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

Sistema de Classificação Biofarmacêutica e Bioisenções

Denise Bonamici

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientadora:
Profa. Dra. Cristina H. dos Reis Serra

São Paulo
2009

Denise Bonamici

Sistema de Classificação Biofarmacêutica e Bioisenções

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profa. Dra. Cristina Helena dos Reis Serra
Orientadora/presidente

1º. examinador

2º. examinador

São Paulo, 06 de Agosto de 2009.

Dedico este trabalho...

Aos meus pais, Mário e Lourdes, incansáveis incentivadores.

*Ao meu marido, Alexandre, pela sua compreensão e apoio ao longo
do período de elaboração deste trabalho.*

*À minha filha, Louise, que abriu mão de horas de convívio para que
este trabalho pudesse ser realizado.*

AGRADECIMENTOS

À Profa. CRISTINA HELENA DOS REIS SERRA, minha orientadora, pela confiança ao aceitar-me como sua orientada e que, com sua experiência, paciência e incentivo soube conduzir-me na realização deste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, pela oportunidade, possibilitando minha capacitação.

Aos meus pais, MARIO e LOURDES e irmã, GISELE, por terem me mostrado a importância da busca pelo conhecimento.

Ao meu marido, ALEXANDRE, pelo incentivo e por sempre me ajudar a superar os obstáculos com carinho e compreensão.

À minha filha LOUISE, por ser minha fonte de inspiração.

Às Profa. Dra. EUNICE KANO e Dra. ELIANE RIBEIRO, pelas sugestões e contribuições no projeto desta dissertação.

À Profa. Dra. VALENTINA PORTA, pelo incentivo e sugestões para a elaboração do artigo.

À amiga MARCIA FREITAS, por dividir algumas angústias e alegrias deste processo de aprendizagem.

Aos colegas das empresas ROCHE e JOHNSON, que depositaram em mim a sua confiança e me apoiaram para o desenvolvimento deste projeto.

Aos amigos ANA CLAUDIA e ROBERTO, que me ajudaram a despertar o interesse pela pós-graduação e me incentivaram com seu companheirismo.

Aos secretários BETE, JORGE, BENÊ e ELAINE pela atenção, simpatia e apoio durante o curso.

Aos funcionários da Biblioteca do Conjunto das Químicas pela atenção e cordialidade, em especial à LEILA pela revisão das referências e à MARINA pela elaboração da ficha catalográfica.

*É melhor tentar e falhar,
que preocupar-se e ver a vida passar;
é melhor tentar, ainda que em vão,
que sentar-se fazendo nada até o final.
Eu prefiro na chuva caminhar,
que em dias tristes em casa me esconder.
Prefiro ser feliz, embora louco,
que em conformidade viver..."*
Martin Luther King

RESUMO

BONAMICI, D. **Sistema de Classificação Biofarmacêutica e Bioisenções**. São Paulo, 2009. 159p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.

A absorção oral de um fármaco é fundamentalmente dependente da solubilidade aquosa e da permeabilidade gastrintestinal. Estes são fatores determinantes da biodisponibilidade e, conseqüentemente, da eficácia clínica de um medicamento. O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), fundamentado nas propriedades de solubilidade e permeabilidade, consolidou-se nos últimos anos como ferramenta de auxílio na predição da biodisponibilidade de fármacos e tem sido empregado no desenvolvimento de formas farmacêuticas, contendo novos fármacos ou não, bem como no registro de medicamentos genéricos. O emprego do SCB para a isenção dos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência para algumas classes de fármacos vem sendo adotado e discutido, uma vez que os ensaios de biodisponibilidade apresentam limitações técnicas, econômicas e éticas. Assim, nos últimos anos, Agências Regulatórias têm utilizado o SCB para permitir que testes de dissolução *in vitro* sejam usados para estabelecer bioequivalência no caso de fármacos altamente solúveis e altamente permeáveis. O presente trabalho tem como objetivos revisar e reunir a literatura relacionada ao SCB com vistas a discutir a possibilidade de isenção dos estudos de biodisponibilidade relativa / bioequivalência para os medicamentos. Com esta proposta, foram pesquisadas as bases de dados Pubmed, Medline, Legislações Brasileiras indexadas no Visalegis e Legislação Internacional. Buscou-se a literatura pertinente publicada no período entre 1980 e o primeiro semestre de 2009. Desde a introdução do SCB existe uma relutância na aplicação das bioisenções para o registro de genéricos uma vez que as indústrias farmacêuticas não querem arriscar uma rejeição à sua solicitação nos países onde esse sistema ainda não é aceito, principalmente devido à falta de harmonização da legislação global. 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 a grande maioria dos fármacos e ainda não existem protocolos validados para os estudos de permeabilidade. Além disto, 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. Para uma melhor aplicabilidade do SCB nas bioisenções as seguintes questões devem ser destacadas: continuidade do suporte científico para assegurar bioisenções para fármacos da Classe III; suporte científico para as metodologias de determinação de permeabilidade, com o objetivo de determinar a classificação biofarmacêutica dos fármacos; discutir a aplicação da Classificação Biofarmacêutica na fase de pesquisa e desenvolvimento de novas moléculas.

Palavras-chave: sistema de classificação biofarmacêutica; bioisenção; solubilidade; permeabilidade.

ABSTRACT

BONAMICI,D.**Biopharmaceutics Classification System and Biowaivers**.São Paulo, 2009. 159p. [Master´s Degree Dissertation] – Pharmaceutical Sciences College, University of São Paulo.

The oral absorption of a drug is fundamentally dependent on the aqueous solubility and gastrointestinal permeability. Those are determinant factors of the bioavailability of a drug and of the clinical efficacy of a pharmaceutical product. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) is based on the properties of solubility and permeability and has been developed as a tool to predict bioavailability of drugs. BCS has also been used in the development of new dosage forms, including new molecules or not, as well as in the registration of generic drugs. The use of BCS as a “waiver” of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for some drug classes has been discussed, since bioavailability studies represent technical, economical and ethical limitations. Therefore, in the last years the Regulatory Agencies have used BCS to allow that *in vitro* dissolution tests be used to establish bioequivalence in the case of highly soluble and highly permeable drugs. The present study has the objective to review the literature related to BCS, focusing in the discussion of biowaivers. The research was conducted using the following databases: Pubmed, Medline, Brazilian legislation indexed in the ANVISA website (VISALEGIS) and international legislation. The research period was between 1980 and the first semester of 2009. Since the introduction of BCS there is reluctance in the application of a biowaiver because the pharmaceutical companies do not want to risk a rejection of their biowaiver request in the countries where this system has not been established yet and also due to the lack of global legislation harmonization. In Brazil the BCS is not accepted for waiving bioequivalence studies, since permeability data are not very common in the scientific literature, for the great majority of drugs. Besides, the country does not have a regulatory framework for the registration of active pharmaceutical ingredients and raw materials, as it happens in the United States. In order to give a better applicability of BCS in biowaiver requests, the following questions must be pointed out: continuity of scientific support to assure biowaivers for Class III drugs; scientific support for permeability methodologies determination; discuss the applicability of BCS in early development phase studies for new molecular entities.

Key words: biopharmaceutics classification system; biowaivers; solubility; permeability.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	5
2.1. Objetivo geral.....	6
2.2. Objetivos específicos.....	6
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	7
4. REVISÃO DA LITERATURA.....	10
4.1. Biofarmácia e o Sistema de Classificação Biofarmacêutica.....	11
4.1.1. Histórico.....	11
4.1.2. Fatores que afetam a absorção dos fármacos.....	16
4.1.2.1. Propriedades físico-químicas do fármaco.....	17
4.1.2.1.1. Solubilidade.....	17
4.1.2.1.2. Polimorfismo.....	21
4.1.2.1.3. Tamanho da partícula.....	25
4.1.2.2. Características farmacêuticas.....	26
4.1.2.3. Vias de administração.....	32
4.1.2.4. Fatores relacionados às características fisiológicas.....	34
4.1.2.4.1. O pH gastrointestinal.....	37
4.1.2.4.2. Motilidade intestinal.....	39
4.1.2.4.3. Perfusão.....	40
4.1.2.4.4. Presença de alimentos.....	40
4.1.2.4.5. Velocidade de esvaziamento gástrico.....	41
4.1.2.4.6. Transporte através de membranas.....	42
4.1.2.4.6.1. Difusão passiva.....	43
4.1.2.4.6.2. Transporte ativo.....	44
4.1.3. Sistema de Classificação Biofarmacêutica.....	51
4.2. Eficácia e segurança de medicamentos.....	59
4.2.1. Biodisponibilidade e Bioequivalência.....	64
4.2.1.1. Etapas do ensaio de bioequivalência.....	67
4.2.1.1.1. Etapa Clínica.....	67
4.2.1.1.2. Etapa Analítica.....	68
4.2.1.1.3. Etapa Estatística.....	68
4.3. Marco regulatório brasileiro.....	69
4.3.1. Política Nacional de Medicamentos.....	72
4.3.2. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.....	72
4.3.3. Regulamentação Sanitária de Medicamentos.....	73
4.3.4. Assistência Farmacêutica.....	73
4.3.5. Uso Racional de Medicamentos.....	74
4.3.6. Garantia da eficácia, segurança e qualidade.....	74

