diferença, entre as médias dos parâmetros farmacocinéticos (ASC e C_{max}) dos dados do produto teste e de referência. Usando-se transformação logarítmica, o modelo linear generalizado, empregado na análise de dados, permite fazer inferências estatísticas sobre a diferença entre duas médias na escala logarítmica, as quais podem ser re-transformadas em inferências estatísticas sobre a razão das duas médias na escala original (SCHUIRMANN, 1989);

2. Justificativa em relação à farmacocinética

Westlake (1973), observou que um modelo multiplicativo é adequado para medidas farmacocinéticas (ASC e C_{max}) em um estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. Assumindo que a eliminação do fármaco é de primeira ordem e somente ocorre a partir do compartimento central, a seguinte equação é obtida após uma administração extravascular (oral):

$$ASC_{0-\infty} = F.D/CL = F.D/(Vd.K_e)$$

Em que:

F	=	fração absorvida
D	=	dose administrada
F.D	=	quantidade do fármaco absorvido
CL	=	“clearance” de um dado voluntário

Portanto, o uso de ASC, como uma medida da quantidade de medicamento absorvido, envolve um termo multiplicativo (CL), o qual pode ser considerado como uma função do voluntário. Por essa razão, Westlake (1973), mostra que o efeito de voluntário não é aditivo se os dados são analisados na escala original. A transformação logarítmica, demonstrada na equação a seguir, resulta em um tratamento aditivo

$$\log \text{ASC0-}\text{¥} = \log F + \log D - \log V - \log K_e$$

Argumentos semelhantes foram dados para $C_{\max}$.

A limitação do tamanho de amostra, utilizada em um estudo típico de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, impede uma determinação confiável de distribuição do conjunto de dados. Não é recomendável testar normalidade de distribuição de erros depois de transformação logarítmica, nem se deve utilizar normalidade de distribuição de erros como uma razão para fazer análise estatística nas escalas originais. Justificativas devem ser apresentadas no caso em que se considera que é melhor realizar a análise estatística nas escalas originais do que nas escalas logarítmicas (BRASIL, 2003j).

Os métodos paramétricos de modelos lineares generalizados são para um estudo convencional do tipo cruzado 2x2; o modelo estatístico, normalmente, inclui fatores de seqüência, voluntários dentro de seqüência, período e tratamento. A ANOVA desse modelo está apresentada na Tabela 10 (BRASIL, 2002a; BRASIL, 2003j).

Tabela 10 – Análise de variância (ANOVA) para um delineamento cruzado (2x2)

Fonte	Grau de liberdade	Quadrado médio	Estatística F	Valor de P
Seqüência	1	QMS	$F_r = \text{QMS}/\text{QMV}$	> 0,10
Voluntário (seqüência)	N - 2	QMV		
Período	1	QMP	$F_p = \text{QMP}/\text{QMR}$	> 0,05
Tratamento	1	QMT	$F_t = \text{QMT}/\text{QMR}$	> 0,05
Residual	N - 2	QMR (***)		

N = número de voluntários; QMS = quadrado médio seqüência; QMV = quadrado médio do voluntário; QMP = quadrado médio do período; QMT = quadrado médio do tratamento; QMR = quadrado médio residual (***)

Efeito de seqüência e de voluntário

Mede a diferença entre os grupos de voluntários definidos naquela seqüência. É absorvido dentro do efeito de voluntário por ter pouca importância na interpretação dos dados. Cada voluntário está presente em apenas 1 seqüência, razão pela qual esse efeito é testado pelo residual e tem grande significância, uma vez que indica que o objetivo de realizar estudo cruzado foi atendido e que a variância entre sujeitos é significativamente maior que o residual (JACKSON, 1994).

Efeito de formulação

O efeito de formulação é o que realmente é determinado no estudo de bioequivalência. É um efeito puro que não envolve outros fatores, especialmente efeito de período (JACKSON, 1994).

Efeito de período

Mede as diferenças entre os dois períodos. Um estudo bem conduzido consiste na não-detecção de efeito de período. No entanto, um significativo efeito de período não invalida o estudo, mas a causa deve ser investigada (JACKSON, 1994).

Efeito residual

Mede se existe diferença entre os efeitos residuais das formulações. A inexistência de efeitos residuais não implica, necessariamente, que tais efeitos sejam nulos, mas que, se existirem, têm a mesma intensidade em ambas seqüências de tratamentos (BRASIL, 2002a; JACKSON, 1994).

Os efeitos de seqüência, de período e de tratamento devem ser testados, usando estatísticas F_r , F_p e F_t , indicadas na Tabela ANOVA, respectivamente. Deve-se notar que a igualdade entre tratamentos (inexistência de efeito de tratamento) não implica a bioequivalência entre formulações.

A probabilidade da verdadeira diferença ou razão entre os parâmetros, esteja dentro da área de segurança (intervalo de

bioequivalência), é determinada por $1 - \alpha$, em que α representa o risco do consumidor, ou seja, a probabilidade de aprovar um produto teste como bioequivalente quando, na verdade, ele não é. Quanto menor o valor de α , maior segurança na determinação da bioequivalência. Ele não é bioequivalente (JACKSON, 1994).

A construção do intervalo de confiança 90% para a diferença das médias dos dados log transformados dos medicamentos teste e referência deve ser baseada no quadrado médio residual da ANOVA, onde as médias devem ser de mínimos quadrados. Os antilogaritmos dos limites de confiança obtidos constituem o intervalo de confiança de 90% para a razão das médias geométricas entre os produtos teste e referência (BRASIL, 2003j)

Dois medicamentos serão considerados bioequivalentes se os valores extremos do intervalo de confiança de 90% da razão das médias geométricas ($ASC_{0-t \text{ teste}}/ASC_{0-t \text{ ref.}}$ e $C_{\max \text{ teste}}/C_{\max \text{ ref.}}$) forem maiores que 0,8 e menores que 1,25. Outros limites de IC de 90% para $C_{\max}$, previamente estabelecidos no protocolo, poderão ser aceitos mediante justificativas científicas. Quando clinicamente relevante $T_{\max}$ deverá também ser considerado (BRASIL, 2004d; FDA, 2003).

A determinação dos intervalos de confiança com coeficiente de confiança δ é baseada no teste de Schuirmann, aplicando-se as seguintes equações:

$$L_{\inf} = 100 * \exp \left(\mu_T - \mu_R - t_{n_1+n_2-2}^{(*)} * \sqrt{\frac{1}{2} * \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)} \right)$$

$$L_{\inf} = 100 * \exp \left(\mu_T - \mu_R + t_{n_1+n_2-2}^{(*)} * \sqrt{\frac{1}{2} * \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)} \right)$$

Em que:

$L_{\inf}$ = limite inferior do intervalo;

- L_{sup} : = limite superior do intervalo;
 n_1 e n_2 = número de voluntários na seqüência 1 e na seqüência 2
 μ_T = média de mínimos quadrados do medicamento teste;
 μ_R = média de mínimos quadrados do medicamento referência;
 $T_{n_1 + n_2}$ = valor obtido da distribuição de t-student com $n_1 + n_2 - 2$ graus de liberdade e coeficiente δ
 $(***)$ = quadrado médio residual (ANOVA)

A ANVISA e a FDA consideram dois medicamentos bioequivalentes quando o intervalo de confiança de 90% para as razões entre as médias dos parâmetros farmacocinéticos ($ASC_{0-t \text{ teste}}/ASC_{0-t \text{ ref.}}$ e $C_{max \text{ teste}}/C_{max \text{ ref.}}$) estiverem compreendidos dentro dos limites estabelecidos, de 80% a 125% (BRASIL, 2004d; FDA, 2003).

Jackson (1994), sugere a utilização de um intervalo mais estreito, por exemplo 90 a 111%, para fármacos de estreita faixa terapêutica ou de alta toxicidade.

Com relação ao parâmetro C_{max} , a Comunidade Européia e a ANVISA aceitam, em alguns casos, intervalo de confiança mais amplo, desde que previamente estabelecido no protocolo e com base nas características do fármaco, sempre que seja possível assegurar a intercambialidade (BRASIL, 2004d; EMEA, 2002).

Hauck et al. (2001), investigaram as conseqüências da alteração do intervalo de confiança de 80 a 125% para os parâmetros C_{max} e ASC para utilização de intervalos diferenciados, ou seja, mais amplo para o C_{max} (70-143%) e mantendo o intervalo de 80 a 125% para ASC. Concluíram que, nesse caso, a determinação do tamanho da amostra ficaria comprometida com a utilização de dois intervalos diferentes e somente fortes razões científicas ou clínicas poderiam justificar a ampliação do intervalo de confiança para C_{max} .

A origem dos 20% de diferença não é muito clara e parece estar relacionada a outros limites da “United States Pharmacopeia” (USP). O valor

da diferença é provavelmente derivado da soma das medidas de ASC e C_{max} , não sendo, portanto, derivado de constantes (JACKSON, 1994).

Outliers

Em um estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência com desenho cruzado, os pontos discrepantes são definidos como aqueles em que alguns voluntários “outliers” diferem notavelmente dos demais voluntários do estudo, comparando-se produto teste e referência no próprio voluntário. A existência de um “outlier” sem violação do protocolo pode indicar uma das seguintes situações: (i) falha do produto: nesse caso, uma resposta anormal pode estar presente, tanto para produto teste quanto para produto referência; (ii) subpopulação: isso pode ocorrer quando um indivíduo representa uma população na qual a biodisponibilidade de dois produtos é notavelmente diferente da maioria da população (BENET et al., 1999).

No caso de falha no produto, uma resposta discrepante pode ocorrer, tanto com o produto teste como com o referência. Porém, em se tratando de sub-população, a ocorrência de resposta discrepante com o uso do produto referência pode indicar problema na intercambialidade entre os dois produtos. Devido a esses fatos, a exclusão de “outliers” não é recomendável, principalmente para desenhos não replicados (BRASIL, 2003j; FDA, 2001b).

A agência canadense está discutindo e ainda não definiu como proceder em casos de “outliers”. Dessa forma, mantém-se a recomendação inicial de não aceitar sua retirada. Em um “workshop”, realizado em junho de 2004, discutiu-se a retirada de “outliers”, e as conclusões preliminares foram: (i) somente testes estatísticos não são suficientes para definir a existência de “outlier”; (ii) devem ser elaboradas regras para tratamento de “outliers”; (iii) a realização de estudos com re-teste do “outlier” pode influenciar os resultados finais, além de não existirem especificações para comparação entre os dados do estudo e do re-teste (CANADÁ, 2004b).

Bioequivalência média, individual e populacional

O guia da FDA, publicado em 2001, que estabelece critérios para comparação da biodisponibilidade entre duas formulações recomenda a utilização da bioequivalência média para a maioria dos estudos de bioequivalência, e apresenta a bioequivalência populacional e individual como novas metodologias que podem ser úteis em alguns casos (FDA, 2001b).

A bioequivalência média está focada apenas na comparação das médias entre os parâmetros farmacocinéticos e não na variância entre as medidas dos produtos teste e referência. Também não determina a variância da interação sujeito-formulação, uma vez que a variação na média do teste e do referência difere entre indivíduos, ao contrário do que ocorre na bioequivalência populacional e individual, em que tanto a média como a variância são incluídas. A bioequivalência populacional avalia a variabilidade das medidas na população. A bioequivalência individual avalia a variabilidade intra-sujeito, tanto para o produto teste quanto para o produto referência, bem como as interações sujeito-formulação (FDA, 2001b).

Chow e Liu (2000), identificam limitações em relação à bioequivalência média em função de: (i) avaliar somente a população média; (ii) ignorar a distribuição métrica; (iii) ignorar a interação voluntário-formulação; (iv) não responder à questão da intercambialidade entre diferentes genéricos no mercado.

As vantagens da bioequivalência individual e populacional em relação à média, segundo Chow (2000), resumem-se em: (i) considerar a média e a variância; (ii) poder ser utilizada para avaliar a intercambialidade entre os genéricos do mesmo referência já registrados; (iii) subsidiar o desenvolvimento de formulações com a menor variabilidade intra-sujeito e (iv) poder ser utilizado método estatístico que assegura o risco do consumidor no nível de significância de 5% (CHOW; LIU, 2000).

Esse autor ainda propõe que as agências regulatórias utilizem a meta-análise para comparar os parâmetros farmacocinéticos da formulação a ser aprovada com o medicamento genérico já aprovado para o mesmo

referência, a fim de garantir a intercambialidade entre todos os genéricos do mesmo referência (CHOW; LIU, 2000).

Chen et al. (2000), constataram que em mais de 25 anos de experiência com aprovação de medicamentos genéricos, nos Estado Unidos, utilizando os conceitos de bioequivalência média, não foram identificados problemas na intercambialidade entre medicamentos genéricos de um mesmo referência.

Tanto a ANVISA como a EMEA não publicaram guias com os critérios para determinação da bioequivalência populacional ou individual pela quantidade reduzida de dados relacionados a esse tipo de estudo (BRASIL, 2003j; EMEA, 2002).

11.2. Estudos Farmacodinâmicos

Em alguns casos, a quantidade de fármaco nos líquidos biológicos não possibilita sua quantificação com exatidão e precisão. Dessa forma, pode-se construir uma curva de efeito farmacodinâmico agudo x tempo, como no caso da medida do volume expiratório forçado (VEF) para broncodilatadores aerossóis. Uma curva de efeito farmacodinâmico agudo x tempo deve ser construída com base em medidas suficientemente freqüentes, de forma a possibilitar uma estimativa da área sob a curva por um período de tempo de, pelo menos, três meias-vidas do fármaco (SHARGEL; YU; PONG, 2004).

O uso de efeito farmacodinâmico agudo, para determinar a biodisponibilidade, normalmente deve ser acompanhado de uma curva de dose x resposta. Os parâmetros farmacodinâmicos obtidos são ASC relacionada ao efeito farmacodinâmico máximo em função do tempo para atingir o efeito máximo. O tempo inicial e a duração do efeito farmacodinâmico podem ser incluídos na análise dos dados (SHARGEL; YU; PONG, 2004).

11.3. Estudos Clínicos

A FDA aceita estudos clínicos para comprovação de bioequivalência entre duas formulações somente na ausência de métodos analíticos que possibilitem a determinação dos parâmetros farmacocinéticos e na impossibilidade de se utilizar métodos farmacodinâmicos. Os estudos clínicos são os menos indicados para comprovação da bioequivalência entre duas formulações por serem menos exatos, precisos, sensíveis e necessitarem de um grande número de pacientes. Esses têm sido utilizados para comprovar a bioequivalência entre formulações tópicas antifúngicas e preparações para acne (SHARGEL; YU; PONG, 2004).

11.4. Estudos *in vitro* – ensaios de dissolução

A importância dos ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais tem aumentado consideravelmente nos últimos anos, tanto em nível de pesquisa, como nas indústrias farmacêuticas. É um teste que fornece informações fundamentais para diversas áreas, a saber: desenvolvimento farmacêutico, produção, controle de qualidade e assuntos regulatórios e alterações pós-registro (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; MARQUES; BROWN, 2002).

As primeiras teorias de dissolução foram desenvolvidas em 1897. No entanto, somente em 1970, a Farmacopéia Americana (USP) incluiu, em sua XVIII edição, o teste de dissolução em uma especificação analítica de uma forma farmacêutica. Atualmente, a USP possui mais de 600 monografias² que incluem esse teste (MARCOLONGO, 2003).