4.3.7. Introdução de Medicamentos Genéricos.....	75
4.3.7.1. Canadá.....	76
4.3.7.2. Estados Unidos.....	76
4.3.7.3. Brasil.....	77
4.4. Bioisenção.....	82
4.4.1. Comprovação da bioisenção.....	89
4.4.1.1. Determinação da solubilidade.....	89
4.4.1.2. Determinação da permeabilidade.....	91
4.4.1.3. Dissolução.....	97
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	100
5.1. Situação atual do mercado de medicamentos genéricos no Brasil e no mundo.....	101
5.2. Aplicações do SCB e Bioisenções.....	107
5.3. Limitações do SCB para as Bioisenções.....	112
5.3.1. Modificação dos limites de solubilidade para o SCB e potencial para extensão da bioisenção com fármacos da Classe II.....	112
5.3.2. Modificação dos limites de permeabilidade para o SCB e potencial para extensão da bioisenção com fármacos da Classe III.....	116
5.4. Experiência mundial com SCB.....	121
5.5. Situação na América Latina e Brasil.....	129
6. CONCLUSÕES.....	135
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	138

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Solubilidade das bases fracas em função do pH	18
Figura 2	Solubilidade dos ácidos fracos em função do pH	19
Figura 3	Árvores de decisão para identificação de formas polimórficas	24
Figura 4	Esquematisação das vias de administração	33
Figura 5	Anatomia do trato gastrointestinal	35
Figura 6	Transporte através de membranas	42
Figura 7	Modelo de transporte de substrato comum a P-gp e CYP3A4	50
Figura 8	Relação entre a permeabilidade humana e a fração de dose absorvida	55
Figura 9	Estágios da pesquisa de novas moléculas	60
Figura 10	Principais falhas em desenvolvimento de fármacos	61
Figura 11	Absorção oral de um medicamento a partir da forma farmacêutica	62
Figura 12	Representação esquemática da relação entre os parâmetros de biodisponibilidade e aqueles relacionados à eficácia clínica	65
Figura 13	Tubo Loc-I-gut contendo dois balões em segmento distal de 10 cm	94
Figura 14	Evolução do mercado de genéricos no Brasil	102
Figura 15	Números de registros de medicamentos genéricos	103
Figura 16	Sumário geral sobre os medicamentos genéricos registrados no Brasil	104
Figura 17	Número de estudos de bioequivalência concluídos por ano	105
Figura 18	Solicitações de bioisenção analisadas pela FDA entre 2004 e 2006	107
Figura 19	Classificação de fármacos de acordo com SCB	123
Figura 20	Classificação de solubilidade	123
Figura 21	Classificação de permeabilidade	124

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Efeito do pH na ionização dos fármacos	20
Quadro 2	Adjuvantes farmacotécnicos mais usados em formas sólidas orais	29
Quadro 3	Adjuvantes farmacotécnicos mais usados em líquidos orais	29
Quadro 4	Funções do trato gastrintestinal	36
Quadro 5	Valores de pH do intestino delgado de seres humanos sadios, nos estados de jejum e após alimentação	38
Quadro 6	Transportadores e seus substratos	45
Quadro 7	Classificação de fármacos de acordo com o SCB e fator limitante de absorção	56
Quadro 8	Evolução da regulamentação técnica para registro de medicamentos genéricos no Brasil	81
Quadro 9	Elegibilidade para bioequivalências baseada no SCB	84
Quadro 10	Descrição de solubilidade	89
Quadro 11	Métodos para determinação da permeabilidade de fármacos	92
Quadro 12	Vias predominantes de eliminação para fármacos conforme o SCB e efeitos dos transportadores	126
Quadro 13	Monografias de bioequivalência publicadas	128
Quadro 14	Monografias de bioequivalência em fase de elaboração	129

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Conclusões de estudos de biodisponibilidade relativa / bioequivalência de formulações contendo fármacos Classe I do SCB realizados pela ANVISA para obtenção de registro de medicamentos genéricos	132
Tabela 2	Estudos de biodisponibilidade relativa / bioequivalência de formulações contendo fármacos Classe I que comprovaram ser bioinequivalentes	133

1 - INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Estudos de biodisponibilidade e bioequivalência têm papel fundamental no desenvolvimento de produtos farmacêuticos e correspondem ao padrão aceito para assegurar o desempenho terapêutico de medicamentos que passaram por alterações em processos de fabricação, modificações de formulação e também para a aprovação de medicamentos genéricos. Esses padrões estão baseados em assegurar que tanto o produto de referência, como o produto teste, apresentem o mesmo perfil de concentração plasmática pelo tempo (TAKAGI et al., 2006).

Enquanto os testes de bioequivalência têm sido amplamente utilizados nas últimas três décadas, recentemente, um novo padrão, aplicável a um número considerável de medicamentos, foi desenvolvido baseado na classificação de fármacos de acordo com suas propriedades biofarmacêuticas (TAKAGI et al., 2006).

Este novo padrão baseia-se no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), que corresponde a um dos grandes avanços na área de Biofarmacotécnica. Criado por Amidon e colaboradores em 1995, o Sistema de Classificação Biofarmacêutica está baseado nas propriedades fundamentais que governam a absorção de fármacos, principalmente permeabilidade e solubilidade (AMIDON et al., 1995).

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

Desde que o Sistema de Classificação Biofarmacêutica foi introduzido em 1995 no âmbito internacional, seu uso vem sendo adotado para estabelecer que testes de dissolução *in vitro* sejam usados para estabelecer bioequivalência no caso de fármacos altamente solúveis e altamente permeáveis (COOK; ADDICKS; WU, 2008).

Algumas Agências Regulatórias recentemente adotaram o critério das isenções de testes de bioequivalência (bioisenções) para formas farmacêuticas sólidas de

liberação imediata, cujos fármacos pertencem à Classe I do SCB, ou seja, fármacos altamente solúveis e altamente permeáveis (FDA, 2000).

Existe um interesse mundial no SCB e, particularmente, em seu uso para assegurar a bioequivalência entre produtos farmacêuticos nos países em desenvolvimento, onde nem sempre há uma boa infra-estrutura para a realização de estudos de bioequivalência. A grande dificuldade em classificar os fármacos dentro da Classe I, a qual seria elegível para uma bioisenção, é a determinação da permeabilidade (BENET et al., 2008).

Em 2007, a Associação America de Cientistas Farmacêuticos (AAPS), realizou um Workshop para tratar as principais questões envolvendo a utilização do SCB como ferramenta de bioisenções na prática regulatória, os principais objetivos do workshop foram:

- Revisar e discutir a experiência da indústria e da comunidade científica na utilização regulatória do SCB;
- Estabelecer um fórum de discussão sobre as melhores práticas para a classificação dos fármacos dentro do escopo do SCB;
- Identificar os principais problemas relacionados com a extensão das bioisenções usando o SCB e suas aplicações ao redor do mundo;
- Discutir as principais questões relacionadas aos fármacos de alta variabilidade.

O principal objetivo do SCB é estimar o desempenho farmacocinético *in vivo* de um medicamento a partir de dados de permeabilidade e solubilidade, visando com isso ajudar na tomada de decisões para os casos de isenção de estudos de bioequivalência (KARALIS et al., 2008).

Considerando-se a importância da racionalização de recursos e a necessidade de manutenção da qualidade dos medicamentos genéricos e similares no Brasil, também se torna fundamental aprofundar a discussão técnico-científica sobre a viabilidade do emprego do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) como uma possibilidade para isenção de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência para o registro de medicamentos genéricos e similares, bem como para as alterações pós-registro de medicamentos em determinados casos.

2 - OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Revisar e reunir a literatura relacionada ao Sistema de Classificação Biofarmacêutica com vistas à discussão da possibilidade de isenção dos estudos de biodisponibilidade relativa / bioequivalência para alguns medicamentos.

2.2. Objetivos específicos

- 2.2.1.** Revisar os conceitos e fundamentos relativos ao Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB);
- 2.2.2.** Revisar e analisar os estudos que permitem a classificação biofarmacêutica de fármacos;
- 2.2.3.** Revisar a legislação que regulamenta o registro de medicamentos genéricos;
- 2.2.4.** Analisar as limitações para o emprego do SCB no ambiente regulatório.

3 - MATERIAIS E MÉTODOS

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Tipo de estudo – Trata-se de estudo de revisão da literatura. As revisões, além de oferecerem uma visão panorâmica e seleta dos resultados significativos que puderam ser acumulados num passado recente, ajudam a formular novos projetos de trabalho e abrem perspectivas para o futuro imediato (REY, 1993).

3.2. Período do estudo – Buscou-se a literatura pertinente publicada no período entre 1980 e o primeiro semestre de 2009.

3.3. Fontes de dados – Periódicos indexados nas bases de dados eletrônicas: *Pubmed* e *Medline* (Literatura Médica Internacional), *Lilacs* (Literatura Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Legislações brasileiras indexadas no *Visalegis* (Base de dados de legislação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Legislação internacional localizada na Internet através dos websites das Agências Regulatórias internacionais e da OMS (Organização Mundial de Saúde).

3.4. Estratégia de busca e identificação de artigos – Combinaram-se os seguintes termos na busca livre de todas as bases “biopharmaceutics classification system”, “BCS”, “bioavailability”, “bioequivalence”, “biowaivers”, “solubility”, “permeability”, “drug absorption”, “regulations”, “regulatory science”, “WHO Essential Drugs”, “FDA”, “EMA”. Os resultados foram filtrados usando a expressão “and”.

3.5. Critérios de inclusão e exclusão – Foram incluídas publicações de estudos com dados primários ou artigos de revisão realizados sobre estudos de biodisponibilidade e bioequivalência, SCB, bioisencões, absorção de fármacos, solubilidade e permeabilidade, dissolução e aspectos regulatórios, nos idiomas inglês, português ou espanhol. Foram também incluídas legislações nacionais e internacionais relacionadas ao tema em revisão. Foram excluídas da análise estudos ou legislações que não puderam fornecer uma perspectiva ampla sobre o tema.

3.6. Variáveis estudadas – critérios para classificação, fatores que interferem na classificação, métodos, facilidade na obtenção dos dados, informações das Agências Regulatórias.

3.7. Aspectos Éticos – Por tratar-se de revisão bibliográfica, este estudo não está sujeito à Resolução nº 196 / 96 do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta a pesquisa em seres humanos, portanto, o presente trabalho dispensa análise do Comitê de Ética em Pesquisa e/ou Comitê de Ética em Experimentação Animal.

4 – REVISÃO DA LITERATURA

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. Biofarmácia e o Sistema de Classificação Biofarmacêutica

4.1.1. Histórico

A Biofarmácia, também denominada de biofarmacotécnica, consolidou-se como a disciplina que estuda os fatores físicos e físico-químicos relacionados ao fármaco, em sua forma farmacêutica, e a influência que a formulação farmacêutica exerce sobre a liberação e absorção do fármaco no organismo (GIBALDI, 1991).

A qualidade biofarmacêutica de medicamentos tem sido 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 com os polegares antes de serem administradas. Tal fato enfatiza que a liberação de fármacos era, desde aquela época, uma informação importante na área farmacêutica (LOBENBERG; AMIDON, 2000).

Nos Estados Unidos, 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 dietilenoglicol 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, 2004).

A teoria da biodisponibilidade tornou-se também um importante tópico relacionado à farmacocinética e era usada para indicar a quantidade de um fármaco que atinge a circulação sistêmica e a velocidade na qual este fato ocorre. Este conceito

foi introduzido por Oser¹ (1945 apud WAGNER, 1981) e colaboradores em 1945 e seus trabalhos experimentais envolviam medidas da biodisponibilidade de vitaminas na forma farmacêutica comprimidos, comparada com a forma de solução oral.

Em 1950, na Holanda, iniciaram-se as primeiras discussões sobre as relações matemáticas entre os regimes de dosagem e as respostas farmacológicas e, a partir deste período, diversos artigos sobre otimização de regimes posológicos começaram a ser publicados (WAGNER, 1981).

Em 1951 Edwards² (1951 apud DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006) foi o primeiro autor a observar que, no caso de formas farmacêuticas sólidas de administração oral, a velocidade de dissolução da forma farmacêutica poderia ser o fator limitante do aparecimento do fármaco no organismo, quando o processo de absorção do fármaco no trato gastrointestinal não se apresentasse como fator limitante. Ele postulou que a dissolução de um comprimido de ácido acetilsalicílico no estômago e intestino seriam os processos controladores da absorção deste fármaco na corrente sanguínea.

Entretanto, foi Nelson em 1957³ (1957 apud DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006) o primeiro a publicar importantes contribuições para a biofarmácia, provavelmente a mais importante foi a demonstração de que o processo de absorção dos fármacos era controlado pela velocidade de dissolução. Ele foi o primeiro a relacionar os níveis sanguíneos de teofilina administrada via oral com a sua velocidade de dissolução *in vitro*.

Em 1961 Wagner⁴ (1961 apud WAGNER, 1981) publicou um artigo de revisão intitulado “*Biopharmaceutics: Absorption Aspects*” que resultou em um aumento do interesse na farmacocinética e biofarmácia.

A necessidade de comprovação de eficácia somente foi regulamentada em 1962, sendo que um dos fatores a impulsionar essa regulamentação foi o fármaco talidomida, o qual era registrado em muitos países com indicação para insônia mas

¹ Oser, B.L. et al., 1945. Physiological availability of the vitamins: study of methods for determining availability in pharmaceutical products. Ind. Engng. Chem. Anal. Edn. 17: 401 – 411.

² Edwards, L.J., 1951. The dissolution and diffusion of aspirin in aqueous media. Trans. Faraday soc. 47, 1191 – 1210.

³ Nelson, E., 1957. Solution rate of theophylline salts and effects from oral administration. J. Am. Pharm. Assoc. 46, 607 – 614.

⁴ Wagner, J.G. 1961. Biopharmaceutics: absorption aspects. J. Pharm. Sci. 50: 359 – 387.

também era usado frequentemente para tratamento de náuseas decorrentes de gravidez. Nos Estados Unidos, apesar de fortes pressões para obtenção do registro, o mesmo nunca foi concedido por suspeita de ser teratogênico (HOLOVAC, 2004).

Em 1957, na Alemanha, foi registrado o primeiro nascimento de um bebê com focomelia (malformação congênita caracterizada pela ausência da parte média dos membros, parecendo que as mãos e os pés estão diretamente ligados ao tronco) mas somente no final de 1961 foi possível fazer a conexão entre esse episódio e a talidomida (BORCHERS et al., 2007).

Na Alemanha e outros países europeus estima-se que cerca de 8000 bebês tenham nascido com focomelia em decorrência da utilização da talidomida. Nos Estados Unidos foram confirmados 17 casos de malformações congênitas e aproximadamente 40 casos de óbitos fetais em mulheres que utilizaram talidomida durante a gravidez (BORCHERS et al., 2007).

Após o episódio da talidomida, o Congresso dos Estados Unidos publicou uma série de emendas estabelecendo que, antes do lançamento de produtos farmacêuticos no mercado, as indústrias deveriam demonstrar evidências substanciais, por meio de ensaios clínicos, da eficácia e segurança dos medicamentos (BORCHERS et al., 2007).

O governo dos Estados Unidos indicou o *National Research Council of the National Academy of Sciences* para provar a segurança e eficácia dos medicamentos aprovados e produzidos até 1962. O resultado desse estudo gerou, para os medicamentos, uma lista de classificação que só ficou completa em 1984 e avaliou um total de 3443 produtos, dos quais:

- 2225 foram considerados eficazes para todas as indicações recomendadas;
- 167 foram considerados provavelmente eficazes para as indicações recomendadas, mas ainda estavam na dependência de uma avaliação final;
- 1051 foram considerados ineficazes para as indicações recomendadas (DIAS, 2003).

Outro fato importante da década de sessenta foi o surgimento, nos Estados Unidos, da indústria de medicamentos genéricos. Para ser considerado genérico, o medicamento precisa possuir as mesmas características do medicamento de referência: o mesmo princípio ativo, na mesma dosagem, mesma via de administração e farmacocinética semelhante (DIAS, 2003).

Nas décadas de cinquenta e sessenta surgiam as primeiras observações *in vivo* que permitiram um questionamento sobre a relação entre a eficácia e as características de absorção do fármaco (concentração e velocidade do processo) a partir da formulação. Portanto, tanto a extensão como a velocidade de absorção formaram as bases para os testes de biodisponibilidade e bioequivalência (KARALIS et al., 2008).

Na metade da década de sessenta e início da década de setenta, diversos estudos que demonstraram o efeito da dissolução sobre a biodisponibilidade de fármacos foram reportados na literatura. Dois relatórios de 1963 e 1964 chamaram atenção para a falta de eficácia completa de duas marcas de tolbutamida comercializadas no Canadá. Os comprimidos demonstraram possuir tempos de desintegração longos, assim como características de dissolução lenta (DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006).

Um fato de destaque ocorrido em 1970 foi o episódio de toxicidade por fenitoína em um grande número de pacientes após a troca do excipiente sulfato de cálcio por lactose em formulações de fenitoína de liberação imediata (DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006).

Em 1971, no Reino Unido, estudos demonstraram que produtos de marcas distintas contendo digoxina apresentavam diferenças em relação aos perfis de dissolução e níveis plasmáticos dos fármacos (DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006).

Devido a tais ocorrências é que teve início na década de setenta, principalmente nos Estados Unidos, a introdução dos requerimentos de dissolução nas monografias farmacopéicas de comprimidos e cápsulas (DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006).