A dissolução pode ser definida, em um sentido restrito, como o processo pelo qual uma substância sólida é incorporada no solvente para formar uma solução. No sentido mais amplo da palavra, como um ensaio físico que pode prever a velocidade e a quantidade de um fármaco presente em uma forma farmacêutica será liberada em um determinado meio solvente. Essa definição é a mais consistente com a aplicação dos ensaios

²MARQUES, M.R.C. (Information and Standarts Development Department, USP Pharmacopeia) **Informação pessoal**, 2004

de dissolução nos estudos biofarmacêuticos (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

A dissolução de um fármaco, a partir de uma forma farmacêutica, está relacionada com sua liberação a partir da mesma, com sua dissolução nos líquidos biológicos e com sua permeabilidade através do trato gastrointestinal. Em função da natureza crítica desses dois estágios, a dissolução *in vitro* pode indicar a performance do fármaco *in vivo* (FDA, 1997).

O desenvolvimento de ensaios de dissolução deve ser conduzido de forma a atender dois grandes objetivos: prever o comportamento *in vivo* das formas farmacêuticas e garantir a qualidade da produção lote a lote. Os ensaios de dissolução *in vitro* constituem importante meio de caracterização da qualidade biofarmacêutica de uma forma farmacêutica sólida oral, possibilitando o controle de qualidade e o estabelecimento de correlações com os dados obtidos *in vivo*. O conhecimento e controle das variáveis que podem influenciar a liberação da substância ativa, bem como a padronização e conseqüente validação dos equipamentos e metodologia analítica fortalecem a importância desses ensaios, tornando-os mais confiáveis, robustos e exeqüíveis. A seleção criteriosa das condições do ensaio deve ser orientada no sentido de se obter o máximo de poder discriminativo e resultar na capacidade de detecção de eventuais desvios aos padrões de qualidade inicialmente pretendidos (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

As velocidades de dissolução e de liberação *in vitro* podem ser afetadas por vários fatores, podendo estes ser agrupados em três categorias principais: (i) propriedades físico-químicas do fármaco: solubilidade nos meios de dissolução, pKa e pKb, tamanho de partículas, polaridade, molhabilidade, polimorfos, estabilidade no meio de dissolução; (ii) formulação farmacêutica (processo de fabricação e excipientes) e (iii) ensaio de dissolução.

Os desafios encontrados no desenvolvimento de métodos de dissolução são inúmeros, tais como: (i) seleção e volume do meio (condições "sink"); (ii) aparelho; (iii) velocidade de agitação; (iv) especificações; (v) tempos e procedimentos para amostragem; (vi) definição

dos filtros; (vii) método de quantificação; (viii) validação e (ix) perfis de dissolução. O teste de dissolução deve ser discriminativo sem ser discriminatório para a finalidade a que é destinado. Fármacos de baixa solubilidade em formulações de liberação imediata são desafiadores para o desenvolvimento de métodos de dissolução (BROWN et al., 2004; MARQUES; BROWN, 2002).

Os fatores-chave da dissolução de fármacos, no trato gastrointestinal, são a composição, o volume e a hidrodinâmica do conteúdo do lúmen após a administração da forma farmacêutica. Apenas quando esses fatores são devidamente reproduzidos *in vitro*, podem-se prever corretamente as limitações da dissolução na absorção, conforme demonstrado na Tabela 11 (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

Tabela 11 Parâmetros físico-químicos e fisiológicos importantes para a dissolução de fármacos no trato gastrointestinal

Fator	Parâmetros físico-químicos	Parâmetros fisiológicos
Superfície da área	Tamanho da partícula, molhabilidade	Tensoativos no suco gástrico e bile
Difusibilidade	Peso molecular	Viscosidade do conteúdo do lúmen
Espessura da camada do filme		Padrões de molhabilidade e velocidade de fluxo
Solubilidade	Hidrofilia, estrutura cristalina e solubilização	pH, capacidade tampão, bile, componentes dos alimentos
Quantidade do fármaco já dissolvido		Permeabilidade
Volume de solvente disponível		Secreções, Líquidos co-administrados

(MANADAS, 2002)

No Brasil, a exigência de realização de testes de dissolução deu-se a partir da publicação da primeira regulamentação técnica de medicamentos genéricos em 1999 (BRASIL, 1999c).

Na área acadêmica, o Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo iniciou as pesquisas na área, na década de 90, direcionando os trabalhos na avaliação do perfil de dissolução dos medicamentos similares no mercado farmacêutico e na

avaliação dos medicamentos adquiridos pela CEME (MARCOLONGO, 2003).

O teste de dissolução deve fazer parte do registro de medicamentos novos, genéricos e similares. Nos Estados Unidos, após o registro de um produto novo, a especificação de dissolução deve ser publicada na farmacopéia, e todos os futuros medicamentos genéricos, a serem lançados, deverão atender às mesmas especificações, tratando-se de forma farmacêutica de liberação imediata (FDA, 1997).

As especificações da dissolução *in vitro* são estabelecidas para garantir a qualidade do produto lote a lote e sinalizar potenciais problemas com a biodisponibilidade *in vivo*. A especificação de um produto novo deve ser baseada nos resultados dos ensaios clínicos, nos estudos de biodisponibilidade e ou bioequivalência, enquanto que a especificação de medicamentos genéricos deve ser baseada nos ensaios de bioequivalência e ser a mesma do produto de referência. Se a dissolução do genérico for substancialmente diferente da dissolução do medicamento de referência, deve-se estabelecer uma nova especificação para o medicamento genérico, especificação que deverá acompanhá-lo durante todo o período de comercialização (FDA, 1997; USP, 2005).

No caso de forma farmacêutica de liberação imediata, a duração do teste é, na maioria dos casos, de 30 a 60 minutos, e a especificação é de um único ponto. Especificações típicas para a quantidade de fármaco dissolvido são expressas como porcentagem do teor declarado no rótulo (Q) na faixa de 70 a 80% de Q dissolvido. Valores de Q, acima de 80%, não são utilizados porque deve ser considerada a faixa de teor do fármaco e de uniformidade da dose (FDA, 1997; MARQUES; BROWN, 2002).

Para formas farmacêuticas de liberação modificada são selecionados no mínimo, três pontos para caracterizar o perfil de liberação *in vitro* do fármaco. Tempos adicionais de amostragem podem ser necessários, dependendo do caso. O primeiro ponto, geralmente 1 a 2 horas, é escolhido para mostrar que não há liberação inicial da dose. Um ponto intermediário é escolhido para definir o perfil de liberação *in vitro* da forma farmacêutica, e

um ponto final é utilizado para mostrar a liberação completa do fármaco (FDA, 1997; MARQUES; BROWN, 2002; USP, 2005).

No caso do Brasil, os ensaios de dissolução fazem parte da comprovação da equivalência farmacêutica e devem ser realizados em centros pertencentes à REBLAS (BRASIL, 2000b).

Enquanto o teste de dissolução é um teste pontual, no qual o produto tem de estar de acordo com uma especificação, a comparação entre os perfis de dissolução avalia a dissolução em diferentes tempos indicando se duas formulações apresentam a mesma cinética de dissolução (STORPIRTIS, 1999).

A comparação entre os perfis de dissolução é uma ferramenta fundamental durante todo o ciclo de vida do produto, primeira fase do desenvolvimento da formulação, desenvolvimento analítico, controle de qualidade e estudo de estabilidade, subsidiando decisões sobre a viabilidade ou não de se realizar estudo de bioequivalência e alterações pós-registro (O'HARA et al., 1998).

A comprovação da semelhança entre os perfis de dissolução de duas formulações, realizadas simultaneamente, é aplicada no plano regulatório em diversas situações. Entre elas, destaca-se a isenção do estudo de bioequivalência das menores dosagens da maior dosagem submetida ao estudo de bioequivalência e nos casos de alterações pós-registro. Nessa comparação, avalia-se a curva como um todo, empregando-se Método Modelo Independente.

Um método modelo independente simples é aquele que emprega um fator de diferença (f1) e um fator de semelhança (f2). O fator f1 calcula a porcentagem de diferença entre os dois perfis avaliados a cada tempo de coleta e corresponde a uma medida do erro relativo entre os perfis, conforme demonstrado na fórmula a seguir:

$$f1 = \{ \sum |R_t - T_t| / \sum R_t \} \times 100$$

Em que:

- n = número de tempos de coleta
- Rt = valor de porcentagem dissolvida no tempo t (formulação referência ou antes da alteração)
- Tt = valor de porcentagem dissolvida no tempo t (formulação teste ou após a alteração)

O f2 corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis, conforme demonstrado abaixo:

$$f2 = 50 \log \{ [1 + 1/n \sum (Rt - Tt)^2]^{-0,5} \times 100 \}$$

A aplicação do método modelo independente simples está vinculada ao exato seguimento do procedimento a seguir: (i) determinação do perfil de dissolução de ambos os medicamentos: tese e referência empregando doze unidades de cada; (ii) utilização de, no mínimo, cinco pontos de coleta; (iii) inclusão de apenas um ponto acima de 85% de dissolução para ambos os produtos; (iii) coeficientes de variação para os primeiros pontos (15 minutos, por exemplo) não devem exceder 20%. Para os demais pontos, considera-se o máximo de 10%; (iv) os valores médios de Rt podem ser derivados do último lote usado como referência, sem alteração, ou de dois ou mais lotes consecutivos, sem alteração; (vi) nos casos em que a dissolução for rápida, apresentando valor igual ou superior a 85% de fármaco dissolvido em 15 minutos, os fatores f1 e f2 perdem o seu poder discriminativo e, portanto, não é necessário calculá-los. Nesses casos, deve-se comprovar a rápida dissolução dos produtos e mostrar a forma da curva, realizando coletas em, por exemplo: 5, 10, 15 e 20 ou 30 minutos (BRASIL, 2004c; FDA, 1997).

Quando dois perfis são iguais, f2 = 100, em caso de a diferença entre os perfis ser 10%, f2 será = a 50. Portanto, para que a diferença entre os perfis de dissolução de duas formulações não seja superior a 10%, o limite estabelecido para esse fator é de 50 a 100.

12. Sistema de Classificação Biofarmacêutica - SCB

Um dos grandes avanços na área de Biofarmacotécnica, nas últimas décadas, foi a criação por Amidon e colaboradores, em 1995, do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). Tendo como premissa que a solubilidade e a permeabilidade gastrintestinal são características específicas do fármaco, esses autores propõem que se pode prever, com um maior grau de assertividade, que variáveis, como formulação, presença de alimentos, esquema de dosagens, etc. irão influenciar a absorção oral do fármaco (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

Durante a última década, os avanços na área de Biofarmacotécnica têm provocado uma revolução na área de desenvolvimento de novos fármacos, nos padrões regulatórios e de harmonização de critérios. Atualmente, muitas moléculas são classificadas através do processo de “screening” e a utilização do SCB pode evitar o dispêndio de tempo e de muitos recursos financeiros com moléculas que não terão um bom desempenho *in vivo* (LOBENBERG; AMIDON, 2000).

Em relação à permeabilidade, seguindo o movimento de uma formulação através do trato gastrintestinal e aplicando a primeira lei de Fick para absorção através da superfície da mucosa, obtém-se a seguinte equação:

$$J_w = P_w * C_w = (dM/dt) * (1/A)$$

Em que:

- J_w = fluxo do fármaco (massa/área/tempo) transportado através da parede intestinal em qualquer posição e qualquer tempo
- P_w = permeabilidade efetiva
- C_w = concentração do fármaco na membrana intestinal
- A = área da superfície

A relação de balanço de massa é muito geral, uma vez que a superfície varia de acordo com a forma e a concentração na membrana (AMIDON et al., 1995).

Generalizando, a permeabilidade é dependente da posição e do tempo. A dependência do tempo está relacionada com a concentração do fármaco no lúmen intestinal e diretamente dependente de outros fatores, tais como: mediação de transportadores, efeitos indiretos na membrana provocados por outros fatores como a forma farmacêutica e outros fatores fisiológicos e bioquímicos, além de alterações na composição do lúmen intestinal. A permeabilidade é, muito freqüentemente, dependente da posição da molécula no duodeno, jejuno ou íleo devido a variações das células das membranas (AMIDON et al., 1995).

“Se dois medicamentos, contendo o mesmo fármaco, têm o mesmo perfil de concentração em função do tempo na superfície da membrana intestinal, terão a mesma velocidade e extensão da absorção”, sendo que esse princípio implica: se dois medicamentos apresentarem o mesmo perfil de dissolução *in vivo*, sob todas as condições do lúmen intestinal, eles terão a mesma velocidade e extensão de absorção do fármaco (AMIDON et al., 1995).

Esses dois princípios assumem que não há nenhum outro componente na formulação que afete a permeabilidade da membrana e/ou a velocidade do trânsito intestinal; se ocorrerem, essas variáveis deverão ser consideradas, devido à variabilidade do trânsito gastrointestinal e do conteúdo do lúmen no momento da administração, assim como diferenças populacionais, diferenças no estado gastrointestinal, variações intra e inter individuais. São esperadas variações na velocidade e na extensão de absorção (AMIDON et al., 1995).

Dois aspectos desses princípios devem ser considerados com mais detalhes: (i) a relação entre a dissolução *in vivo* e a concentração na parede intestinal, C_w ; (ii) a relação entre a dissolução *in vivo* e a dissolução *in vitro* (AMIDON et al., 1995).

A Figura 18 demonstra a relação entre a permeabilidade (P) de um fármaco e a dose absorvida (F). Fármacos com valores de P inferiores a 2 terão uma absorção incompleta (< 90%), enquanto para valores de P

superiores a 2, uma absorção mais completa é esperada (LOBENBERG; AMIDON, 2000).

Figura 18 – A relação entre a permeabilidade humana e a fração da dose absorvida (LOBENBERG; AMIDON, 2000)

Martinez e Amidon (2002), propõem que a isenção de estudos de bioequivalência com base no perfil de dissolução *in vitro* esteja baseada no entendimento da relação entre as características de absorção, solubilidade e dissolução do fármaco, assumindo que:

1. A comparação do perfil de dissolução de duas formulações *in vitro* deve refletir as diferenças das formulações *in vivo*;
2. Se duas formulações apresentarem perfil de dissolução equivalente *in vivo*, sob todas as condições do lúmen intestinal, essas formulações apresentarão equivalente concentração de fármaco na superfície da membrana;
3. Para que a comparação de perfil de dissolução garanta a comparação da absorção *in vivo*, a velocidade e a extensão do

fármaco, presentes na superfície da membrana, deve determinar as características de absorção da formulação.

Lobenberg & Amidon (2000) sumarizaram as relações entre dose, características de dissolução, solubilidade e propriedades de absorção do fármaco, com base no SCB, como número de dose (Do), número de dissolução (Dn) e número de absorção para caracterizar os fármacos. Esses números são combinações dos parâmetros físico-químicos e fisiológicos e representam a visão mais fundamental da absorção de fármacos no trato gastrointestinal.

O número de absorção é a razão da permeabilidade (P) e o diâmetro interno intestinal (R), multiplicado pelo tempo de residência (T_{si}) no intestino, o qual pode ser representado como a razão do tempo de residência e tempo de absorção (T_{abs}), conforme descrito na equação a seguir:

$$An = (P/R) \times T_{si} = T_{si}/T_{diss}$$

O número de dissolução (Dn) é a razão entre o tempo de residência e o tempo de dissolução (T_{diss}), o qual inclui solubilidade (C_s), difusividade (D), densidade (ρ), e o diâmetro da partícula inicial (r) de um composto e o tempo de trânsito intestinal (T_{si}), como demonstrado na equação a seguir:

$$Dn = (3D/r^2) \times (C_s/\rho) \times T_{si} = T_{si}/T_{diss}$$

O número de dose (Do) é definido como a razão entre a dose e a solubilidade do fármaco, conforme a equação:

$$Do = (M/V_0)/C_s$$

Em que:

C_s = solubilidade
 M = dose
 V_o = volume de água administrado com a dose

A fração absorvida (F) segue uma função exponencial, como pode ser observado na equação a seguir:

$$F = 1 - e^{-2An}$$

As equações anteriores demonstram a influência da solubilidade e permeabilidade gastrointestinal na absorção de fármacos. Com base nesses parâmetros, o SCB subdivide os fármacos em quatro classes, conforme demonstrado na Tabela 12.