Após a finalização da avaliação de eficácia e segurança dos medicamentos realizada pela FDA de 1962 a 1984, foi aprovado nos Estados Unidos o “*Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act*” (Waxman-Hatch Act) que estabeleceu o procedimento denominado ANDA (*Abbreviated New Drug Application*), permitindo à

FDA aprovar genéricos de produtos que já tinham comprovação de eficácia e segurança. O ato também formalizou procedimentos de equivalência farmacêutica e bioequivalência (LOBENBERG; AMIDON, 2000).

Em 1992 o “*Generic Drug Enforcement Act*” foi publicado e incluiu, entre seus requerimentos, a inspeção nos fabricantes de medicamentos para assegurar as boas práticas de fabricação bem como a qualidade dos medicamentos genéricos nos Estados Unidos (LOBENBERG; AMIDON, 2000).

Em 1995 a FDA publicou o guia denominado SUPAC (*Scale-up and Postapproval changes: chemistry, manufacturing and controls, in vitro dissolution testing and in vivo bioequivalence documentation*). Neste guia estão descritas as alterações que podem ser feitas após o produto estar registrado, bem como a documentação de suporte necessária para a sua avaliação e aprovação. Dependendo do nível de complexidade da mudança, os fabricantes deverão apresentar testes de dissolução *in vitro* ou estudos de bioequivalência *in vivo* (FDA, 1995).

Ainda em 1995, Amidon e colaboradores propuseram o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), que permitiu a classificação dos fármacos com base nos parâmetros de solubilidade e permeabilidade. Quando combinado com a dissolução do medicamento, o SCB leva em consideração três fatores importantes que afetam a velocidade e extensão da absorção de formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata: dissolução, solubilidade e permeabilidade gastrointestinal (AMIDON et al., 1995).

Cinco anos após a introdução do SCB em 2000, a FDA publicou o guia para isenção de estudos de biodisponibilidade relativa e bioequivalência, baseado no Sistema de Classificação Biofarmacêutica. Este guia está relacionado tanto com a aprovação de medicamentos novos, como de genéricos e alterações pós-registro (FDA, 2000).

Desde a introdução do SCB as Agências Regulatórias têm utilizado esse sistema para permitir que testes de dissolução *in vitro* seja usados para estabelecer bioequivalência no caso de fármacos altamente solúveis e altamente permeáveis (COOK; ADDICKS; WU, 2008).

O principal objetivo do SCB é estimar o desempenho farmacocinético *in vivo* de um medicamento a partir de dados de permeabilidade e solubilidade, visando com isso ajudar na tomada de decisões para os casos onde possa ocorrer a isenção de estudos de bioequivalência (KARALIS et al., 2008).

Dentro deste contexto, a Biofarmácia tem evoluído com objetivos claros de buscar o desenvolvimento de fármacos, formulações e formas farmacêuticas que apresentem maior segurança e eficácia.

4.1.2. Fatores que afetam a absorção dos fármacos

O desenvolvimento farmacotécnico de medicamentos envolve um conjunto de fatores inerentes à sua tecnologia de produção e ao controle de qualidade. A garantia dessa qualidade deve assegurar a eficácia terapêutica dos mesmos. Entretanto, a eficácia clínica de um fármaco não é atribuída apenas à sua atividade farmacológica intrínseca. Fatores ligados às suas propriedades físico-químicas, bem como aqueles relacionados aos excipientes empregados na formulação, além do processo de manufatura, têm sido considerados responsáveis por alterações no efeito dos medicamentos, uma vez que podem afetar sua biodisponibilidade (GIBALDI, 1991).

Os fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos podem estar relacionados às suas propriedades físico-químicas, às características farmacêuticas (forma farmacêutica, adjuvantes farmacotécnicos e tecnologia envolvida na fabricação dos medicamentos), bem como às características biológicas, tais como, via de administração, anatomia e fisiologia do local onde ocorrerá a absorção (SHARGEL; YU, 2005).

Um estudo realizado nos Estados Unidos e Europa em 2001 demonstrou que 84% dos 50 produtos farmacêuticos mais vendidos eram de administração oral, por esse motivo, torna-se essencial aprofundar os estudos sobre os fatores que afetam a absorção e dissolução dos fármacos administrados por esta via (LENNERNÄS; ABRAHAMSSON, 2005).

4.1.2.1 Propriedades físico-químicas do fármaco

Dentre as propriedades físico-químicas do fármaco destacam-se: solubilidade, polimorfismo e tamanho da partícula. Estas propriedades devem ser consideradas durante o planejamento da formulação com objetivo de se desenvolver um medicamento com o máximo de biodisponibilidade, para se obter a ação farmacológica desejada com o mínimo de efeitos indesejáveis ou tóxicos (AMIDON; BERMEJO, 2003)

4.1.2.1.1. Solubilidade

A solubilidade é um fator determinante para a liberação do fármaco e também para sua absorção, portanto, tem um papel importante na biodisponibilidade. Para que o fármaco possa ser absorvido ele tem que estar na forma de solução aquosa no sítio de absorção, não importando se o mecanismo de absorção seja por difusão passiva ou transporte ativo (PANCHAGNULA; THOMAS, 2000).

A solubilidade aquosa é dependente das características moleculares dos fármacos e também é função de sua habilidade em formar pontes de hidrogênio com a molécula de água. Geralmente a solubilidade aquosa é diretamente proporcional ao número de pontes de hidrogênio que podem ser formadas com água (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

É possível definir um fármaco como “fracamente solúvel” quando sua velocidade de dissolução for mais lenta que o tempo de trânsito intestinal desse fármaco, resultando em biodisponibilidade incompleta (HÖRTER; DRESSMAN, 2001).

A solubilidade aquosa de um fármaco consiste em um parâmetro importante para a determinação de sua velocidade de dissolução e, no caso de fármacos “fracamente solúveis” a solubilidade normalmente é menor que 100 µg / mL. Outro parâmetro importante é o coeficiente entre dose e solubilidade, que pode ser definido como o volume de fluidos gastrintestinais necessário para dissolver determinada dose.

Quando esse volume excede o volume de fluidos disponíveis é possível prever biodisponibilidade incompleta para formas farmacêuticas sólidas (HÖRTER; DRESSMAN, 2001).

Considerando-se que aproximadamente 95% das moléculas dos fármacos constituem de ácidos fracos ou bases fracas, o conhecimento do pH e do pKa é fundamental para o desenvolvimento, visto estar diretamente relacionado com a solubilidade do fármaco e, conseqüentemente, com a dissolução. Acima do pKa para ácidos fracos e abaixo do pKa para bases fracas, a solubilidade aumenta em um fator 10 para cada unidade de pH, como pode ser observado nas Figuras 1 e 2. Mudanças no pH do fármaco por alterações ocorridas na formulação, ou alterações do pH durante o processo de dissolução podem alterar completamente a sua biodisponibilidade (AMIDON; BERMEJO, 2003; MARTINEZ; AMIDON, 2002).

Figura 1: Solubilidade das bases fracas em função do pH (AMIDON; BERMEJO, 2003)

Figura 2 – Solubilidade dos ácidos fracos em função do pH (AMIDON; BERMEJO, 2003)

Segundo a hipótese do efeito do pH na partição do fármaco, o epitélio gastrointestinal atua como uma barreira lipídica para fármacos absorvidos por meio de difusão passiva, assim, moléculas lipossolúveis passarão por essa barreira. Uma vez que a maior parte dos fármacos consiste em eletrólitos fracos, a forma não ionizada de fármacos ácidos fracos e bases fracas, ou seja, a forma lipossolúvel passará pelos epitélios gastrintestinais, sendo que esses serão impermeáveis para as respectivas formas ionizadas, ou seja, as formas escassamente solúveis. Consequentemente, conforme a hipótese do efeito do pH na partição, a absorção de eletrólitos fracos será determinada, principalmente, pela proporção de fármaco na forma não dissociada presente no sítio de absorção (ASHFORD, 2005c).

Para verificar o efeito do pH na ionização do fármaco é possível usar a equação de Henderson – Hasselback modificada, conforme demonstrado no Quadro 1:

Quadro 1 – Efeito do pH na ionização dos fármacos (MARTINEZ; AMIDON, 2002)

Ácido fraco: % não-ionizada = $100 / [1 + \text{antilog}(\text{pH} - \text{pKa})]$

Base fraca: % não-ionizada = $100 / [1 + \text{antilog}(\text{pKa} - \text{pH})]$

Fármacos que são bases fracas tendem a apresentar dissolução mais lenta em pH alto (quando mais fármaco existe na forma não ionizada) e fármacos que são ácidos fracos apresentam dissolução mais rápida em pH alto (quando mais fármaco existe na forma ionizada) (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

Isso significa que, segundo a hipótese do efeito pH na partição, é provável que um fármaco fracamente ácido seja melhor absorvido no estômago, onde se encontra na forma não ionizada, enquanto que um fármaco fracamente básico seja absorvido no intestino, onde prepondera a forma não ionizada (ASHFORD, 2005c).