Tabela 12 - Classificação de fármacos de acordo com o SCB e fator limitante da absorção

Classe	Solubilidade	Permeabilidade	Fator limitante da absorção
I	Alta	Alta	Esvaziamento gástrico/Nenhuma relação com velocidade de dissolução
II	Baixa	Alta	Dissolução <i>in vivo</i>
III	Alta	Baixa	Permeabilidade/Esvaziamento gástrico
IV	Baixa	Baixa	Dissolução <i>in vivo</i> Problemas para absorção oral

AMIDON, G.L., 1995

Em agosto de 2000, foi publicado pela FDA um guia para isenção de estudos de biodisponibilidade e bioequivalência *in vivo* para formas farmacêuticas de liberação imediata (FFSLI) com base no SCB. Esse guia propôs uma mudança no paradigma regulatório na área de bioequivalência, além de estabelecer padrões para ensaios de dissolução, enfatizando a possibilidade de um teste *in vitro* substituir um ensaio *in vivo*. Essa isenção teria como base o fundamento de que, se duas formulações apresentarem o mesmo perfil de dissolução *in vivo*, sob as mesmas condições do lúmen intestinal, elas apresentarão o mesmo perfil de concentração em virtude do

tempo na superfície da membrana intestinal, o que resultará na mesma velocidade e extensão da absorção (FDA, 2000).

A primeira publicação da ANVISA, a mencionar o SCB, foi a Resolução - RDC 391, de 9 de agosto de 1999, regulamento técnico para registro de medicamentos genéricos no Brasil, atualizada pelas resoluções RE 901/03 e 310/04. Tal regulamentação indica duas aplicações para o SBC: a determinação das especificações de dissolução *in vitro* e a base para avaliar a possibilidade de uma correlação *in vitro-in vivo* (CIVIV) (BRASIL, 1999c; 2002l, 2003n, 2004b).

Com base no SCB, o guia para isenção de estudos de biodisponibilidade e bioequivalência *in vivo* para formas farmacêuticas de liberação imediata (FDA, 2000) preconiza a isenção de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência nos casos de fármacos altamente solúveis e altamente permeáveis (classe 1) em FFSLI, que exibam um rápido perfil de dissolução. A comprovação da solubilidade, permeabilidade e dissolução deve estar de acordo com a metodologia proposta no guia (FDA, 2000).

Comprovação da solubilidade

Por definição, solubilidade é a extensão pela qual uma molécula de um sólido é removida a partir de sua superfície por um solvente. A Tabela 13 apresenta a nomenclatura utilizada para descrever a solubilidade de uma substância em uma quantidade aproximada de solvente (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

Tabela 13- Descrição de solubilidade

Nomenclatura	Quantidade aproximada de solvente para dissolver 1 parte do soluto
Muito solúvel	Menos de 1 parte
Facilmente solúvel	De 1 a 10
Solúvel	De 10 a 30
Levemente solúvel	De 30 a 100
Pouco solúvel	De 100 a 1.000
Muito pouco solúvel	De 1.000 a 10.000
Praticamente insolúvel	Mais de 10.000

MARTINEZ; AMIDON, 2002

De acordo com o guia de isenção de bioequivalência da FDA, referido anteriormente, a solubilidade de um fármaco é determinada pela dissolução da dosagem mais alta de uma forma farmacêutica de liberação imediata em 250 mL ou menos de uma solução tampão de pH 1,0 a 7,5. O volume de 250 mL é estimado com base no desenho de um estudo de bioequivalência, no qual o medicamento é administrado com 250 mL de água. O número de diferentes pH(s), a serem testados, depende das características de ionização do fármaco e de seu pK_a . Por exemplo, se o pK_a variar na faixa de 3-5, a solubilidade deverá ser determinada em: $pH = pK_a$, $pH = pK_a - 1$, $pH = pK_a + 1$ e nos pH(s) 1 – 5, devendo ser realizado com três replicatas, sendo o pH determinado depois da adição do fármaco na solução tampão (FDA, 2000).

Comprovação da Permeabilidade

A permeabilidade é baseada indiretamente na extensão da absorção (fração absorvida da dose e não fração sistêmica) de um fármaco em humanos, e diretamente através da medida da velocidade de transferência de massa através da membrana intestinal humana. Métodos não envolvendo seres humanos, capazes de prever a extensão da absorção, podem ser utilizados como alternativa para determinação da permeabilidade. A Tabela 14 apresenta os métodos para comprovação da permeabilidade de fármacos, mais aceitos pela FDA (FDA, 2000).

Tabela 14 - Métodos para determinação da permeabilidade de fármacos

Métodos		Restrições
Estudos Farmacocinéticos em humanos	Balanço de Massas	<ul style="list-style-type: none"> Grande número de voluntários Alta variabilidade
	Biodisponibilidade absoluta BA oral / BA iv	<ul style="list-style-type: none"> Necessidade de comprovação da estabilidade do fármaco no trato gastrointestinal Necessidade de comprovação da estabilidade do fármaco no trato gastrointestinal quando BA < 90%
	Estudos <i>in vivo</i> de perfusão intestinal em humanos	
Determinação da Permeabilidade Intestinal	Estudos <i>in vivo</i> ou <i>in situ</i> de perfusão intestinal utilizando modelo animal	<ul style="list-style-type: none"> Indicado somente para fármacos transportados por transporte passivo Necessidade de comprovação da estabilidade do fármaco no trato gastrointestinal
	Estudo <i>in vitro</i> de permeação usando tecido humano ou animal	<ul style="list-style-type: none"> Dificuldade em comprovar a reprodutibilidade "System suitability"
	Estudo <i>in vitro</i> de permeação através de uma monocamada de cultura de células epiteliais – Caco-2	

FDA, 2000; LINDENBERG, 2004

Como demonstrado na Tabela 14, os modelos existentes para a determinação da permeabilidade intestinal são dispendiosos e de difícil validação. O modelo que emprega células Caco-2 tem sido mais utilizado para determinação da permeabilidade de fármacos. Estudos têm demonstrado que as taxas de permeação de fármacos através dessas células correlacionam-se positivamente com a porcentagem de fármacos absorvidos no organismo, tanto por difusão passiva quanto por transporte ativo (FDA, 2000; ARTURSSON; KARLSSON, 1991).

Numerosos estudos *in vitro*, utilizando células Caco-2, sugerem que transportadores podem facilitar ou limitar a absorção de muitos fármacos como digoxina e alguns fármacos anti-retrovirais inibidores da protease, incluindo indinavir, ritonavir e saquinavir. No entanto, estudos *in vivo* têm evidenciado que os transportadores não influenciam de maneira significativa

a absorção *in vivo*. Essa aparente discrepância entre os comportamentos *in vitro* e *in vivo* pode ser explicada pela diferença inerente de cada sistema. Sendo assim, as conclusões de estudos *in vitro* devem ser cuidadosamente avaliadas antes de serem extrapoladas para as condições *in vivo* e a influência dos transportadores na absorção de fármacos deve ser minuciosamente explicada quando se tratar de isenção de estudos de bioequivalência com base no SCB (YU et al., 2002).

Um fármaco de alta permeabilidade é, geralmente, aquele cuja biodisponibilidade absoluta é maior que 90%, na ausência de instabilidade no trato gastrointestinal, ou quando esse parâmetro for determinado experimentalmente. O SCB sugere que para fármaco de alta solubilidade e alta permeabilidade (classe I) e para alguns fármacos de alta solubilidade e baixa permeabilidade (classe III), a obtenção de 85% de dissolução em HCl 0,1M, em até 15 minutos, pode garantir que a biodisponibilidade do fármaco não é limitada pela dissolução. Nesses casos, o passo limitante da velocidade de absorção do fármaco é o esvaziamento gástrico (FDA, 2000).

Comprovação da Dissolução

A determinação das características de dissolução da formulação e da semelhança entre os perfis de dissolução deve ser realizada, utilizando-se o aparato de dissolução I (cesta) a uma velocidade de 100 rpm ou aparato de dissolução II (pá) a uma velocidade de 50 rpm, empregando 900 mL dos seguintes meios de dissolução: (i) HCl 0,1 N ou líquido gástrico simulado USP sem enzimas; (ii) tampão pH 4,5; e (iii) tampão pH 6,8 ou líquido intestinal simulado USP sem enzimas. Para cápsulas e comprimidos revestidos com gelatina pode ser utilizado líquido intestinal simulado com enzimas (FDA, 2000).

A seleção das especificações do teste de dissolução baseia-se na comparação dos dados *in vitro*, com os parâmetros farmacocinéticos do fármaco disponível na literatura. O aparato I da USP é mais indicado para cápsulas, e o aparato II é recomendável para avaliação de comprimidos. A

comparação entre os perfis de dissolução deve ser realizada utilizando-se a metodologia para determinação do fator de semelhança f_2 (FDA,2000).

A FDA recomenda que outros fatores, além da solubilidade, permeabilidade do fármaco e dissolução da forma farmacêutica, sejam avaliados na bioisenção: (i) influência dos excipientes; (ii) pro-fármacos; (iii) fármacos de estreita faixa terapêutica; (iv) fármacos para serem absorvidos na cavidade oral (FDA, 2000).

IV - MATERIAL E MÉTODOS

1. Materiais

- 1.1 Base de dados ANVISA sobre registros de medicamentos genéricos e similares;
- 1.2 Base de dados ANVISA sobre estudos de biodisponibilidade relativa e bioequivalência;
- 1.3 Regulamentos técnicos sobre medicamentos no Brasil, Estados Unidos, Canadá e Comunidade Européia;
- 1.4 Regulamentos técnicos de medicamentos genéricos e similares no Brasil.

2. Métodos

- 2.1 Realização de levantamento bibliográfico sobre os temas mais relevantes e diretamente ligados à implementação da política de medicamentos genéricos, considerando aspectos técnicos, científicos e regulatórios dos fatores que afetam a biodisponibilidade de formas farmacêuticas sólidas, com ênfase em biodisponibilidade relativa e bioequivalência;
- 2.2 Descrição e avaliação do processo de elaboração e revisão do regulamento técnico para registro de medicamentos genéricos no Brasil e suas conseqüências sobre a adoção de nova regulamentação técnica para o registro de medicamentos similares;
- 2.3 Descrição e avaliação do processo de implementação dos medicamentos genéricos no Brasil;

2.4 Realização de levantamento de dados referentes ao número de registros de medicamentos genéricos e similares no Brasil que incluíram estudos de biodisponibilidade relativa e bioequivalência;

2.5 Avaliação dos medicamentos que contêm fármacos da Classe I do SBC e que deram origem a estudos de biodisponibilidade relativa e bioequivalência, visando ao registro de medicamentos genéricos e similares no Brasil.

V – RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. Análise da implantação e evolução da regulamentação técnica de medicamentos genéricos no Brasil

Após a publicação da primeira regulamentação técnica de medicamentos genéricos, a Resolução – RDC 391/99, os primeiros processos eram analisados por reduzida equipe de farmacêuticos, que foi sendo progressivamente ampliada para contemplar a análise dos aspectos legais e técnicos relativos à formulação, produção, controle de qualidade e equivalência farmacêutica (avaliados por equipe em Brasília). A avaliação dos protocolos e dos relatórios técnicos relativos à bioequivalência era analisada, inicialmente, por uma única farmacêutica que, posteriormente, iniciou a formação de equipe que se estabeleceu em São Paulo, formando a Unidade de Avaliação de Estudos de Bioequivalência.

Os primeiros laboratórios a registrarem genéricos no Brasil foram laboratórios nacionais, muitos deles relacionados a práticas comerciais agressivas, especialmente no mercado varejista. Tal fato gerou certo grau de desconfiança no meio médico-científico.

Os primeiros registros de medicamentos genéricos foram publicados em 02.02.2000. Correspondiam a três formas farmacêuticas isentas de bioequivalência (cremes, soluções) e a três outros produtos, cujos fabricantes apresentaram estudos de bioequivalência realizados, inicialmente, para efeito de marketing. Até agosto de 2000, os registros de genéricos relacionados a formas farmacêuticas isentas do teste de bioequivalência predominavam.

A partir de setembro de 2000, os primeiros genéricos importados foram registrados (www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/listas), o que constituiu estratégia governamental para o incentivo de parcerias entre empresas nacionais e internacionais que propiciassem futura internalização da produção desses genéricos no território brasileiro, atraindo investimentos para o setor farmacêutico.

No decorrer das atividades de inspeção dos centros de bioequivalência pela CIBIO, que em princípio tinham caráter orientativo, foi

observado que, por tratar-se de uma atividade completamente nova no Brasil, os centros apresentavam muitas dúvidas técnicas, especialmente relacionadas à validação da metodologia analítica, análise estatística, manipulação e armazenamento das amostras biológicas, confinamento de voluntários e estudos de estabilidade de fármacos, entre outros (BRASIL, 2002a).

A partir dessa necessidade, foram criados grupos de discussão, envolvendo profissionais da ANVISA, das universidades e da iniciativa privada, especialistas em diversas áreas, como farmácia, medicina, química e estatística, com objetivo de elaborar um Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência e um roteiro de inspeção que seria publicado em forma de resolução juntamente com as normas de certificação de centros de biodisponibilidade/bioequivalência (BRASIL, 2002a).

No ano de 2002, foi concluído e publicado o Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade e Bioequivalência e, em maio de 2003, foi publicada a Resolução RDC 103 que regulamentou as atividades dos Centros de Bioequivalência e estabeleceu um roteiro de inspeção para certificação dos centros nacionais e internacionais. Após cento e vinte dias da publicação dessa resolução, passou-se a exigir que somente os centros certificados realizassem estudos de biodisponibilidade/bioequivalência para fins de registro de medicamentos no país (BRASIL, 2002a; BRASIL, 2003a).

Atualmente, estão certificados 18 centros nacionais, sendo que 9 destes realizam as três etapas do estudo (clínica, analítica e estatística) e o restante realiza apenas uma ou duas das etapas. No caso dos internacionais, do total de 22 centros certificados, 14 realizam as três etapas, conforme demonstrado na Figura 19.

A experiência acumulada e a necessidade de contínua adequação aos critérios internacionais fizeram com que a regulamentação técnica de medicamentos genéricos no Brasil fosse alterada quatro vezes após sua primeira publicação.

Figura 19 - Distribuição de centros de bioequivalência certificados pela ANVISA de acordo com a etapa de estudo

As Tabelas 15 a 28 resumem as principais características e alterações ocorridas na regulamentação técnica de medicamentos genéricos no período de 1999 a 2004 (BRASIL, 1999c; BRASIL, 2001b; BRASIL, 2002b, c, d, e, f, g, h, i, j, l, m; BRASIL, 2003b, c, d, e, f, g, h, i, j, l, m, n, o, p; BRASIL, 2004c, d).

Tabela 15 - Principais características da primeira regulamentação técnica de medicamentos genéricos no Brasil

Resolução	Características
RDC 391, de 09/08/99	Pré-submissão obrigatória <ul style="list-style-type: none"> Produção e Controle de Qualidade <ul style="list-style-type: none"> Dossiê de produção de 3 lotes pilotos Validação do processo produtivo (utilizando os lotes pilotos) Indicação do fabricante do fármaco (máximo três) Apresentação da rota de síntese, contendo isômeros e polimorfos Especificações e metodologia analítica validada Equivalência Farmacêutica Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade (BPF) Estudo de estabilidade realizado nas condições da Zona 4 Bioequivalência <ul style="list-style-type: none"> Quantificação do fármaco ou metabólito "Washout" de no mínimo 5 t½ Número mínimo de voluntários (normalmente 24) Desvio de peso $\pm 10\%$ do considerado normal Utilização de medicamento referência nacional e internacional Prescrição: No SUS pela DCB - Rede privada: marca ou DCB Dispensação: Possibilidade do farmacêutico fazer a troca do medicamento de referência pelo genérico, caso o prescritor da rede privada não faça restrições
Regulamento técnico para Registro de Genéricos no Brasil	

Por tratar-se de regulamentação inédita no país, envolvendo a comprovação dos resultados dos estudos de estabilidade, equivalência farmacêutica e bioequivalência, e considerando que não havia experiência das indústrias e centros de equivalência farmacêutica e de bioequivalência, que também estavam iniciando a prestação de serviços nessas áreas, a ANVISA considerou fundamental incluir na primeira versão do regulamento técnico uma etapa que foi denominada de pré-submissão obrigatória.