Na prática, contudo, outros fatores devem ser levados em consideração. A proporção na qual um fármaco ocorre na sua forma não ionizada não é o único fator determinante da velocidade e do nível de absorção da molécula de um fármaco a partir do trato gastrointestinal. De fato, a velocidade de absorção intestinal de um ácido fraco é, muitas vezes, maior do que a velocidade com que esse ácido é absorvido no estômago, ainda quando o fármaco está ionizado no intestino. A superfície de absorção consideravelmente maior do intestino delgado consegue mais do que compensar o elevado grau de ionização, o que é observado para fármacos fracamente ácidos nos valores de pH intestinal. Além disso, o tempo de residência mais prolongado no intestino delgado é tido como um elemento que favorece a absorção de ácidos fracos nesse sítio (ASHFORD, 2005c).

4.1.2.1.2. 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 existência de formas polimórficas de um mesmo fármaco pode alterar as características físico-químicas, afetando diretamente o processo de fabricação da forma farmacêutica, a qualidade e biodisponibilidade de um medicamento. 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 et al., 2004).

Muitos fármacos possuem habilidade para cristalizar em diversas formas, cada uma com propriedades físico-químicas diferentes, como ponto de fusão, solubilidade, densidade, índice de refração, configuração do cristal e propriedades ópticas. Dentre os métodos de obtenção de formas metaestáveis estão a recristalização por diferentes solventes, fusão ou resfriamento rápido. As formas polimórficas demonstraram influenciar a solubilidade e, portanto, a velocidade de dissolução de numerosos fármacos (HÖRTER; DRESSMAN, 2001).

É sempre desejável a identificação da forma polimorfa de menor energia durante o desenvolvimento de um novo fármaco uma vez que esta forma é, na maioria das vezes, a forma mais quimicamente estável e não irá se converter em outra forma polimórfica durante a armazenagem do produto (SHINGHAL; CURATOLO, 2004).

A melhora da estabilidade dessas formas poderá ser possível com a escolha adequada dos excipientes e também da tecnologia envolvida no processo de obtenção do produto farmacêutico (SHINGHAL; CURATOLO, 2004).

A eventual conversão da forma de maior energia e maior solubilidade (metaestável) para a forma cristalina com menor energia é o grande desafio para aumentar a velocidade de dissolução com a utilização de polimorfos metaestáveis. Desta forma, o uso comercial das formas metaestáveis é limitado pela possibilidade de interconversão de polimorfos, tanto durante o processo de fabricação como durante o armazenamento da forma farmacêutica (HÖRTER; DRESSMAN, 2001).

Raw et al. (2004), sugerem com base nos conceitos do ICH Guidance Q6A de polimorfismo um procedimento em forma de árvore de decisão, conforme demonstrado na Figura 3, 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, tanto para a substância ativa como para o produto acabado. A Figura 3 apresenta esse fluxograma, como segue:

(A)

Figura 3: Árvores de decisão para identificação de formas polimórficas (adaptado de Raw et al., 2004).

4.1.2.1.3. Tamanho da partícula

A granulometria de um pó é de importância indiscutível em relação à sua velocidade de dissolução (STORPIRTIS et al., 1999).

Em 1897 Noyes e Whitney⁵ (1897 apud DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006) afirmaram que a velocidade de dissolução de um sólido é proporcional às diferenças entre a concentração da solução e a concentração da solução saturada.

Essa propriedade pode influenciar a desintegração de comprimidos, a velocidade de dissolução *in vivo* e, conseqüentemente, a absorção do fármaco (STORPIRTIS et al., 1999).

Fincher⁶ (1968 apud STORPIRTIS et al., 1999) observou que caso a velocidade de dissolução seja um fator limitante, como ocorre quando é inferior à própria velocidade de absorção, o tamanho da partícula torna-se fundamental para a biodisponibilidade dos fármacos.

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).

Um dos primeiros relatos sobre o efeito da diminuição do tamanho da partícula de fármacos pouco solúveis foi feito por Lamy⁷ (1969 apud STORPIRTIS et al., 1999). Ele ressaltou que essa diminuição promove o incremento da velocidade de dissolução dos fármacos pelo aumento da área superficial exposta ao solvente.

⁵ Noyes, A.A., Whitney, W.R., 1897. The rate of solution of solid substances in their own solutions. J. Am. Chem. Soc. 19, 930 – 934.

⁶ Fincher, J.H. Particle size of drugs and its relationship to absorption and activity. J. Pharm. Sci., Washington, v.57, n.11, p.1825 – 1835, 1968.

⁷ Lamy, P.P. 1969. Factors affecting absorption & availability of drugs. Pharm. Times, New York, v.35, p. 32 – 38.

Lamy⁸ (1969 apud STORPIRTIS et al., 1999) também ressaltou que a diminuição do tamanho da partícula nem sempre assegura absorção melhor ou mais rápida: produtos bastante solúveis, como é o caso do cloridrato de tetraciclina, podem apresentar os mesmos níveis sanguíneos quando administrados sob tamanho de partículas diferentes. Isso ocorre porque o fármaco é suficientemente solúvel para que o tamanho da partícula não exerça qualquer influência sobre sua absorção.

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, ocasionando aumento dos níveis de digitálicos em pacientes cardíacos estabilizados (STORPIRTIS et al., 1999).

4.1.2.2. Características farmacêuticas

As formas farmacêuticas, o método de fabricação, bem como os adjuvantes farmacotécnicos empregados para a sua composição têm grande influência na velocidade de absorção dos fármacos e, conseqüentemente, podem influenciar na biodisponibilidade (ASHFORD, 2005c).

O tipo de forma farmacêutica oral irá influenciar o número de possíveis etapas que participam desde o momento da administração até o surgimento do fármaco dissolvido nos fluidos gastrintestinais, ou seja, o tipo de forma farmacêutica poderá influenciar a dissolução do fármaco nos fluidos gastrintestinais (ASHFORD, 2005c).

De modo geral, os fármacos devem estar em solução nos fluidos antes de poderem ser absorvidos. Dessa maneira, quanto maior o número de etapas que intervêm no processo de absorção, maior será o número de potenciais obstáculos para que a absorção ocorra e maior será a probabilidade que uma determinada forma farmacêutica venha a reduzir a biodisponibilidade apresentada pelo fármaco. Assim, a biodisponibilidade de um fármaco tende a diminuir segundo a seguinte ordem de classificação da forma farmacêutica: solução aquosa > suspensão aquosa > formas

⁸ Ibid., p. 32 – 38.

farmacêuticas sólidas (pós, cápsulas, comprimidos, comprimidos revestidos) (ASHFORD, 2005c).

As soluções são formas farmacêuticas adequadas quando a absorção rápida e completa é requerida. A biodisponibilidade dos fármacos em soluções pode ser afetada pelos seguintes aspectos: estabilidade do fármaco nos líquidos do trato gastrointestinal; formação de complexo entre o fármaco e algum excipiente e solubilização, ou seja, a incorporação de um fármaco dentro de micelas, com o objetivo de aumentar a sua solubilidade em água (ASHFORD, 2005c).

Suspensões são empregadas normalmente para veicular fármacos insolúveis ou pouco solúveis em meio aquoso. Alterações na biodisponibilidade de fármacos administrados na forma de suspensão podem estar relacionadas com: tamanho da partícula, forma cristalina do fármaco, complexação do fármaco com excipientes, agentes tensoativos que normalmente favorecem a dissolução, substâncias que aumentam a viscosidade, as quais retardam a dissolução e interferem no esvaziamento gástrico e na motilidade intestinal (ASHFORD, 2005c).

Os comprimidos são formas farmacêuticas obtidas por compressão de uma mistura de excipientes com o fármaco. Podem ser comprimidos simples, revestidos, bucais, sublinguais, efervescentes, mastigáveis. Os comprimidos correspondem às formas farmacêuticas que apresentam maiores problemas com relação à biodisponibilidade, em função de fatores relacionados à tecnologia de fabricação e aos adjuvantes empregados. Para que o fármaco seja liberado desta forma farmacêutica são necessárias as etapas de desagregação, desintegração e dissolução (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995).

Como mencionado anteriormente, a liberação do fármaco das formas farmacêuticas sólidas é relativamente complexa, razão pela qual é fundamental o adequado desenvolvimento farmacotécnico e o controle de qualidade deste tipo de formulação (FERRAZ, 1994).

Portanto, dentro deste contexto, torna-se importante ressaltar a relevância dos estudos biofarmacotécnicos com o objetivo de avaliar as formulações do ponto de vista físico-químico (estudos *in vitro*) e biológico (estudos *in vivo*).

As características farmacêuticas que podem impactar na biodisponibilidade podem ser divididas nas seguintes categorias (A) fatores relacionados aos adjuvantes farmacotécnicos ou excipientes, os quais podem influenciar a estabilidade, absorção e metabolismo e (B) fatores de tecnologia farmacêutica (KARALIS et al., 2008).

(A) Adjuvantes farmacotécnicos

Os adjuvantes farmacotécnicos são adicionados a uma formulação para fornecer determinadas propriedades funcionais às formas farmacêuticas, por exemplo, para melhorar a compressibilidade, estabilizar o fármaco contra degradação, diminuir a irritação gástrica, controlar a velocidade na qual o fármaco é liberado e aumentar a biodisponibilidade (SHARGEL; YU, 2005).

A variação qualitativa e quantitativa dos adjuvantes farmacotécnicos em uma formulação pode interferir com o desempenho das formas farmacêuticas (KALÁSZ; ANTAL, 2006).

A utilização de adjuvantes farmacotécnicos é regulada por alguns requerimentos básicos, permitindo a utilização apenas de substâncias aprovadas nas quantidades que sejam absolutamente necessárias. Existem muitas razões para limitar a quantidade dos adjuvantes farmacotécnicos nas formulações, sendo que um dos argumentos mais importantes está relacionado aos seus efeitos fisiológicos (KALÁSZ; ANTAL, 2006).

Alguns dos adjuvantes farmacotécnicos mais usados nas formas farmacêuticas sólidas e líquidas estão nos Quadros 2 e 3, como segue:

Quadro 2 - Adjuvantes farmacotécnicos mais usados em formas sólidas orais (SHARGEL; YU, 2005).

ADJUVANTE FARMACOTÉCNICO	PROPRIEDADE
Lactose	Diluyente
Fosfato de cálcio dibásico	Diluyente
Amido	Diluyente e desintegrante
Celulose microcristalina	Diluyente e desintegrante
Estearato de magnésio	Lubrificante
Ácido esteárico	Lubrificante
Óleo vegetal hidrogenado	Lubrificante
Talco	Lubrificante
Sacarose	Agente granulante
Polivinil pirrolidona	Agente granulante
Hidroxipropilmetilcelulose	Agente de revestimento
Dióxido de titânio	Corante de revestimento
Metilcelulose	Revestimento ou agente granulante
Ftalato acetato de celulose	Agente de revestimento entérico

Quadro 3 - Adjuvantes farmacotécnicos mais usados em líquidos orais (SHARGEL; YU, 2005).

ADJUVANTE FARMACOTÉCNICO	PROPRIEDADE
Carboximetilcelulose sódica	Agente suspensor
Alginato sódico	Agente suspensor
Goma xantana	Agente suspensor tixotrópico
Veegum	Agente suspensor tixotrópico
Sorbitol	Edulcorante
Álcool	Agente solubilizante, preservante
Propilenoglicol	Agente solubilizante
Polissorbato	Surfactante
Óleo de milho	Veículo

Dentre as classes de adjuvantes mais importantes destacam-se os diluentes, tensoativos, lubrificantes e desintegrantes.

➤ Diluentes

Os diluentes são caracterizados como adjuvantes inertes e não reagentes com as substâncias ativas ou outros adjuvantes. No entanto, alguns diluentes não são suficientemente higroscópicos para proporcionar a umidade necessária para reações de alteração física ou química do produto (MURTHY; GHEBRE-SELLASSIE, 1993).

O manitol é um diluente conhecido por exercer efeitos fisiológicos diretos, os quais diminuem o tempo de trânsito gastrointestinal, resultando em uma passagem mais rápida do medicamento para o intestino. Consequentemente, se o produto for de difícil dissolução, a inclusão de um agente como o manitol poderá diminuir a biodisponibilidade desse produto (McCONNELL; FADDA; BASIT, 2008).

Um exemplo clássico do efeito que os diluentes podem ter sobre a biodisponibilidade dos fármacos é dado pelas intoxicações com fenitoína ocorridas na Austrália em pacientes epiléticos, devido a alteração do diluente utilizado na preparação de cápsulas contendo fenitoína sódica. Muitos pacientes epiléticos, os quais tinham sido estabilizados com cápsulas de fenitoína sódica contendo sulfato de cálcio diidratado como diluente, desenvolveram um quadro clínico de superdosificação com fenitoína quando receberam fenitoína sódica contendo lactose como diluente, embora a quantidade de fármaco em ambas formulações tenha sido a mesma (ASHFORD, 2005c).

➤ Tensoativos /Agentes molhantes

Os tensoativos são comumente utilizados em formas farmacêuticas como agentes emulsionantes, solubilizantes, estabilizantes de suspensões ou agentes molhantes (ASHFORD, 2005c).

Os tensoativos podem alterar a absorção de fármacos em relação à permeabilidade das membranas, provocando a inibição dos transportadores de efluxo (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

O polietilenoglicol 400, um adjuvante com propriedades de aumentar a solubilidade, demonstrou estimular a motilidade intestinal e acelerar o trânsito no intestino delgado, com isso, poderá interferir na biodisponibilidade do medicamento (McCONNELL; FADDA; BASIT, 2008).

As tendências modernas no desenvolvimento de fármacos indicam que as novas descobertas têm sido de fármacos com alto peso molecular, menos solúveis (mais lipofílicos) e que requerem formulações com tecnologias mais sofisticadas. Entre essas tecnologias podem se destacar o maior uso de tensoativos para melhorar a molhabilidade e, conseqüentemente, a solubilidade; o aumento da área da superfície com a diminuição do tamanho de partículas (micronização) e alteração do sal para aumentar a solubilidade do fármaco (KARALIS et al., 2008).

➤ Lubrificantes

A adição de substâncias hidrofóbicas à formulação retarda sua molhabilidade e, conseqüentemente, a absorção gastrointestinal dos fármacos presentes (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995).

Tanto os comprimidos como as cápsulas requerem a adição de lubrificantes em suas formulações para reduzir o atrito entre o pó e as superfícies metálicas durante o processo de preparação. Na maioria das vezes, os lubrificantes são de natureza hidrofóbica. O estearato de magnésio é normalmente utilizado como lubrificante nas operações de compressão e de enchimento de cápsulas. Caso o conteúdo do estearato de magnésio estiver acima de 1%, pode ocorrer aumento do tempo de desintegração de comprimidos provocando interferência na velocidade de dissolução (KALÁSZ; ANTAL, 2006).

➤ Desintegrantes

Os desintegrantes são adicionados em formulações visando facilitar a desagregação da massa comprimida, aumentar a área superficial e promover a dissolução. Um comprimido que falha na hora de desintegrar ou que desintegra lentamente pode resultar em uma absorção incompleta ou em uma demora do início de ação do fármaco (ASHFORD, 2005c).

De maneira geral, os adjuvantes, apesar de serem vistos como ingredientes inativos, são componentes que podem afetar todos os aspectos relacionados à biodisponibilidade dos fármacos (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

(B) Tecnologia farmacêutica

Fatores tecnológicos como tipo de processo, tempo e velocidade de agitação, tipo de granulação, temperatura de secagem e força de compressão podem influenciar a biodisponibilidade de um fármaco (SHARGEL; YU, 2005; STORPIRTIS et al., 1999).

As condições de processo como temperatura de secagem e condições de revestimento são importantes para garantir a reprodutibilidade na velocidade de dissolução do produto durante o seu armazenamento (MURTHY; GHEBRE-SELLASSIE, 1993).

González⁹ e colaboradores (1995 apud STORPIRTIS et al., 1999) verificaram que a dissolução de ampicilina em comprimidos elaborados por compressão direta foi mais rápida em relação àqueles processados por via úmida. Isso ocorre devido à maior facilidade de desintegração proporcionada pela compressão direta, em que o fármaco é mais disponível para dissolução do que o caso da via úmida.

4.1.2.3 Vias de administração

Sob o ponto de vista da biofarmácia, pode-se dividir as vias de administração em (a) tópica, quando o sítio de ação do fármaco for no local de sua aplicação; (b) via intravascular (IV), quando o fármaco é administrado diretamente no sistema circulatório na forma de *bolus* e a distribuição do fármaco no organismo é imediata; (c) via extravascular, que compreende as vias oral, transdérmica, retal, intra-muscular (IM), subcutânea (SC), intranasal, inalatória. Uma esquematização das vias de administração pode ser verificada na Figura 4 (SHARGEL; YU, 2005).

⁹ González, M. et al., 1995. Effect of manufacturing technology on the dissolution of ampicilin tablets. Boll. Chim. Farm., Milan, v.134, n.8, p.448 – 453.

Figura 4 – Esquematização das Vias de Administração.

Com relação à via parenteral, a administração IV em *bolus* é a responsável por um início de ação mais rápido. Após a administração IV, o fármaco é distribuído através da circulação para todas as partes do organismo dentro de minutos. A administração intramuscular (IM) envolve a absorção do fármaco a partir do local da injeção até a corrente sanguínea (SHARGEL; YU, 2005).

A absorção do fármaco após administração IM ocorre assim que este se difunde a partir do músculo para os líquidos intersticiais e, posteriormente, para a corrente sanguínea. As injeções IM podem ser formuladas para liberar o fármaco de maneira mais rápida ou lenta, dependendo do tipo de veículo que é utilizado na formulação (SHARGEL; YU, 2005).