Dessa forma, as indústrias farmacêuticas tiveram que apresentar à ANVISA, antes de iniciar o desenvolvimento do produto, um relatório de pré-submissão contendo os dados relativos ao medicamento genérico que pretendiam registrar, ou seja, quais seriam a formulação, os processos de fabricação, os métodos de controle de qualidade e como iriam comprovar a estabilidade. Além disso, era necessário incluir os protocolos dos testes de equivalência farmacêutica e de bioequivalência.

O relatório com esses dados era protocolado na ANVISA, que o analisava, podendo solicitar informações adicionais, se necessário. Esse procedimento foi útil especialmente em relação ao teste de bioequivalência, evitando que fossem iniciados os testes em seres humanos, havendo a possibilidade de estar sendo empregado um desenho inadequado.

A produção e a apresentação dos dados de três lotes do medicamento genérico é fundamental para que se comprovem a consistência da fabricação, o grau de conformidade com as especificações previamente estabelecidas e a reprodutibilidade entre os lotes (MENDA, 2002).

A validação adequada dos procedimentos utilizados na fabricação, a manutenção dos parâmetros lote a lote e o programa de monitoramento da qualidade após a concessão do registro, ou seja, todo o período de comercialização do medicamento, bem como a prévia avaliação e a aprovação de eventuais alterações na formulação e/ou nos processos de fabricação são os pilares de sustentação da qualidade, eficácia e da segurança do genérico disponível à população (MENDA, 2002).

Cerca de um ano e meio após a publicação da Resolução – RDC 391, a experiência acumulada na avaliação do processo de registro de genéricos gerou a primeira revisão do regulamento técnico, culminando na publicação da RDC 10, cujos aspectos fundamentais estão resumidos na Tabela 16 (BRASIL, 2001b).

Tabela 16 - Principais alterações da Resolução - RDC 391/99 – Regulamento técnico para registro de medicamentos genéricos que resultaram na Resolução - RDC 10/01

Resolução	Alterações
RDC 10, de 02/01/01	<ul style="list-style-type: none"> • Produção e Controle de Qualidade <ul style="list-style-type: none"> ○ Cronograma de validação e procedimento operacional padrão de limpeza ○ Dossiês de lotes produzidos nos três últimos anos ○ Normas para genéricos importados ○ Retirada da lista de referência como anexo e disponibilização no "site" ○ Retirada da obrigatoriedade da pré-submissão • Bioequivalência <ul style="list-style-type: none"> ○ Pré-submissão facultativa ○ Casos em que a bioequivalência pode ser substituída por testes <i>in-vitro</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Washout</i> de no mínimo 7 t½ ○ Desvio de peso ± 15% do considerado normal ○ IC 95% para fármacos de baixo índice terapêutico ○ Utilização de medicamento referência nacional e internacional • Novos anexos <ul style="list-style-type: none"> ○ Situações em que um novo estudo para comprovação de bioequivalência poderá ser requerido ○ Medicamentos que não são aceitos para registro como medicamentos genéricos ○ Guia realização de Ensaio de Dissolução para Formas Farmacêuticas Sólidas Orais de Liberação Imediata ○ Guia para Estudos de Correlação <i>in-vitro/in-vivo</i> ○ Folha de rosto do processo de registro
Primeira revisão do Regulamento técnico para Registro de Genéricos	

Considerando-se que o número de solicitações de registro de medicamentos genéricos crescia continuamente, em uma velocidade maior do que a capacidade de aumentar e capacitar as equipes que avaliavam os relatórios de pré-submissão, e que nesse período as empresas e os centros de equivalência farmacêutica e de bioequivalência já detinham maior experiência, a etapa de pré-submissão passou a ser facultativa, sendo que a ANVISA sempre manteve um canal aberto às empresas e aos centros para qualquer consulta.

Com o objetivo de evitar a submissão de registro de produtos que não se enquadram na categoria de medicamentos genéricos, incluiu-se na nova versão um anexo explicitando os casos em que essa solicitação não seria aceita por não ser tecnicamente pertinente (fitoterápicos, por exemplo).

Também foram elaborados e incluídos dois novos anexos relacionados a ensaios de dissolução e ao estabelecimento de correlações de dados *in vivo-in vitro*, o que correspondeu ao primeiro regulamento técnico que incluiu detalhamento em relação à dissolução na legislação brasileira.

Novamente, após cerca de um ano, realizou-se outra revisão do regulamento técnico. Os principais aspectos da nova versão resultante estão apresentados na Tabela 17.

Tabela 17 - Principais alterações da Resolução-RDC 10/01 - Regulamento técnico para registro de medicamentos genéricos que resultaram na Resolução - RDC 84/02

Resolução	Alterações
RDC 84, de 19/03/02	<ul style="list-style-type: none"> Anexos foram transformados em Guias e publicados em forma de Resolução – RE, fato que facilitava futuras atualizações Novos Guias: Guia para produção de lotes pilotos Guia para realização de alterações e inclusões pós-registro de medicamentos
Segunda revisão do Regulamento técnico para Registro de Genéricos	<ul style="list-style-type: none"> Guia para desenhos aplicáveis a estudos de bioequivalência apresenta vários desenhos cruzados, replicados ou não Maior detalhamento das alterações e inclusões pós-registro Bioequivalência Protocolos diferenciados para fármacos de meia vida longa Inclusão de voluntários com características diferentes das previstas, quando justificado

Pode-se afirmar que, com a publicação da Resolução RDC 84/02, o Brasil inaugurava a era do pós-registro de medicamentos, com a inclusão de um guia que continha as bases técnicas a serem seguidas pelos fabricantes quando fosse necessário alterar excipiente, local de fabricação, processos, tamanho do lote, material de acondicionamento, fornecedor do fármaco, rota de síntese, etc., a qualquer tempo, após o início da comercialização de um genérico que já havia sido aprovado com base nos testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência. O fabricante deveria demonstrar que a alteração pretendida não causaria impacto na qualidade, na estabilidade e na bioequivalência do medicamento genérico. A correlação entre a alteração realizada e a performance do produto era avaliada através da classificação do nível de alteração (nível 1,2 ou 3), testes de controle de qualidade, estabilidade, dissolução e bioequivalência (BRASIL, 2002e).

As alterações de nível 1 são aquelas em que a qualidade e a performance da formulação não serão afetadas. As de nível 2 são alterações que podem ter um impacto na qualidade da formulação, e as alterações de nível 3 são aquelas que têm um impacto significativo na qualidade da formulação. Dependendo da forma farmacêutica e da classe terapêutica, por exemplo fármacos de estreita faixa terapêutica, as alterações de nível 3 requerem a comprovação da bioequivalência (BRASIL, 2002e; SHARGEL; YU; PONG, 2004).

Após alteração, a nova formulação deve ser equivalente à formulação anterior, exceto nos casos em que haja necessidade de se realizar nova bioequivalência, envolvendo a formulação alterada e o medicamento de referência (BRASIL, 2002e; SHARGEL; YU; PONG, 2004).

Com a experiência adquirida, após avaliação de estudos de bioequivalência realizados tanto no Brasil como no exterior, empregando medicamentos de referência nacionais e internacionais, e no intuito de diminuir cada vez mais o número de exigências às empresas, bem como o número de reprovações desses estudos, incluiu-se nessa revisão um novo guia detalhando os desenhos mais empregados.

No período de março de 2002 a maio de 2003, a ANVISA promoveu amplo estudo e elaboração de novos regulamentos técnicos, que culminou na publicação de diversas RDC(s). Além disso, uma nova revisão do regulamento técnico de medicamentos genéricos foi realizada, assim como houve a adoção de nova regulamentação para medicamentos novos e similares no país.

Nas Tabelas 18 a 28, estão resumidas as principais alterações realizadas nessa etapa, destacadas para cada uma das RE(s) que compõem o regulamento técnico de registro de medicamentos genéricos.

Tabela 18 - Principais alterações da Resolução-RDC 84/02 - Regulamento técnico para registro de medicamentos genéricos que resultaram na Resolução - RDC 135/03

Resolução	Alterações
RDC 135, de 29/05/03	<ul style="list-style-type: none"> • Guia para produção de lote piloto transformado em notificação para produção de lote piloto
Terceira revisão do Regulamento técnico para Registro de Genéricos	<ul style="list-style-type: none"> • Exigência da apresentação de perfil de dissolução comparativo entre o lote de medicamento que foi submetido aos estudos de EF e BE e um lote do medicamento produzido com um fornecedor de fármaco diferente do utilizado no lote piloto • Exigência da realização do perfil de dissolução comparativo em centros REBLAS

A terceira revisão do regulamento técnico de genéricos dispensou atenção especial para os casos em que um novo estudo de bioequivalência seria necessário, após alterações pretendidas pelas empresas depois do registro, tendo, como base, amplo estudo das regulamentações vigentes nos EUA, Canadá e Comunidade Européia. Na Tabela 19, estão descritos os casos para os quais é necessário o refazimento do teste.

Tabela 19 - Principais alterações da Resolução-RE477/02 – Guia para realização de alterações e inclusões pós-registro de medicamentos que resultaram na Resolução - RE 893/03

Resolução	Alterações
RE 893, de 29/05/03 – Guia para Realização de Alterações, Inclusões e Notificações Pós-Registro de Medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> • A explicação da divisão em níveis foi disponibilizada no endereço eletrônico: http://www.ANVISA.gov.br/medicamentos/recomenda/recomenda_posregistro_tres.pdf • Exigência de novo estudo de bioequivalência nos casos de: <ul style="list-style-type: none"> • Alteração de local de produção (formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada) • Alteração de excipiente nível 2 (fármacos de faixa terapêutica estreita) <p>Alteração de excipiente e de processo (formas sólidas) nível 3</p>

O guia para protocolo e relatório técnico de estudo de bioequivalência foi transformado em dois, conforme Tabela 20, com objetivo de sistematizar a elaboração das duas etapas: pré-submissão e submissão.

Tabela 20 - Principais alterações da Resolução-RE479/02 – Guia para protocolo e relatório técnico de estudo de bioequivalência que resultaram na Resolução – RE 894/03

Resolução	Alterações
RE 894 de 29/05/03 – Guia para protocolo de estudo de bioequivalência	<ul style="list-style-type: none"> Anteriormente denominado Guia de protocolo e relatório de estudos de bioequivalência, apresenta todos os itens que um protocolo deve conter para ser suficientemente claro, completo e detalhado. O protocolo apresentado à ANVISA deve ser o mesmo submetido/aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)
RE 895 de 29/05/03 – Guia para elaboração de relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência	<ul style="list-style-type: none"> Modelo completo de relatório técnico elaborado com objetivo de diminuir o número de exigências relativas a documentos não apresentados

A denominação do guia para provas de bioequivalência de medicamentos genéricos foi alterada para guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, conforme observado na Tabela 21 com objetivo de atender às novas resoluções, publicadas na mesma data, para a regulamentação técnica do registro de medicamentos similares e adequação dos similares já registrados e registro de produtos novos.

Pela primeira vez no Brasil, passou-se a exigir a comprovação da biodisponibilidade relativa entre similares e referência ou, no caso de novas associações, a comparação entre a biodisponibilidade dos princípios ativos isolados e em associação, comprovando que a associação não altera a biodisponibilidade dos princípios ativos isolados. Com relação ao registro de novas concentrações, nova forma farmacêutica, e/ou via de administração dentro da faixa terapêutica, a biodisponibilidade relativa pode substituir estudos clínicos de fase II e III (BRASIL, 2003b,q).

Tabela 21 - Principais alterações da Resolução-RE478/02 – Guia para provas de bioequivalência de medicamentos genéricos que resultaram na Resolução RE 896/03

Resolução	Alterações
RE 896 de 29/05/03 – Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência	<ul style="list-style-type: none"> • Esclarecimentos sobre a necessidade da quantificação de metabólitos • Possibilidade da adoção de desenho paralelo • Alteração no número mínimo de voluntários para 12 com comprovação do poder do teste > 80% • ASC truncada (em 72 horas) para fármacos de $t_{1/2}$ longa • Casos em que são indicados estudos de doses múltiplas • Estudos com alimentos para formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada e formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata quando há interação • Explicação sobre estudos farmacodinâmicos • Critérios para transporte de amostras

Uma das alterações mais significativas ocorreu em relação ao número mínimo de voluntários (n) a serem empregados no estudo de bioequivalência (de 24 para 12), com a inclusão de Tabelas para orientar a determinação do n tendo como base a variabilidade do fármaco em relação aos parâmetros farmacocinéticos avaliados (BRASIL, 2003j).

A isenção de estudo de bioequivalência foi ampliada para contemplar os casos de menores dosagens das cápsulas de liberação modificada, submetidas ao estudo de bioequivalência, conforme demonstrado na Tabela 22.

Tabela 22 - Principais alterações da Resolução-RE481/02 – Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência que resultaram na Resolução 897/03

Resolução	Alterações
RE 897 – de 29/05/03 Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência	<ul style="list-style-type: none"> • A isenção para as menores dosagens foi estendida para cápsulas de liberação modificada (apresentação de perfil de dissolução) e comprimidos de liberação modificada (perfil de dissolução em três meios, entre as dosagens do referência e entre as dosagens do produto teste)

O objetivo da alteração do guia para desenhos aplicáveis pelo guia para planejamento e realização da etapa estatística de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência foi diminuir e até eliminar o número de exigências (solicitação de informações complementares) e reprovações de estudos de bioequivalência, relacionadas ao planejamento do estudo e à realização da etapa estatística. As alterações estão resumidas na Tabela 23.

Nessa fase devem ser considerados: as características farmacocinéticas do fármaco, os aspectos biofarmacotécnicos da formulação referência e a metodologia analítica a ser utilizada na quantificação do fármaco na matriz biológica para o melhor delineamento do estudo.

Tabela 23 - Principais alterações da Resolução-RE484/02 – Guia para desenhos aplicáveis a estudos de bioequivalência que resultaram na Resolução – RE 898/03

Resolução	Alterações
RE 898 – de 29/05/03	<ul style="list-style-type: none"> • Substitui o Guia para desenhos aplicáveis a estudos de bioequivalência
Guia para planejamento e realização da etapa estatística de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência	<ul style="list-style-type: none"> • Considerações fundamentais para o planejamento do estudo • Detalhamento do cálculo do número de voluntários • Detalhamento para realização da etapa estatística

As alterações do guia para validação de métodos analíticos, mencionadas na Tabela 24, foram realizadas com objetivo de esclarecer itens relacionados ao elevado número de exigências ou reprovação de estudos relacionados com a etapa analítica.