Os fármacos administrados diretamente no sistema respiratório através da via inalatória, como os broncodilatadores e corticosteróides, podem ser formulados como aerossóis ou soluções para inalação. As vantagens de fármacos administrados por esta via incluem a rápida absorção e rápido início de ação, além de não apresentarem efeito de primeira passagem (SHARGEL; YU, 2005).

A administração transdérmica libera o fármaco na circulação sistêmica através da pele e pode se prolongar por um período mais extenso de horas ou dias, sem o desconforto dos efeitos gastrintestinais ou de primeira passagem. Muitos produtos

utilizados na terapia de reposição hormonal são usados por esta via, como é o caso do estradiol (SHARGEL; YU, 2005).

Os fármacos administrados por via intranasal passam pela mucosa nasal altamente vascularizada e de fácil acesso. O veículo usado para esse tipo de produto não deve ser irritante e deve ser bem tolerado. Os produtos mais comumente administrados por esta via são os vasoconstritores fenilefrina e nafazolina. Como a via intranasal oferece uma alternativa à via parenteral, tem sido sugerido que muitos produtos biológicos, como as proteínas e peptídeos, possam ser administrados por essa via (SHARGEL; YU, 2005).

Além das vias de administração descritas acima, é possível destacar também a administração retal ou vaginal, tanto para as formas farmacêuticas sólidas ou líquidas. A via retal pode ser usada tanto quando se deseja uma liberação local ou sistêmica, ao passo que a administração vaginal destina-se somente à liberação local do fármaco, sendo que às vezes é possível verificar uma absorção sistêmica. A maioria das formulações intravaginais são destinadas ao tratamento de infecções fúngicas (SHARGEL; YU, 2005).

4.1.2.4. Fatores relacionados às características fisiológicas

Os fatores do sistema gastrointestinal que afetam a absorção oral de fármacos são: pH, motilidade, perfusão, presença de alimentos, velocidade de esvaziamento gástrico e mecanismo do transporte através das membranas (AMIDON; BERMEJO, 2003).

Os maiores processos fisiológicos que ocorrem no trato gastrointestinal são secreção, digestão e absorção. A secreção inclui o transporte de fluidos, eletrólitos, peptídeos e proteínas no lúmen do canal alimentar. As enzimas salivares e secreções pancreáticas são também envolvidas na digestão de carboidratos e proteínas. Os medicamentos absorvidos por via oral passam por todo o trato gastrointestinal e o tempo

de trânsito, incluindo esvaziamento gástrico, pelo intestino delgado e cólon varia de 0,4 a 5 dias (SHARGEL; YU, 2005).

O sítio mais importante para absorção é o intestino delgado (jejuno e íleo) e nesta porção o tempo de trânsito do fármaco varia entre 3 – 4 horas em indivíduos saudáveis (SHARGEL; YU, 2005).

A anatomia do trato gastrointestinal é apresentada na Figura 5. Suas principais funções, relacionando-se o órgão responsável e ao pH do meio, são destacadas no Quadro 4.

As formas farmacêuticas orais são elaboradas de maneira a resistir às variações extremas ao pH, presença ou ausência de alimentos, enzimas de degradação, variações de permeabilidade nas diferentes regiões do intestino e motilidade do trato gastrointestinal (SHARGEL; YU, 2005).

Figura 5 – Anatomia do trato gastrointestinal (Adaptado de AMIDON; BERMEJO, 2003)

Quadro 4 - Funções do trato gastrointestinal (Adaptado de AMIDON; BERMEJO 2003; SHARGEL; YU, 2005).

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 microrganismos 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 microrganismos 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
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
Cólon	<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

4.1.2.4.1. O pH gastrointestinal

O trato gastrointestinal exibe um gradiente de pH considerável e a hipótese pH-partição prevê que a absorção de fármacos ionizáveis pode ter localização específica. A área da superfície disponível para absorção é maior no jejuno e íleo, correspondendo a 99% do total (AVDEEF, 2001).

O pH dos fluidos varia consideravelmente ao longo do trato gastrointestinal. O fluido gástrico é muito ácido, normalmente apresentando pH entre 1 a 3,5 em jejum. Após a ingestão de alimentos, o suco gástrico é tamponado para um pH menos ácido, sendo que os valores usuais de pH gástrico observados após a ingestão de alimentos encontram-se na faixa de 3 a 7 (ASHFORD, 2005b).

O pH intestinal apresenta valores maiores que o pH gástrico e observa-se um aumento gradual do pH ao longo do intestino delgado, do duodeno até o íleo (AVDEEF, 2001).

O pH diminui novamente no cólon, à medida que as enzimas bacterianas, as quais estão localizadas na região colônica, metabolizam os carboidratos não digeridos

em ácidos graxos de cadeia curta, os quais levam o pH do cólon para a faixa de 5 a 8 (ASHFORD, 2005b; AVDEEF, 2001).

O Quadro 5 resume alguns dos valores de pH relatados na literatura para o intestino no estado de jejum e após a ingestão de alimentos:

Quadro 5 – Valores de pH do intestino delgado de seres humanos saudáveis, nos estados de jejum e após alimentação (ASHFORD, 2005b).

Local	pH em jejum	pH após alimentação
Duodeno médio e distal	4,9	5,2
	6,1	5,4
	6,3	5,1
	6,4	
Jejuno	4,4 – 6,5	5,2 – 6,0
	6,6	6,2
Íleo	6,5	6,8 – 7,8
	6,8 – 8,0	6,8 – 8,0
	7,4	7,5

O número de fármacos que atinge o cólon tem aumentado em virtude do desenvolvimento das formas farmacêuticas de liberação modificada e também da introdução de fármacos fracamente solúveis. Entre os fármacos que também são metabolizados pelas bactérias da microflora gastrointestinal estão o omeprazol, digoxina, ranitidina, nizatidina e nitrazepam. Entretanto, deve-se levar em consideração que, no caso de fármacos metabolizados por bactérias colônicas, é possível obter três tipos de resultados diferentes: atividade, inatividade e toxicidade (McCONNELL; FADDA; BASIT, 2008).

A sorivudina, que foi introduzida no Japão em 1993, é um exemplo de fármaco com metabolização pela microflora colônica. O metabólito deste fármaco é altamente tóxico na presença do 5-fluorouracil. Após 40 dias do lançamento da sorivudina no mercado japonês, cerca de 18 pacientes que receberam sorivudina em combinação com 5-fluorouracil foram a óbito, ocasionando a retirada da sorivudina do mercado logo após esse acontecimento (McCONNELL; FADDA; BASIT, 2008).

4.1.2.4.2 Motilidade intestinal

Há dois tipos principais de movimento intestinal: o propulsor e o de mistura. Os movimentos propulsores determinam, primeiramente, a velocidade de trânsito intestinal e, por essa razão, o tempo de permanência do fármaco ou da forma farmacêutica no intestino delgado. Sendo o intestino delgado o principal sítio de absorção da maioria dos fármacos no trato gastrointestinal, o tempo de trânsito entre o estômago e o cólon é um importante fator para a biodisponibilidade de fármacos (ASHFORD, 2005b).

A absorção de fármacos é afetada pela motilidade intestinal. O fármaco terá um movimento cinético através do trato gastrointestinal, sendo que a absorção deverá ocorrer antes que o fármaco seja carregado para outra porção do sistema gastrointestinal, na qual sua absorção não seja eficiente (BUENO, 2005).

O trânsito no intestino delgado é relativamente constante, em torno de três horas. Contrastando com o estômago, não discrimina sólidos de líquidos e, por isso, não discrimina formas farmacêuticas, no indivíduo em jejum ou após ingestão de alimentos (ASHFORD, 2005b).

Com relação ao trânsito de medicamentos no cólon, este pode variar de 2 a 48 horas e depende das formas farmacêuticas administradas, de padrões de alimentação e de doenças existentes. Na maioria das pessoas o tempo de trânsito da boca até o ânus ultrapassa 24 horas (ASHFORD, 2005b).

O tempo de permanência no intestino delgado é determinado pela motilidade intestinal. Quanto maior o tempo de contato do fármaco com seu sítio de absorção, maior será a quantidade absorvida (GIBALDI, 1991). Assim, esse parâmetro será importante para a liberação de fármacos, principalmente para as formas farmacêuticas de liberação lenta (formas de liberação prolongada e controlada), formas farmacêuticas com revestimento gastro-resistente, fármacos que se dissolvem lentamente nos líquidos intestinais e fármacos que são absorvidos por transporte mediado por carreadores (ASHFORD, 2005b; CHARMAN et al., 1997).

4.1.2.4.3 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 apresenta um aumento após as refeições (SHARGEL; YU, 2005).