Tabela 24 - Principais alterações da Resolução-RE475/02 – Guia para validação de métodos analíticos resultaram na Resolução – RE 899/03 – Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos

Resolução	Alterações
RE 899 – de 29/05/03	<ul style="list-style-type: none"> • Dividiu o guia em duas partes: uma de validação de métodos analíticos em geral e a outra somente relacionada à validação de métodos bioanalíticos • Introduziu item com definições de termos que estavam gerando dúvidas • Detalhamento sobre a preparação de curvas de calibração, e realização de estudos de estabilidade
Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos	<ul style="list-style-type: none"> • Elevou de 5 para 6 o mínimo de pontos da curva de calibração que apresente o limite de variação esperado • Estabelecimento de limite de aceitação de 15% e 20% (limite de quantificação) para conclusão sobre a estabilidade da amostra • Ressaltou a importância da pré-validação • Reduziu de 20% para 15% o limite de aceitação dos desvios dos valores nominais dos controles de qualidades que determinam a aceitação das corridas analíticas

A redução dos desvios aceitos para aprovação das corridas analíticas foi baseada no guia da FDA de validação de métodos bioanalíticos, publicado em 2001.

Oosterhuis, J.W. e colaboradores avaliaram o impacto do erro experimental de métodos bioanalíticos na estimação dos parâmetros farmacocinéticos, e concluíram que o coeficiente de variação dos parâmetros farmacocinéticos é proporcional à variação do método analítico. Os erros afetam tanto a precisão como a exatidão desses parâmetros. Propõem que os valores discrepantes obtidos não devem ser descartados ou re-analisados sem antes uma avaliação mais detalhada. Propõem, ainda, a redução dos limites de aceitação de erros bioanalíticos de 15% para 10% a fim de assegurar a precisão e exatidão dos parâmetros farmacocinéticos obtidos (BLUME; MIDHA, 1994).

O guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI) sofreu apenas uma alteração com relação à comparação entre perfis de dissolução, conforme demonstrado na Tabela 25.

Tabela 25 - Principais alterações da Resolução - RE483/02 – Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI) que resultaram na Resolução – RE 901/03

Resolução	Alterações
RE 901 – de 29/05/03	<ul style="list-style-type: none"> Isenção da necessidade de realizar o cálculo de f2 quando houver 85% de fármaco dissolvido em 15 minutos
Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI)	

No início da implementação da política de medicamentos genéricos, era permitida a apresentação de estudos de bioequivalência realizados com o medicamento de referência internacional. Esse fato foi importante, tanto para acelerar a disponibilização para o mercado de medicamentos genéricos de diversas classes terapêuticas como para suprir a carência por centros que realizavam estudos de bioequivalência no Brasil.

A análise desses dossiês de estudos internacionais forneceu grande conhecimento aos consultores técnicos da ANVISA, fazendo com que a experiência adquirida com a avaliação desses processos fosse aplicada nas revisões da legislação e nas orientações aos centros nacionais que começavam a operar no país.

Após boa parte dos medicamentos da RENAME já terem medicamentos genéricos registrados, muitos centros de bioequivalência habilitados no país já estarem capacitados a atender a demanda interna e do vencimento do Decreto 3.675 em novembro de 2002 (medidas especiais para registro de genéricos), foi publicada a Lei 10669, de 14 de maio de 2003, que definiu prazo para aceitação de estudos de bioequivalência com referência internacional. A Tabela 26 detalha tal alteração.

Tabela 26 - Alteração da Lei 6360/76 – Limita até 30.06.03 a permissão para apresentação de estudo de bioequivalência utilizando o medicamento de referência internacional

Lei	Alterações
Lei nº 10669, de 14 de maio de 2003	<ul style="list-style-type: none"> O parágrafo único do art. 3o da Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, introduzido pelo art. 9o da Medida Provisória no 2.190-34, de 23 de agosto de 2001, passou a vigorar com a seguinte redação:
Alterou Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos	<ul style="list-style-type: none"> Parágrafo único do artigo terceiro. Até 30 de junho de 2003, no caso de medicamentos genéricos importados, cujos ensaios de bioequivalência foram realizados fora do País, devem ser apresentados os ensaios de dissolução comparativos entre o medicamento-teste, o medicamento de referência internacional utilizado no estudo de bioequivalência e o medicamento de referência nacional." (NR)

O elevado número de exigências relacionadas à realização da comparação dos perfis de dissolução, a importância de tais obrigatoriedades, com a finalidade de garantir a segurança e a eficácia após alterações pós-registro e nos casos de isenção de bioequivalência, bem como outras exigências recorrentes, geraram a necessidade de adequação das regulamentações técnicas tanto de equivalência farmacêutica como de perfil de dissolução (Tabela 27). Essas alterações foram realizadas após “Workshop” ocorrido em março de 2004, organizado em conjunto pela GEMEG e GGLAS, e que promoveu ampla discussão entre representante da Farmacopéia Americana (USP), especialista na área de dissolução, e técnicos da ANVISA, do setor regulado e dos centros de equivalência farmacêutica.

Tabela 27 - Principais alterações das Resoluções-RE 900 e 901/03 – Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica /Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI) que resultaram na Resolução – RE 310/04

Resolução	Alterações
RE 310 – de 10/09/04	<ul style="list-style-type: none"> Substitui as RE 900/03 (Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência) e RE 901/03 (Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata) Parte da RE 901 é transformada em recomendações para realização de ensaios de dissolução de formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata Isenção de testes de pirogênio e esterilidade para o medicamento referência, em alguns casos, desde que previamente justificados e autorizados pela gerência responsável pela habilitação dos centros de equivalência farmacêutica Inclusão da determinação da linearidade nos casos de transferência de metodologias analíticas para o centro de equivalência farmacêutica Determina que os estudos de perfis de dissolução comparativa devem utilizar o mesmo método empregado no estudo de equivalência farmacêutica e, no caso de métodos não farmacopéicos, os perfis de dissolução devem ser realizados em, pelo menos, três meios de dissolução diferentes, dentro da faixa de pH fisiológico Possibilidade de registrar como medicamento genérico ou similar comprimido revestido cujo medicamento de referência seja comprimido simples ou drágea ou vice-versa, desde que em nenhum dos casos o revestimento apresente função gastro-protetora Substituição da determinação do tamanho de partículas contidas no medicamento teste e medicamento de referência, no caso de cremes, pomadas, ungüentos, géis, pastas e suspensões, são compatíveis pela determinação do perfil de dissolução do fármaco contido nos medicamentos teste e referência (somente quando houver métodos farmacopéicos). Inclusão neste item, da forma farmacêutica, adesivo de liberação modificada Possibilidade de justificar a utilização de medicamentos teste e referência no estudo de bioequivalência com uma diferença de teor do fármaco entre os medicamentos teste e referência superior a 5% Exigência da apresentação do estudo de comparação de perfis de dissolução dos produtos teste e referência, não sendo obrigatória a demonstração da semelhança entre os perfis f_2 Exigência da apresentação dos certificados de equivalência farmacêutica e relatório técnico de estudo de perfil de dissolução de acordo com modelo disponibilizado no endereço eletrônico: http://www.ANVISA.gov.br/REBLAS/certificados/index.htm Cálculo e critérios para comparação dos perfis de dissolução utilizando Método Modelo Independente, com emprego de um fator de diferença (f_1) e um fator de semelhança (f_2)
Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução	

A interpretação de dois itens (definição da necessidade ou não para determinação de metabólitos e da realização de estudos com alimentos) do guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, RE 896/03, estava ocasionando um elevado número de exigências e questionamentos técnicos. Esse fato fez com que a ANVISA organizasse um “Workshop” para discussão desses temas, tendo como participantes os técnicos do setor regulado e dos centros de bioequivalência e especialistas internacionais vindos dos países: Argentina, Chile, Estados Unidos e Portugal. Após dois dias de intensas discussões técnicas, elaborou-se minuta que foi a base para atualização do guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, detalhado na Tabela 28.

Tabela 28 - Principais alterações da Resolução - RE896/03 – Guia para provas de biodisponibilidade relativa/ bioequivalência que resultaram na Resolução – RE 397/04

Resolução	Alterações
<p>RE 397 de 12/11/04</p> <p>Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência</p>	<ul style="list-style-type: none"> Definição sobre a quantificação de metabólitos somente na impossibilidade de determinação do fármaco inalterado ou em casos excepcionais, adicionalmente ao fármaco inalterado após prévia consulta à ANVISA. Nos casos de quantificação do fármaco inalterado e do metabólito, no protocolo do estudo deverá ser definido em qual analito a bioequivalência será definida Número de voluntários poderá ser no mínimo 12, desde que o poder estatístico seja > 80%, ou na falta de dados para cálculo do número de voluntários pode-se optar por um número mínimo de 24 voluntários Detalhamento dos casos em que deve ser realizado estudo com alimentação e divulgação no “website” da ANVISA com a denominação de Lista 1 – Forma de administração. Refere-se apenas aos fármacos apresentados em formas de liberação imediata e liberação retardada (com revestimento gastro-resistente), pois para formas de liberação prolongada ou controlada o estudo adicional com alimentação deve sempre ser realizado. A lista apresentada não é exaustiva e será complementada, quando novas indicações forem solicitadas Maior detalhamento sobre o parâmetro farmacocinético ASC0-t, destacando que t é o tempo relativo à última concentração do fármaco determinada experimentalmente (acima do limite de quantificação) Nova redação da conclusão da bioequivalência Retirada da exigência de adoção do intervalo de confiança IC 95% da razão das médias geométricas (ASC0-t teste / ASC0-t referência e Cmax teste / Cmax referência) para avaliação da bioequivalência de medicamentos que contenham fármacos que apresentem baixo índice terapêutico, tais como carbamazepina, ácido valpróico, clindamicina, entre outros

2. Formação e capacitação da equipe para avaliação de estudos de bioequivalência submetidos pelas indústrias farmacêuticas à ANVISA visando ao registro de medicamentos genéricos

Inicialmente, em virtude da reduzida demanda no período de agosto a dezembro de 1999, os protocolos e relatórios de estudos de bioequivalência eram analisados em Brasília por apenas uma especialista, que havia participado do processo de elaboração da regulamentação técnica de medicamentos genéricos.

Entretanto, com o aumento da demanda de solicitações de registro de medicamentos genéricos, que requeriam estudos de bioequivalência, foi necessário adotar uma estratégia para formação e capacitação de recursos humanos nessa área.

Cabe ressaltar que devido à não-existência de patentes para medicamentos no Brasil até 1996, a pesquisa clínica praticamente não era realizada no país, bem como o desenvolvimento farmacotécnico de novos medicamentos não constituía prioridade para as indústrias farmacêuticas. Além disso, a pesquisa acadêmica na área de biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos estava restrita a poucos laboratórios instalados em universidades públicas.

A Farmacocinética e a Biofarmácia ou Biofarmacotécnica, ferramentas básicas para a execução desses estudos, não constavam, naquela época, e praticamente ainda não constam da grade curricular dos cursos de Farmácia no Brasil, o que contribuiu para a escassez de recursos humanos disponíveis a serem contratados pela ANVISA para realizarem a avaliação dos relatórios técnicos a ela submetidos pelas empresas.

Dessa forma, a ANVISA optou por investir na formação desses recursos humanos, no menor prazo possível, fato que influenciou a decisão de montar uma equipe em São Paulo, pela maior facilidade de contratação de farmacêuticos e estatísticos e pela possibilidade destes participarem, a curto prazo, de cursos de pós-graduação na área.

Assim, no período de 2000 a 2004, a ANVISA estruturou a Unidade de Avaliação de Estudos de Biodisponibilidade e Bioequivalência de Medicamentos Genéricos e Similares que atualmente é formada por:

1. Coordenadora (farmacêutica-bioquímica; Ph D) – membro do Grupo de Trabalho de Bioequivalência – Rede Panamericana para a Harmonização da Regulamentação Farmacêutica (PANDRH) – OMS/OPAS
2. 14 farmacêuticos (2 doutores; 5 mestres)
3. 02 estatísticos (doutor; mestre)
4. 01 secretária
5. 01 apoio administrativo

Essa equipe desenvolve suas atividades em sede própria da ANVISA, situada no centro da capital de São Paulo, sendo responsável pela avaliação dos relatórios técnicos de bioequivalência e de biodisponibilidade relativa, com a emissão de pareceres técnicos.

A referida equipe também avalia relatórios de estudos comparativos de perfil de dissolução submetidos pelas empresas visando à isenção de estudos de bioequivalência, no caso de dosagens menores de medicamentos que apresentam os resultados do estudo realizado com a maior dosagem, conforme preconizado pela legislação e nos casos de alteração pós-registro.

Todas as análises são realizadas de acordo com um procedimento operacional padrão (POP) constantemente atualizado.

A Figura 20 esquematiza o registro de medicamentos na ANVISA com estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

REGISTRO DE MEDICAMENTOS NA ANVISA - MS

Figura 20 – Esquematização do processo de registro de medicamentos na ANVISA

3. Evolução da regulamentação técnica de registro de medicamentos similares

A Lei 6360/76 estabelecia a possibilidade de registro por similaridade e permitia que as empresas definissem qual seria o medicamento de referência; não havia exigência da comprovação da equivalência terapêutica.

Após a publicação da regulamentação técnica de medicamentos genéricos, acelerou-se o processo para criar regulamentação técnica que exigisse a comprovação da equivalência terapêutica com o medicamento de referência indicado pela ANVISA por ter comprovação de segurança e eficácia, para medicamentos similares tanto para as novas solicitações de registro como para os já registrados.

A regulamentação técnica de registro e adequação de medicamentos similares foi elaborada em um período de três anos e contou com a participação de técnicos da ANVISA, especialistas nacionais e internacionais. Foi baseada nas diretrizes da OMS e na experiência adquirida na área de registro de medicamentos genéricos.

A primeira consulta pública foi publicada em agosto de 2002 e contou com intensa discussão entre diversos setores e entidades representantes de classes, tais como: Conselho Regional de Farmácia, Conselho Regional de Medicina, representantes das indústrias farmacêuticas públicas e privadas e Instituto de Defesa do Consumidor (IDEC). Após inúmeras sugestões de alteração, foi necessária a publicação de uma nova consulta pública em dezembro de 2002. Durante todo o processo, foram recebidas mais de 400 sugestões, sendo que todas foram avaliadas, respondidas, e várias sugestões foram incorporadas ao texto final das resoluções (CHINCHILLA, 2003).

Em 29 de maio de 2003, foi publicada a Resolução – RDC 133/03 que constitui o Regulamento Técnico para Medicamento Similar. A Tabela 29 resume as principais inovações dessa regulamentação (BRASIL, 2003b).

Tabela 29 - Principais características da RDC 133/03

Etapa do Registro	Características
Medidas antecedentes ao registro	<ul style="list-style-type: none"> • O medicamento de referência deve ser indicado pela ANVISA através de lista de medicamento de referência ou consulta • Notificação de produção de lote piloto de acordo com guia específico
Exigências legais e técnicas do registro	<ul style="list-style-type: none"> • Dados gerais • Estudo de estabilidade comprovando o prazo de validade • Equivalência farmacêutica • Biodisponibilidade relativa para medicamentos isentos de prescrição médica e não isentos desse estudo • Relatórios completos de produção e controle de qualidade • Informações sobre o fabricante de fármaco • Em caso de mais de um fabricante, apresentação de perfil de dissolução comparativo com o medicamento produzido com cada fabricante e o medicamento que foi submetido à equivalência farmacêutica e bioequivalência • Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade (CBPF) emitido pela ANVISA • Obrigatoriedade de adoção de nome comercial ou marca
Medidas pós-registro	<ul style="list-style-type: none"> • Alterações pós-registro devem ser autorizadas pela ANVISA e seguir guia específico • Monitorização da qualidade de lotes comercializados • Produtos importados devem apresentar laudos de três lotes importados nos três últimos anos de controle de qualidade físico-químico, químico, microbiológico e biológico, de acordo com a forma farmacêutica realizado pelo importador no Brasil

A Resolução – RDC 134/03 definiu critérios e prazos para comprovação da equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa, com base nas características do fármaco, como: faixa e classe terapêutica. O prazo estimado para completar a etapa de adequação é dez anos.

O termo biodisponibilidade relativa no registro de similares está sendo utilizado como sinônimo de bioequivalência, porém, legalmente, os medicamentos similares não são intercambiáveis com seus respectivos referências. Tal decisão faz parte do projeto de adequação do mercado de similares, pois durante os próximos dez anos existirão no mercado farmacêutico brasileiro similares com biodisponibilidade relativa aprovada e similares que estarão no processo de adequação.

A Tabela 30 relaciona as classes de fármacos/medicamentos e os prazos para apresentação dos relatórios de produção e controle, bem como de comprovação da equivalência farmacêutica e de biodisponibilidade relativa.

Durante o ano de 2004, a ANVISA preocupou-se em alertar o mercado sobre a importância da realização dos estudos de biodisponibilidade relativa, de acordo com os prazos previstos na RDC 134/03. Em 29 de julho de 2004, disponibilizou em seu portal um alerta aos fabricantes de medicamentos similares contendo os princípios ativos listados, reforçando a obrigatoriedade da apresentação dos estudos de biodisponibilidade relativa até a data de 1º de dezembro de 2004.

Em dezembro de 2004, foi cancelado o registro de medicamentos que não apresentaram a comprovação da biodisponibilidade relativa em atendimento ao artigo 9º da RDC 134/03. Os fabricantes que atenderam parcialmente às determinações do § 2º do artigo 9º da mesma resolução tiveram suspensão de fabricação durante um período de 365 dias, prazo máximo para a comprovação da biodisponibilidade relativa (BRASIL, 2004e, f, g, h, i).

Tabela 30 - Adequação do Mercado Brasileiro de Medicamentos Similares com relação à comprovação da equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa de acordo com a RDC 134/03

Classificação	Prazo	Teste/relatórios
Todos similares do mercado	Primeira renovação de registro após 29.05.2003	<ul style="list-style-type: none"> Relatório de produção e controle de qualidade de acordo com as novas regras que solicitam informações detalhadas (dossiê)
Todos similares do mercado	Primeira renovação dos medicamentos cujo registro vence após 01.12.04	<ul style="list-style-type: none"> Equivalência Farmacêutica
Medicamentos similares contendo os princípios ativos listados na RDC 134/03 classificados como fármacos de estreita faixa terapêutica	Até 18 meses após a publicação da RDC 134/04 (DEZ/04)	<ul style="list-style-type: none"> Biodisponibilidade relativa
Medicamentos similares classificados como antibióticos, antiretrovirais e antineoplásicos	Primeira renovação dos medicamentos cujo registro vence após 01.12.04	<ul style="list-style-type: none"> Equivalência Farmacêutica Biodisponibilidade relativa
Similares únicos do mercado	Primeira renovação dos medicamentos cujo registro vence após 01.12.04	<p>Princípio ativo isolado:</p> <ul style="list-style-type: none"> Relatório de ensaios clínicos para comprovação da eficácia terapêutica ou dados de literatura que comprovem eficácia e segurança através de estudos clínicos publicados em revistas indexadas <p>Associações:</p> <ul style="list-style-type: none"> Comprovação da eficácia por princípio ativo ou da associação Estudos de biodisponibilidade relativa entre os princípios ativos associados e cada princípio isolado. Não sendo possível, enviar a biodisponibilidade de cada ativo isolado Racionalidade da associação Estudos que demonstrem que a associação previne o advento de resistência microbiana quando se tratar de antibióticos
Outros similares de venda sob prescrição médica e não isentos dos testes de biodisponibilidade relativa	Segunda renovação do registro após 29.05.03	<ul style="list-style-type: none"> Estudos de biodisponibilidade relativa (exceto os de estreita faixa terapêutica e os classificados como antibióticos, antiretrovirais e antineoplásicos que já apresentaram na primeira renovação após 01.12.04)

Cabe ao detentor do registro promover o recolhimento dos produtos nos estabelecimentos comerciais ou de saúde, devendo protocolar no prazo máximo de 30 dias o plano de recolhimento. A não apresentação do plano implicará a interdição cautelar do medicamento em todos os locais onde forem encontrados (BRASIL, 2004f).

Atualmente, estão sendo comercializadas no país 18 mil apresentações de medicamentos, incluindo os de referência, genéricos, similares e os produtos patenteados. Desse total, 70% são similares: há no mercado 12.700 apresentações de 4.230 produtos (www.anvisa.gov.br).

Durante todo o processo de implantação e implementação da regulamentação técnica de medicamentos genéricos e similares, destacou-se a importância do farmacêutico como o profissional de medicamentos nas áreas de farmacocinética, biofarmacotécnica, controle de qualidade, produção, regulatória, farmacovigilância e atenção farmacêutica, gerando a crescente necessidade de atualização para atendimento das novas exigências do mercado. Tal fato também é fundamental para a incansável busca pela qualidade dos medicamentos no Brasil, pois é constitucional que todos tenham acesso a medicamentos com segurança, eficácia e qualidade garantidas.

4. Número de estudos de biodisponibilidade relativa/ bioequivalência avaliados pela GEMEG/ANVISA, suas conclusões, razões da solicitação de complementação de informações (exigências) e de reprovações

A evolução do número de registros de medicamentos genéricos com estudos de bioequivalência é demonstrada na Figura 21. O aumento de submissões de estudos nos anos de 2003 e 2004 deve-se a: (i) permissão para realização de estudo de bioequivalência utilizando o medicamento de referência internacional, produzido pelo mesmo detentor de registro do medicamento de referência nacional e com comprovação da semelhança entre os perfis de dissolução, até 30/06/2003, devendo ser apresentado estudo com referência nacional na renovação do registro; (ii) maioria das formas farmacêuticas isentas de estudo de bioequivalência já terem sido registradas; (iv) experiência adquirida pelas indústrias farmacêuticas no desenvolvimento e registro de medicamentos genéricos; e (v) experiência no planejamento e realização de estudos de bioequivalência por parte dos centros de bioequivalência certificados pela ANVISA.

Figura 21 - Registros de genéricos concedidos conforme exigência ou não de estudo de bioequivalência (até Diário Oficial da União de 15/12/2004) – GEMEG/ANVISA

O número de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, avaliados para petições de registro de medicamentos genéricos e similares no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004, é destacado na Tabela 31, salientando que a exigência para comprovação da biodisponibilidade relativa para medicamentos similares ocorreu somente a partir de 29 de maio de 2003, com a publicação das resoluções: RDC 133/03 para registro de medicamentos similares e RDC 134/03 de adequação dos medicamentos similares no mercado, fato que justifica o reduzido número de registros com medicamentos similares.

Tabela 31 - Total de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência avaliados pela Unidade de Avaliação de Estudos de Bioequivalência para registro de medicamentos genéricos e similares no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004

	Genérico	Similar	Total
Registros	960	51	1011

A Tabela 32 apresenta as conclusões desses estudos. A diferença observada entre o número total de estudos avaliados, tanto para medicamentos genéricos como para medicamentos similares com estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, e a somatória dos estudos aprovados e reprovados deve-se ao fato de que, após a reprovação de um estudo, a empresa tem o direito de arquivar o processo durante o período de um ano e desenvolver nova formulação (se for o caso), repetir o estudo e realizar uma nova submissão, gerando assim, duplicação de estudos. Também há casos em que as empresas não cumprem as exigências, deixando o processo aberto até o indeferimento da petição.

Tabela 32 – Resultado dos estudos avaliados pela Unidade de Avaliação de Estudos de Bioequivalência para registro de medicamentos genéricos e similares no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004

Medicamento	Aprovados	Reprovados
Genéricos	680	248
Similares	14	15

As principais razões do não-atendimento à regulamentação técnica (exigências) observadas durante o período de janeiro/2000 a outubro/2004 são apontadas na Tabela 33.

Tabela 33 - Principais razões de exigências de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência - GEMEG/ANVISA

Etapas	Razões de exigências
Clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Cronograma de coleta inadequado para determinação de no mínimo 3 meias vidas de eliminação e determinação do C_{max} • Ausência de relato/justificativa de desvios de protocolo • Ausência do parecer de aprovação do CEP • Ausência de amostras de retenção e inventário • Retirada/saída de voluntários do estudo sem justificativas • Ausência de relato de eventos adversos • Transporte das amostras
Analítica	<ul style="list-style-type: none"> • Limite de quantificação (alto) que pode impedir a obtenção de uma razão ideal entre $ASC_{0-t} / ASC_{0-\infty}$ • Estudo de estabilidade: ausência de quantificação no tempo zero (utilização apenas do valor nominal ou comparação de áreas, obtidas de diferentes curvas de calibração); período de comprovação da estabilidade inferior ao necessário (longa duração, tempo e condições de análise); datas relativas às análises • Incorreções na curva de calibração e na validação (desvios) das corridas analíticas • Cromatogramas com dados incompletos de identificação do estudo, do analista, da amostra, data e hora de injeção, valores dos tempos de retenção e áreas dos picos do analito e do padrão interno
Estatística	<ul style="list-style-type: none"> • ANOVA realizada de forma inadequada • Retirada de "outliers" sem justificativa científica • Ausência de interpretação dos resultados emitidos pelo software
Perfil de dissolução	<ul style="list-style-type: none"> • Validação incompleta e não comprovação da semelhança entre os perfis em três meios no caso de métodos não farmacopéicos • Variabilidade superior a 20% nos primeiros pontos e a 10% nos demais pontos • Não envio dos dados de acordo com modelo pré-estabelecido • Utilização de métodos não discriminativos (alta velocidade de dissolução)

As principais razões de reprovação de estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa, referentes às diferentes etapas são: (i) resultados dos IC 90% calculados para os parâmetros farmacocinéticos fora dos limites preconizados pela legislação; (ii) validação inadequada dos métodos analíticos; (iii) problemas no planejamento do

estudo (desenho, lista de randomização, cronograma de coleta das amostras, etc); (iv) desvios na etapa analítica acima dos aceitáveis; (v) número de voluntários inadequado para garantir poder estatístico; (vi) falta de pontos ao redor de C_{max} ; e (vii) análise estatística inadequada. A Figura 22 relaciona a proporção das reprovações com as diferentes etapas.

Figura 22 – Principais razões de reprovação de estudos de bioequivalência (GEMEG/ANVISA)

A obtenção de valores de intervalo de confiança, menores que 80% e maiores que 125%, compromete a conclusão sobre a bioequivalência. Entretanto, diferenças menores que 20% nos parâmetros ASC e C_{max} entre duas formulações são consideradas irrelevantes sob o ponto de vista clínico, uma vez que os estudos clínicos são incapazes de detectar diferenças entre duas formulações menores que 20% (SHARGEL; YU; PONG, 2004).

5. Medicamentos contendo fármacos Classe I do SCB que deram origem a estudos de biodisponibilidade relativa e bioequivalência visando ao registro de medicamentos genéricos e similares no Brasil

A aplicação da teoria do SCB para comprovação da segurança e eficácia de medicamentos está sendo apontada como uma solução de baixo custo, tanto para os países subdesenvolvidos como para os em desenvolvimento que estão adequando suas regulamentações sanitárias buscando garantir a eficácia e segurança dos medicamentos genéricos e similares.

Tal discussão envolve também a área acadêmica e o setor industrial e está sendo incentivada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), por meio de seu escritório regional, a Organização Pan Americana da Saúde (OPS). A OPS coordena a “Rede Pan Americana de Harmonização da Regulamentação Farmacêutica” que mantém grupos de trabalho sobre vários temas, inclusive “bioequivalência”, do qual o Brasil participa desde 2000.

Lindenberg, Kopp e Dressman (2004), selecionaram 130 fármacos da Lista de Medicamentos Essenciais da OMS, 12^a edição, e pesquisaram dados de solubilidade e permeabilidade disponíveis em literatura. Com base nos resultados encontrados, classificaram os fármacos utilizando o SBC. Os resultados obtidos foram divididos em três categorias: (i) fármacos com dados confirmados de solubilidade e permeabilidade; (ii) fármacos com dados parciais de solubilidade e permeabilidade; (iii) fármacos com dados inconclusivos de solubilidade e permeabilidade.

Para muitos fármacos altamente solúveis e altamente permeáveis, classificados pelo SCB como classe 1 e, portanto, candidatos a serem isentos de bioequivalência, foram realizados estudos de bioequivalência. Os resultados obtidos levaram à conclusão pela bioinequivalência, razão pela qual foram reprovados pela ANVISA.

Atualmente, no Brasil, o SCB não é aceito para isenção de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, pois os dados de

permeabilidade são escassos na literatura científica, para grande maioria dos fármacos e, quando presentes, normalmente referem-se a dados do medicamento de referência. Além disso, a realização do teste é de alto custo e a metodologia ainda não está completamente validada.

Diante do exposto, foram selecionados fármacos da classe 1 correspondentes aos classificados como de solubilidade e permeabilidade, confirmados segundo Lindenberg, Kopp e Dressman (2004) e que também faziam parte da Relação de Medicamentos Essenciais (RENAME). Esses dados foram então comparados com aqueles existentes na Unidade de Avaliação de Estudos de Bioequivalência da ANVISA para uma análise qualitativa e quantitativa das conclusões dos estudos (Tabela 34).

Tabela 34 – Conclusões de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de formulações contendo fármacos classe 1 do SCB

Fármaco	Conclusão do estudo	Tipo de petição de registro
Amilorida	5 A – 1 R	6 G
Cardiodopa	1 A – 1 R	2 G
Diazepam	1 A – 1 R	2 G
Estavudina	2 A – 1 R	2 G / 1 S
Fenobarbital	1 A – 1 R	1 G
Fluconazol	4 R – 4 A	8 G
Metronidazol	2 R – 1 A	3 G
Prednisona	6 A – 1 R	7 G
Zidovudina	9 R – 1 A	9 G / 1 S

A = aprovado R = reprovado G = genérico S = similar

Após avaliação das razões da reprovação, foram selecionados somente os estudos que não comprovaram a bioequivalência (bioinequivalentes), por apresentarem intervalo de confiança 90% para razão entre as médias de um ou de ambos parâmetros farmacocinéticos, ASC_{0-t} e C_{max} , fora dos limites estabelecidos de 80 a 125%, conforme apresentado na Tabela 35.

Tabela 35– Estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de formulações contendo fármacos classe 1 que comprovaram ser bioinequivalentes

Fármaco	Estudos reprovados	Bioinequivalência comprovada
Fluconazol	4	4
Zidovudina	10	6

A bioinequivalência de formulações, contendo fármacos fluconazol e zidovudina, reconhecidamente pertencentes à classe 1 do SBC, indica que no Brasil a aplicação do SCB para isenção estudos de bioequivalência não deve ser utilizada até que informações técnicas e científicas justifiquem os casos apresentados na Tabela 35.

As orientações do guia para isenção de estudos de bioequivalência para formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata com base no SCB da FDA alertam para o fato de a bioisenção não ser baseada apenas nas características físico-químicas do fármaco como solubilidade e permeabilidade (determinada em modelos animais). As características farmacocinéticas e farmacodinâmicas devem ser consideradas como sistemas de transporte através das membranas, sistemas de efluxo (como por exemplo P-gp), estabilidade no sistema gastrointestinal e faixa terapêutica do fármaco. Além disso, a influência dos excipientes também deve ser levada em consideração, pois pode afetar a velocidade e extensão da absorção (FDA, 2000).

A FDA, recentemente, disponibilizou uma relação de excipientes de medicamentos aprovados por essa agência (www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index/cfm). Essa lista apresenta a quantidade máxima de cada excipiente para cada via de administração e forma farmacêutica. Quando uma quantidade de excipiente diferente daquela definida na referida relação é utilizada, deve-se justificar a ausência do efeito desse excipiente na biodisponibilidade do fármaco (POLLI et al., 2004).

Polli et al. (2004), avaliaram que o impacto da publicação pela FDA do guia de bioisenção, em 2000 não tem sido muito significativo para área

regulatória, em parte porque essa avaliação foi feita com dados de 2002, dois anos após a publicação do guia, e, em parte, pela insegurança dos patrocinadores com relação às inovações que testes para comprovação da permeabilidade significam.

Tal fato corrobora para a não-aplicação do SCB para isenção de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência no Brasil. O país ainda não possui um sistema de registro e controle de qualidade de princípios ativos e excipientes, ou seja, até o momento não há regulamentação técnica para registro de matérias-primas de produtos farmacêuticos e cosméticos, ao contrário do que existe nos Estados Unidos.

Porta, Yamamichi e Storpirtis (2002) observaram na avaliação biofarmacêutica *in vitro* de cápsulas de fluconazol que estudos *in vitro* são úteis na detecção de diferenças entre produtos similares, e mesmo entre lotes diferentes de produtos da mesma empresa, além de fornecerem indicações importantes sobre o provável comportamento *in vivo* desses produtos. No entanto, conclusões definitivas sobre biodisponibilidade e bioequivalência somente são possíveis após a realização de estudos *in vivo*.

VI – CONCLUSÕES

As conclusões obtidas a partir dos resultados da presente dissertação foram:

1. O processo de implantação de medicamentos genéricos no Brasil desenvolveu-se de forma progressiva e significou grande avanço técnico-científico para as áreas regulatória, acadêmica e industrial.
2. A implementação e o aprimoramento da regulamentação técnica para medicamentos genéricos ocorreram devido à sua revisão contínua e publicação de quatro novas versões no período de 2.000 a 2.004.
3. A experiência adquirida com o processo de implantação e aprimoramento da regulamentação técnica para medicamentos genéricos foi a base para a elaboração da nova regulamentação técnica para medicamentos similares e adequação dos similares do mercado brasileiro.
4. A reprovação de estudos de bioequivalência para medicamentos, contendo fármacos da Classe I do SCB, é um alerta para que um estudo aprofundado das causas e da aplicação desse sistema na isenção de estudos *in vivo*, visando ao registro de medicamentos genéricos no Brasil, seja realizado.

VII – PERSPECTIVAS FUTURAS

As perspectivas futuras para regulamentação técnica de biodisponibilidade relativa e bioequivalência de medicamentos genéricos e similares no Brasil envolvem vários aspectos, a saber:

1. Continuidade do processo de revisão e aprimoramento da regulamentação técnica com base na experiência adquirida, acompanhamento das razões das exigências e reprovação e discussão com especialistas nacionais, internacionais e com o setor regulado;
2. Retomada da discussão sobre estudos de biodisponibilidade/bioequivalência de substâncias endógenas, como hormônios;
3. Avaliação da viabilidade técnico-científica para comprovação da biodisponibilidade relativa/bioequivalência entre produtos biológicos (produtos derivados de biotecnologia) ou da comprovação da semelhança, termo utilizado pela FDA para avaliar alterações pós-registro de produtos biológicos de referência (SHARGEL; YU; PONG, 2004);
4. Continuidade do processo de formação e capacitação de recursos humanos pela ANVISA;
5. Ampliação da discussão, no plano acadêmico, sobre a necessidade de adequar os conteúdos, bem como a criação de novas disciplinas, que atendam à formação de profissionais capacitados nas áreas de Farmacocinética e Biofarmacotécnica no contexto do desenvolvimento e avaliação de medicamentos;
6. A ANVISA deverá atuar com firmeza, seguindo o cronograma proposto na RDC 134/03 para adequação do mercado, e garantir que

em um período de 10 anos todos os medicamentos registrados e comercializados no país tenham segurança, eficácia e qualidade comprovadas;

7. Tal fato causará modificação substancial no mercado de medicamentos no Brasil a partir de 2005, devendo também causar impacto para os demais países membros do MERCOSUL;
8. Devem-se aprofundar os estudos sobre a aplicação do SBC na área regulatória, através da elaboração de roteiro que avalie todos os fatores que afetam a biodisponibilidade do fármaco e correlacione com os resultados dos estudos *in-vitro* e *in-vivo*;
9. Fortalecimento e crescimento das ações de monitoramento da qualidade dos medicamentos no mercado, de atenção farmacêutica e de farmacovigilância;
10. O Brasil deverá dar continuidade ao processo de fortalecimento das ações de Vigilância Sanitária, engajando-se cada vez mais no estabelecimento de critérios de harmonização da regulamentação na área farmacêutica, o que traz benefícios incontestáveis para todos os países partícipes.

VIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ABDOU, H.M. **Dissolution, bioavailability & bioequivalence.** Easton: Mack Publishing, 1989. 554p.
- 2 ADKIN, D.A.; DAVIS, S.S.; SPARROW, R.A.; HUCKLE, P.D.; PHILLIPS, A.J.; WILDING, I.R. The effect of different concentrations of manitol in solution intestinal transit: implications for drug absorption. **Pharm. Res.**, Dordrecht, v.12, n.3, p.393-396, 1995.
- 3 AGORAM, B.; WOLTOSZ, W.S.; BOLGER, M.B. Predicting the impact of physiological and biochemical processes on oral drug bioavailability. **Adv. Drug Delivery Rev.**, Amsterdam, v.50, suppl.1, p.S41-S67, 2001.
- 4 AMIDON, G.L.; BERMEJO, M. **Modern biopharmaceutics.** Versão 6.03. Ann Arbor: TSRL, 2003. 1 CD-ROOM.
- 5 AMIDON, G.L.; LENNERNÄS, 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.**, Dordrecht, v.12, n.3, p.413-420, 1995.
- 6 ANDERSSON, T. Single-isomer drugs: true therapeutic advances. **Clin. Pharmacokinet.**, Auckland, v.43, n.5, p.279-285, 2004.
- 7 ARANCIBIA, A.; PEZOA, R., eds. **Biodisponibilidade de medicamentos.** Santiago: Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacêuticas, 1992. 309p.
- 8 ARTURSSON, P.; BOERCHARDT, T.T. Intestinal drug absorption and metabolism in cell culture: caco-2 and beyond. **Pharm. Res.**, Dordrecht, v.14, p.1655-1658, 1997.
- 9 ARTURSSON, P.; KARLSSON, J. Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, Orlando, v.175, p.880-885, 1991.

- 10 ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS: PRÓ-GENÉRICOS. Genéricos. História. **História dos medicamentos genéricos no Brasil**. São Paulo: Pró-Genéricos. Disponível em: <http://www.progenericos.org.br/historia.shtml>. Acesso em: 28 jan. 2005.
- 11 BENET, L.Z.; IZUMI, T.; ZHANG, Y.C.; SILVERMAN, J.A.; WACHER, V.J. Intestinal MDR transport proteins and P-450 enzymes as barriers to oral drug delivery. **J. Controlled Release**, Amsterdam, v.62, n.1/2, p.25-31, 1999.
- 12 BESAG, F.M. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? **Drug Saf.**, Auckland, v.23, p.173-182, 2002.
- 13 BIRKETT, D.J. **Pharmacokinetics made easy**. Sydney, New York: McGraw-Hill, 1998. p.1-23.
- 14 BLUME, H.H.; MIDHA, K.K. **Bio-international 2**: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. Stuttgart: Medpharm Scientific, 1995. 405p. (International Conference of F.I.P./ Bio-International'94).
- 15 BOGNER, R.H. Bioavailability & bioequivalence: selected issues. **U. S. Pharm.**, New York, v.25, p.HS31-HS40, 2000.
- 16 BRASIL. Constituição. **Constituição da República Federativa do Brasil**. São Paulo: Atlas, 1988. 200p.
- 17 BRASIL. Decreto n.20397/46. Regulamentou as atividades da indústria farmacêutica.
- 18 BRASIL. Decreto n.69451, de 01 de novembro de 1971. Criou a Central de Medicamentos
- 19 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Monitoramento de mercado reverte aumento dos preços de medicamentos. **Boletim Informativo da Anvisa**, Brasília, n.16, p.4-5, 2002n. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/boletim/16_02.pdf. Acesso em: 21 jan. 2005.

- 20 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Barreira sanitária protege Brasil de endemias e epidemias mundiais. **Boletim Informativo**, Brasília, n.42, p.8, 2004b. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/boletim/42_04.pdf. Acesso em: 21 jan. 2005.
- 21 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência Geral de Inspeção. **Boas práticas de fabricação de medicamentos no Brasil**. Brasília: ANVISA, 2004a. [Apostila].
- 22 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de boas práticas em biodisponibilidade e bioequivalência**. São Paulo: ANVISA, 2002a.
- 23 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Decreto n.793, de 05 de abril de 1993**. Altera os Decretos n.ºs 74.170, de 10 de junho de 1974 e 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que regulamentam, respectivamente, as Leis n.ºs 5.991, de 17 de janeiro de 1973, e 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=513&word>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 24 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Decreto n.2283, de 24 de julho de 1997**. Dispõe sobre a extinção do Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição - INAN e a desativação da Central de Medicamentos - CEME, e dá outras providências. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=5831>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 25 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Decreto n.3.675, de 28 de novembro de 2000a**. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=236>. Acesso em: 27

jan. 2005. Acesso em: 27 jan. 2005.

- 26** BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Decreto n.3.841, de 11 de junho de 2001a**. Dá nova redação a dispositivos do Decreto n.3.675, de 28 de novembro de 2000, que dispõe sobre medidas especiais relacionadas com o registro de medicamentos genéricos, de que trata o art. 4º da Lei n.9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=237>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 27** BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Lei n.5991, de 17 de dezembro de 1973**. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=34>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 28** BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Lei n.6360, 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://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=178>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 29** BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Lei n.8080, de 19 de setembro de 1990**. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes, e dá outras providências. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=181>. Acesso em: 27 jan. 2005.

- 30 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Lei n.9279, de 14 de maio de 1996.** Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=5565&word>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 31 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Lei n.9782, de 26 de janeiro de 1999a.** Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=182>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 32 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Lei n.9787, de 10 de fevereiro de 1999b.** Altera a Lei n.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://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=245>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 33 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Portaria n.16 da SVS/MS, de 06 de março de 1995.** Regulamento técnico e o roteiro para verificação do cumprimento das boas práticas de fabricação para indústria farmacêuticas. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=5355>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 34 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Portaria n.3916/MS/GM, de 30 de outubro de 1998.** Aprova a Política Nacional de Medicamentos, cuja íntegra consta do anexo desta Portaria. Disponível em:

- <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=751>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 35 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução 41, de 28 de abril de 2000b**. Regulamenta o cadastramento de empresas interessadas em se habilitarem à realização de ensaios de equivalência farmacêutica e bioequivalência. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=2114>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 36 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução 134, de 13 de julho de 2001c**. Regulamento técnico e o roteiro para verificação do cumprimento das boas práticas de fabricação para indústrias farmacêuticas. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=6377>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 37 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução n.391, de 09 de agosto de 1999c**. Aprova o regulamento técnico para registro de medicamentos genéricos no Brasil. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=251>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 38 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC n.10, de 02 de janeiro de 2001b**. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. **Diário Oficial da União**, Brasília, n.6-E, 9 jan. 2001a. Seção I, p.18.
- 39 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RDC n.47, de 28 de março de 2001d**. Determina que os medicamentos genéricos registrados ou que vierem a ser registrados junto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, devem ter, para facilitar a sua distinção, em suas embalagens externas, o logotipo que identifica

o medicamento genérico, de acordo com as instruções desta Resolução. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=258>. Acesso em: 27 jan. 2005.

- 40 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RDC n.84, de 19 de março de 2002b**. Regulamento técnico para registro de genéricos. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=1692>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 41 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RDC n.103, de 08 de maio de 2003a**. Determina que os centros que realizam estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência para fins de registro de medicamentos deverão observar as normas e regulamentos técnicos em vigor. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=7870>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 42 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RDC n.133, de 29 de maio de 2003b**. Dispõe sobre o registro de medicamento similar e dá outras providências. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=7901>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 43 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RDC n.134, de 29 de maio de 2003c**. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=7904>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 44 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RDC n.135, de 29 de maio de**

- 2003d.** Aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=7909>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 45** BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RDC n.136, de 29 de maio de 2003q.** Aprova o regulamento técnico para medicamentos novos ou inovadores com princípios ativos sintéticos ou semi-sintéticos. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=7914>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 46** BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RDC n.210, de 04 de agosto de 2003p.** Regulamento técnico e o roteiro para verificação do cumprimento das boas práticas de fabricação para indústria farmacêuticas. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=9619>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 47** BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RDC n.303, de 6 de dezembro 2004e.** Suspende a partir desta data a fabricação dos Medicamentos. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=13453>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 48** BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RDC n.304, de 6 de dezembro 2004f.** Cancela o registro de apresentação dos medicamentos de acordo com o anexo. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=13454>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 49** BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RDC n.317, de 17 de**

- dezembro 2004g.** Manter o registro dos medicamentos de acordo com o anexo. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=13615>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 50** BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RDC n.318, de 24 de dezembro 2004h.** Autoriza a fabricação dos medicamentos de acordo com o anexo. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=13699>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 51** BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RDC n.319, de 23 de dezembro 2004i.** Manter o registro dos medicamentos de acordo com o anexo. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=13700>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 52** BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RE n.310, de 1 de setembro de 2004c.** Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=12431>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 53** BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RE n.397, de 12 de novembro de 2004d.** Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=13226>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 54** BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RE n.475, de 19 de março de 2002c.** Guia para validação de métodos analíticos. Disponível

em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=5361>.

Acesso em: 27 jan. 2005.

- 55** BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RE n.476, de 19 de março de 2002d**. Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=5362>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 56** BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RE n.477, de 19 de março de 2002e**. Guia para realização de alterações e inclusões pós-registro de medicamentos. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=5363>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 57** BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RE n.478, de 19 de março de 2002f**. Guia para provas de bioequivalência de medicamentos genéricos. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=5364>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 58** BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RE n.479, de 19 de março de 2002g**. Guia para protocolo e relatório técnico de estudo de bioequivalência. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=5368>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 59** BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RE n.480, de 19 de março de 2002h**. Guia para a produção de lotes-piloto. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=5369>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 60** BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância

- Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RE n.481, de 19 de março de 2002i**. Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=5375>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 61 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RE n.482, de 19 de março de 2002j**. Guia para estudos de correlação *in vitro-in vivo* (CIVIV). Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=5378>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 62 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RE n.483, de 19 de março de 2002l**. Guia para ensaios de dissolução para Formas Farmacêuticas Sólidas Orais de Liberação Imediata (FFSOLI). Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=5379>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 63 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RE n.484, de 19 de março de 2002m**. Guia para desenhos aplicáveis a estudos de bioequivalência. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=5382>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 64 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RE n.893, de 29 de maio de 2003e**. Guia para realização de alterações, inclusões e notificações pós-registro de medicamentos. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=1909>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 65 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RE n.894, de 29 de maio de**

- 2003f.** Guia para protocolo e relatório técnico de estudo de bioequivalência. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=1914>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 66** BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RE n.895, de 29 de maio de 2003g.** Guia para elaboração de relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=1802>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 67** BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RE n.896, de 29 de maio de 2003h.** Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=3690>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 68** BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RE n.897, de 29 de maio de 2003i.** Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=1775>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 69** BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RE n.898, de 29 de maio de 2003j.** Guia para planejamento e realização da etapa estatística de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=2489>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 70** BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RE n.899, de 29 de maio de 2003l.** Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos.

- Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=5745>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 71 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RE n.900, de 29 de maio de 2003m**. Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=1817>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 72 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RE n.901, de 29 de maio de 2003n**. Guia para ensaios de dissolução para Formas Farmacêuticas Sólidas Orais de Liberação Imediata (FFSOLI). Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=1830>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 73 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS. **Resolução RE n. 902, de 29 de maio de 2003o**. Guia para a notificação de lotes-piloto de medicamentos. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=2491>. Acesso em: 27 jan. 2005.
- 74 BROWN, C.K.; CHOKSHI, H.P.; NICKERSON, B.; REED, R.A.; ROHRS, B.R.; SHAH, P.A. Acceptable analytical practices for dissolution testing of poorly soluble compounds. **Pharm. Technol.**, Duluth, v.28, n.12, p.56-65, 2004.
- 75 CANADA. Health Canada. **Conduct and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies**. Part A. Oral dosage formulations used for systemic, health protection branch, health and welfare. Canada, 1992. Disponível em: http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/bio-b_e.html. Acesso em: 21 jan. 2005.
- 76 CANADA. Health Canada. **Draft guidance for industry: use of**

- metabolite data in comparative bioavailability studies. 2004a. p.4. Disponível em: http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/draft_guidance_metabolites_bb_e.html. Acesso em: 21 jan. 2005.
- 77 CANADA. Health Canada. Scientific advisory committee on bioavailability and bioequivalence: record of proceedings. 2004b. (Therapeutic Products Directorate: TPD-Web). Disponível em: http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/sac_bb_2004-01-29_rop_e.html. Acesso em: 21 jan. 2005.
- 78 CERQUEIRA, P.M. **Estereosseletividade no metabolismo do metropolol em pacientes hipertensos portadores ou não de insuficiência renal crônica**. São Paulo, 2003. 95p. Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.
- 79 CHEN, M.L.; PATNAIK, R.; HAUCK, W.W.; SHUIRMANN, D.J.; HYSOP, T.; WILLIAMS, R. An individual bioequivalence criterion: regulatory considerations. **Stat. Med.**, Chichester, v.19, p.2821-2842, 2000.
- 80 CHINCHILLA, I.N. Resolução RDC 133/03: uma visão regulatória sobre novas exigências para medicamentos similares. **Farm. Med.**, São Paulo, v.4, n.24, p.10-16, 2003.
- 81 CHOW, S.C.; LIU, J.P. **Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies**. New York: Marcel Dekker, 1992. p.1-5. (Statistics: textbook and monographs, v.133).
- 82 CHOW, S.C.; LIU, J.P. **Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies**. New York: Marcel Dekker, 2000. p.16-19, 400-442.
- 83 CONSIGLIERI, V.O.; STORPIRTIS, S. Bioequivalência de medicamentos: objetivos, parâmetros farmacocinéticos, delineamento experimental e critérios de avaliação. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v.36, n.1, p.13-21, 2000.
- 84 DALLARI, S.G. **Os Estados brasileiros e o direito à saúde**. São

Paulo: Hucitec, 1995. p.120-121. (Saúde em debate, 72).

- 85 ELKOSHI, Z.; BEHR, D.; MIRIMSKY, A.; TSVETKOV, I.; DANON, A.
Multiple-dose studies can be a more sensitive assessment for bioequivalence than single-dose studies: the case with omeprazole. **Clin. Drug. Invest.**, Auckland, v.22, n.9, p.585-592, 2002.
- 86 EUROPEAN AGENCY FOR EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS. Human Medicines Evaluation Unit. Committee for Proprietary Medicinal Products. **Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence**. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2002.17p.
- 87 EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS. Human Medicines Evaluation Unit. Committee for Proprietary Medicinal Products. **Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence**. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998. 16p.
- 88 HAUCK, W.W.; PAREKH, A.; LESKO, L.J.; CHEN, M.L.; WILLIAMS, R.L. Limits of 80% -125% for AUC and 70-143% for C_{max} . **Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.**, Muenchen-Deisenhofen, v.39, n.8, p.350-351, 2001.
- 89 HOLLANDER, D. Intestinal permeability, leaky gut, and intestinal disorders. **Curr. Gastroenterol. Rep.**, Philadelphia, v.1, n.5, p.410-416, 1999.
- 90 HOLOVAC, M.A. **A balancing act in the United States drug industry**: pioneer and generic drugs, the orange book, marketing protection and the US consumer. Rockville: Office of Generic Drugs, Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration, 2004. p.1-7.
- 91 INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. **Guidance on Q6A specifications**: test procedures and acceptance criteria for

new drug substances and new drug products: chemical substances. Rockville: Food and Drug Administration, 2001. p.83041-83063. (Federal Register - ICH, v.65, n.251). Disponível em: <http://www.fda.gov/cber/gdlns/frich122900.htm>. Acesso em: 21 jan. 2005.

- 92 JACKSON, A.J., ed. **Generics and bioequivalence**. Boca Raton: CRC Press, 1994. p.49-100.
- 93 JACKSON, A.J.; ROBBIE, G.; MARROUM, P. Metabolites and bioequivalence: past and present. **Clin Pharmacokinet.**, Auckland, v.43, n.10, p.655-672, 2004.
- 94 KALINKOVA, G.N. Studies of beneficial interactions between active medicaments and excipients in pharmaceutical formulations. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.187, p.1-15, 1999.
- 95 KARIM, A. Enantioselective assays in comparative bioavailability studies racemic drug formulations: nice to know or need to know? **J. Clin. Pharmacol.**, Thousand Oaks, v.36, n.6, p.490-499, 1996.
- 96 LEE, V.H.L. Membrane transportes. **Eur. J. Pharm. Sci.**, Amsterdam, v.11, suppl.2, p.S41-S50, 2000.
- 97 LEXCHIM, J. The effect of generic competition on the price of brand name drugs. **Health Policy**, New York, v.68, n.1, p.47-54, 2004.
- 98 LINDENBERG, M.; KOPP, S.; DRESSMAN, J.B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v.58, p.265-278, 2004.
- 99 LOBENBERG, R.; AMIDON, G.L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v.50, p.3-12, 2000.
- 100 MAHMOOD, I. Impact of truncated area under the curve on failed bioequivalence studies: a computer simulation analysis. **Drug Metabol. Drug Interact.**, London, v.20, n.1/2, p.77-83, 2004.

- 101 MANADAS, R.; PINA, M.E.; VEIGA, F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v.38, n.4, p.375-399, 2002.
- 102 MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos**: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica. São Paulo, 2003. 117p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.
- 103 MARQUES, M.; BROWN, W. Desenvolvimento e validação de métodos de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais. **Rev. Analítica**, n.1, p.48-51, 2002.
- 104 MARTINEZ, M.N.; AMIDON, G.L. A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals. **J. Clin. Pharmacol.**, Thousand Oaks, v.42, p.620-643, 2002.
- 105 MARZO, A.; FIBBIOLI, M.; MARONE, C.; CERUTTI, B. The degree of predictivity in pilot studies on six subjects in bioequivalence trials. **Pharmacol. Res.**, London, v.49, p.283-286, 2003.
- 106 MENDA, M.E. **Manual médico**: medicamentos genéricos. São Paulo: Lemos, 2002. p.53-57.
- 107 MIDHA, K.K.; HUBBARD, J.W.; MACKAY, G.; RAWSON, M.J.; HSIA, D. The role of metabolites in a bioequivalence study II: amoxapine, 7-hydroxyamoxapine, and 8-hydroxyamoxapine. **Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.**, Muenchen-Deisenhofen, v.37, n.9, p.428-438, 1999.
- 108 MIDHA, K.K.; MCKAY, G.; RAWSON, M.J.; HUBBARD, J.W. The impact of stereoisomerism in bioequivalence studies. **J. Pharm. Sci.**, Hoboken, v.87, n.7, p.797-802, 1998.
- 109 MORETTO, L.D. **Gerenciamento da produção para farmacêuticos**. São Paulo: RCN, 2004. p.244-245.
- 110 O'HARA, T.; DUNNE, A.; BUTLER, J.; DEVANE, J. A review of

- methods used to compare dissolution profile data. **Pharm. Sci. Technol. Today**, Oxford, v.1, n.5, p.214-223, 1998.
- 111 ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Introdução. In: 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 nov. 2004.
 - 112 PELKONEN, O.; BOOBIS, A.R.; REMY, U.G. *In vitro* prediction of gastrointestinal absorption and bioavailability: an experts' meeting report. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Heidelberg, v.57, p.621-627, 2001.
 - 113 PINHEIRO, M.C.G. **Equivalência farmacêutica**: proposta de manual para a implantação e a padronização de centros em conformidade com as normas técnicas e a legislação sanitária vigentes. Fortaleza, 2004. p.22-32. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Ceará.
 - 114 PINNAMANENI, S.; DAS, N.G.; DAS, S.K. Formulation approaches for orally administered poorly soluble drugs. **Pharmazie**, Eschborn, v.54, p.291-300, 2002.
 - 115 POLLI, J.R.; YU, L.X.; COOK, J.A.; AMIDON, G.L.; BORCHARDT, R.T.; BURNSIDE, B.A.; BURTON, P.S.; CHEN, M.L.; CONNER, D.P.; FAUSTINO, P.J.; HAWI, A.A.; HUSSAIN, A.S.; JOSHI, H.N.; KWEI, G.; LEE, V.H.; LESKO, L.J.; LIPPER, R.A.; LOPER, A.E.; NERURKAR, S.G.; POLLI, J.W.; SANVORDEKER, D.R.; TANEJA, R.; UPPOOER, R.S.; VATTIKONDA, C.S.; WILDING, I.; ZHANG, G. Summary workshop report: biopharmaceutics classification system implementation challenges and extension opportunities. **J. Pharm. Sci.**, Hoboken, v.93, n.6, p.1375-1381, 2004.
 - 116 PORTA, V.; CHANG, K.H.; STORPIRTIS, S. Evaluation of the bioequivalence of capsules containing 150 mg of fluconazole. **Int. J.**

- Pharm.**, Amsterdam, v.288, n.1, p.81-86, 2005.
- 117 PORTA, V.; YAMAMICHI, E.; STORPIRTIS, S. Avaliação biofarmacêutica *in vitro* de cápsulas de fluconazol. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v.38, n.3, p.333-343, 2002.
 - 118 PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R. **Tecnologia farmacêutica**. 5.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995. v.5, p.111-113.
 - 119 RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p.51-59.
 - 120 RAW, A.S.; FURNESS, M.S.; GILL, D.S.; ADAMS, R.C.; HOLCOMBE, F.O.; YU, L.X. Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in Abbreviated New Drug Applications (ANDAs). **Adv. Drug Delivery Rev.**, Amsterdam, v.56, p.397-414, 2004.
 - 121 RITSCHER, W.A. The LADME system: liberation, absorption, distribution, metabolism, excretion. **Handbook of basic pharmacokinetics**. 2.ed. Hamilton: Drug Intelligence, 1980. p.16-21.
 - 122 ROZENFELD, S. **Fundamentos da vigilância sanitária**. São Paulo: FIOCRUZ, 2000. p.15-39.
 - 123 SATHE, P.; VENITZ, J.; LESKO, L. Evaluation of truncated areas in the assessment of bioequivalence of immediate release formulations of drugs with long half-life and of C_{max} with different dissolution rates. **Pharm. Res.**, Dordrecht, v.16, n.6, p.939-943, 1999.
 - 124 SCHUIRMANN, D.J. Treatment of bioequivalence data: log transformation. In: BIO-INTERNATIONAL' 89: ISSUES IN THE EVALUATION OF BIOAVAILABILITY DATA. **Proceedings**. Toronto: 1989. p.159-161.
 - 125 SHAH, V.P.; MIDHA, K.K.; FINDLAY, J.W.A.; HILL, H.M.; HULSE, J.D.; MCGILVERAY, I.J.; MCKAY, G.; MILLER, K.J.; PARNAIK, R.N.; POWELL, M.L.; TONELLI, A.; VISWANATHAN, C.T.; YACOBI, A. Bioanalytical method validation: a revisit with a decade of progress. **Pharm. Res.**, Dordrecht, v.17, n.12, p.1551-

1557, 2000.

- 126 SHARGEL, L.; YU, A.B.C. **Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics**. 4.ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999. 768p.
- 127 SHARGEL, L.; YU, A.B.C.; PONG, S.W. **Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics**. 5.ed. New York. MacGraw-Hill, 2004. 892p.
- 128 SNIDER, D.A.; ADDICKS, W.A.; OWENS, W. Polymorphism in generic drug product development. **Adv. Drug Delivery Rev.**, Amsterdam, v.56, p.391-395, 2004.
- 129 SRINIVAS, N.R. Role of stereoselective assays in bioequivalence studies of racemic drugs: have we reached a consensus? **J. Clin. Pharmacol.**, Thousand Oaks, v.44, p.115-119, 2004.
- 130 STORPIRTIS, S. **Biofarmacotécnica: fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambiabilidade de medicamentos genéricos**. São Paulo: s.n., 1999. 78p.
- 131 STORPIRTIS, S.; CONSIGLIERI, V.O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. **Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo**, São Paulo, v.31, n.2, p.63-70, 1995.
- 132 STORPIRTIS, S.; CONSIGLIERI, V.O. Bioequivalência de medicamentos: objetivos, parâmetros farmacocinéticos, delineamento experimental e critérios de avaliação. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v.36, n.1, p.13-21, 2000.
- 133 STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P.G.; RODRIGUES, D.; MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v.35, n.1, p.1-16, 1999.
- 134 TOON, S. Relevance of pharmacokinetics studies in volunteers. **Clin. Pharmacokinet.**, Auckland, v.25, n.4, p.259-262, 1993.
- 135 UNITED States Pharmacopeia: USP28: The National Formulary: NF19. Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention,

2005.

- 136 UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Guidance for industry: bioanalytical method validation. Rockville: FDA, 2001a. 22p.
- 137 UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products: general considerations. Rockville: FDA, 2003. 23p.
- 138 UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Guidance for industry: dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. Rockville: FDA, 1997. p.1-11.
- 139 UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Guidance for industry: food effect on bioavailability and fed bioequivalence study. Rockville: FDA, 2002. p.4-5.
- 140 UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Guidance for industry: statistical approaches to establishing bioequivalence. Rockville: FDA, 2001b. p.10-15.
- 141 UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Guidance for industry: waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms base on a biopharmaceutics classification system. Rockville: FDA, 2000. p.1-13.
- 142 UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. **Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations**. 23.ed. Rockville: FDA, 2003. p.1-22.
- 143 VERNENGO, M. **Elementos tecnicos de una politica de medicamentos genericos**: programa de medicamentos esenciales y tecnología para la atención de la salud. Geneve:

OPAS/OMS, 1993. 47p.

- 144 WAGNER, J.G. **Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics**. Hamilton: Drug Intelligence Publications, 1971. 375p.
- 145 WELAGE, L.S.; KIRKING, D.M.; ASCIONE, F.J.; GAITHER, C.A. Understanding the scientific issues embedded in generic drug approval process. **J. Am. Pharm. Assoc.**, Washington, v.41, p.856-867, 2001.
- 146 WESTLAKE, W.J. The design and analysis of comparative blood-level trials. In: SWARBRICK, J., ed. **Current concepts in the pharmaceutical sciences, dosage form design and bioavailability**. Philadelphia: Lea and Febiger, 1973. p.149-179.
- 147 WINTER, M.E.; KODA-KIMBLE, M.A.; YOUNG, L.Y., eds. **Basic clinical pharmacokinetics**. 2.ed. Washington: Applied Therapeutics, 1992. p.7-55.
- 148 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles**. Geneva: WHO, 2003. 194p.
- 149 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations: thirty-fourth report**. Geneva: WHO, 1996. p.36-88.
- 150 YU, L.X.; AMIDON, G.L.; POLLI, J.E.; ZHAO, H.; MEHTA, M.U.; CONNER, D.P.; SHAH, V.P.; LESKO, L.J.; CHEN, M.L.; LEE, V.H.L.; HUSSAIN, A.S. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. **Pharm. Res.**, Dordrecht, v.19, n.7, p.921-925, 2002.