Uma vez que o fármaco é absorvido no intestino delgado, ele é transportado pelos vasos mesentéricos para o sistema porta-hepático e fígado antes de atingir a circulação sistêmica. Qualquer diminuição na circulação mesentérica, como no caso de uma insuficiência cardíaca congestiva, irá diminuir a velocidade de remoção do fármaco do intestino delgado reduzindo, então, a sua biodisponibilidade (SHARGEL; YU, 2005).

4.1.2.4.4 Presença de alimentos

A presença de alimentos no TGI exerce grande influência sobre a velocidade de absorção, quantidade de fármaco absorvido e biodisponibilidade através dos seguintes mecanismos: alteração da velocidade de esvaziamento gástrico, estímulo de produção de secreções pelo TGI, competição entre os alimentos e o fármaco pelos sistemas de absorção especializados, complexação dos fármacos com componentes dos alimentos, aumento da viscosidade dos líquidos do TGI e mudanças no fluxo sanguíneo promovidas pelos alimentos (CHARMAN et al., 1997; DANTZIG, 1997)

Entre os fatores da dieta que, teoricamente, podem afetar a absorção dos fármacos estão (PELKONEN; BOOBIS; REMY, 2001):

- Características gerais do alimento: volume, composição, temperatura, pH, densidade calórica e viscosidade;
- Componentes individuais: carboidratos, proteínas, gorduras e fibras;
- Componentes específicos: álcool, cafeína e isoflavonas.

Em alguns casos, parece que o conteúdo calórico é uma importante variável contribuindo para a magnitude do efeito do alimento ao passo que em outros casos o conteúdo calórico apresenta mínima influência sobre a biodisponibilidade dos fármacos (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

Dependendo das propriedades físico-químicas dos fármacos, as alterações induzidas por alimentos no esvaziamento gástrico, aliadas ao aumento no pH gástrico podem aumentar, diminuir ou não apresentar nenhum efeito sobre a disponibilidade do fármaco (BURTON et al., 2002).

Dentre os vários fármacos que apresentam absorção diminuída ou retardada quando administrados em conjunto com alimentos estão o alendronato, a furosemida, o cetoprofeno, a teofilina e muitos outros. Os mecanismos que podem contribuir para esses efeitos estão relacionados com a possibilidade de sequestro do fármaco livre pelos componentes dos alimentos ou ácidos biliares, reduzindo então a concentração disponível para absorção (BURTON et al., 2002).

Foi observado que alimentos ricos em gordura podem afetar a absorção de alguns fármacos, como é o caso do itraconazol, que apresenta baixa solubilidade e alta permeabilidade. Testes de dissolução utilizando meios com elevada quantidade de gordura demonstraram que houve aumento da solubilidade do itraconazol, quando comparado com o fluido gástrico simulado, facilitando, portanto, a sua dissolução (GHAZAL et al., 2009).

4.1.2.4.5 Velocidade de esvaziamento gástrico

O processo de esvaziamento gástrico é influenciado por uma série de fatores, entre eles: ingestão de líquidos, ação de outros fármacos, tipo de alimentação, patologias, volume e consistência do bolo alimentar, tipo de excipientes e estados de ansiedade (GIBALDI, 1991; STEPPE, 1996).

De modo geral, a presença de alimentos determina a redução do tempo de esvaziamento gástrico. Além disso, a natureza e quantidade dos alimentos ingeridos

podem influenciar os processos de desintegração e dissolução dos medicamentos, alterando a absorção dos fármacos (CHARMAN et al., 1997; STEPPE, 1996).

4.1.2.4.6 Transporte através de membranas

Para que a absorção sistêmica ocorra, o fármaco deve atravessar a membrana das células da parede intestinal. A permeabilidade do fármaco no sítio de absorção está intimamente relacionada com a estrutura molecular do fármaco e com as propriedades físicas e bioquímicas das membranas celulares (SHARGEL; YU, 2005).

A membrana gastrintestinal representa a principal barreira para a absorção de fármacos a partir do trato gastrintestinal. A membrana é de natureza complexa, composta por lipídeos, proteínas, lipoproteínas e polissacarídeos e apresenta uma estrutura de bicamada fosfolipídica (ASHFORD, 2005b).

Existem dois mecanismos principais de transporte de fármacos pelo epitélio gastrintestinal: o *transcelular*, ou seja, pelas células, e o *paracelular*, ou seja, entre as células. Adicionalmente, o transcelular é dividido em difusão passiva simples, transporte mediado por carreadores (transporte ativo e difusão facilitada) e endocitose. Essas vias são ilustradas na Figura 6 (LOBENBERG; AMIDON, 2000).

Figura 6: Transporte através de membranas (adaptado de LOBENBERG; AMIDON, 2000).

Em geral, a difusão passiva é o principal mecanismo de absorção de fármacos lipofílicos, enquanto que o transporte mediado por carreadores é responsável pela absorção de compostos que são substratos dos transportadores. Em alguns casos, a via paracelular é a rota de absorção de algumas moléculas hidrofílicas pequenas. De maneira geral, em condições fisiológicas, diversas rotas podem contribuir para a absorção de maneira simultânea, sendo que a rota mais rápida domina a absorção do fármaco (CAO et al., 2006).

4.1.2.4.6.1. Difusão passiva

Consiste na rota de transporte preferida pelas moléculas lipofílicas relativamente pequenas. Neste processo, as moléculas do fármaco passam de uma região de alta concentração no lúmen para outra de baixa concentração no sangue. A difusão pode ocorrer de maneira paracelular ou transcelular, entretanto, para fármacos com peso molecular acima de 200 Da, a rota paracelular é de menor importância (PELKONEN; BOOBIS; REMY, 2001).

A difusão é determinada principalmente pelas propriedades físico-químicas do fármaco (pKa, lipofilicidade, tamanho da molécula e ligações de hidrogênio) e pelas propriedades da membrana intestinal. Existem evidências que as membranas são comparáveis em diferentes partes do organismo em termos de transporte passivo. Entretanto, também existem evidências que uma barreira endotelial (barreira hemato-encefálica) apresenta comportamento diferente de uma barreira epitelial (por exemplo, as células Caco-2, que são extraídas de adenocarcinoma de cólon humano), mesmo quando a difusão passiva é considerada (PELKONEN; BOOBIS; REMY, 2001).

Lipinsky et al. (1997) propôs a “Regra dos 5” ao desenvolver métodos computacionais para prever a absorção intestinal baseada nas propriedades físico-químicas. De acordo com esse modelo, a absorção de uma substância será reduzida se ela apresentar uma estrutura caracterizada por:

- Massa molecular > 500 Da

- $\text{Log } P^{10} > 5$
- Número de ligações de hidrogênio doadoras > 5 , expressa como a soma de OHs e NHs
- Número de ligações de hidrogênio receptoras > 10 , expressa como a soma de Ns e Os

Recentemente, Yalkowsky et al. (2006) propôs a “Regra da Unidade” para estudar a eficiência da absorção de fármacos administrados por via oral que são transportados por difusão passiva. A “Regra da Unidade” tem demonstrado ser um bom indicador de absorção para fármacos de administração oral. De acordo com a “Regra da Unidade”, fármacos com valores de absorção que correspondam a mais de 50% da dose são classificados como “bem absorvidos”, enquanto que aqueles com valores de absorção que correspondem a menos de 50% da dose são considerados como “fracamente absorvidos” (DOKOUMETZIDIS; VALSAMI; MACHERAS, 2007; YALKOWSKY et al., 2006).

4.1.2.4.6.2 Transporte ativo

O transporte ativo é um processo no qual as substâncias podem ser transportadas pela membrana celular contra um gradiente de concentração. Isso significa que o transporte ativo pode ocorrer da região de baixa concentração para a região de alta concentração. Por essa razão, o transporte ativo é um processo que consome energia (ASHFORD, 2005b).

Os transportadores podem ser divididos em duas grandes categorias: captação e efluxo. Os transportadores de captação agem facilitando a translocação do fármaco através das células. Dentro desta classe estão a família dos polipeptídeos aniônicos orgânicos e cátions orgânicos, além da família dos transportadores peptídicos (PEPT).

¹⁰ logP representa o coeficiente de partição octanol – água, que descreve as propriedades lipofílicas ou hidrofílicas de uma substância (PANCHAGNULA; THOMAS, 2000)

Em contraste, a função dos transportadores de efluxo é expulsar o fármaco do ambiente intracelular para o extracelular, geralmente contra um gradiente de concentração. A maioria dos transportadores de efluxo pertencem à família das proteínas transmembrânicas de ATP e usam a energia derivada da hidrólise do ATP para mediar a translocação do substrato através das membranas biológicas. Dentro desta classe de transportadores estão as famílias das glicoproteínas-P, como as proteínas MDR1, MRP e a proteína resistente ao câncer de mama (BCRP) (HO; KIM, 2005). O Quadro 6 apresenta exemplos de famílias de transportadores e dos seus substratos.

Quadro 6 – Transportadores e seus substratos (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

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

Os transportadores estão localizados em pontos específicos do intestino, por exemplo: a absorção de ferro mediada por transportadores ocorre principalmente na porção superior do duodeno, enquanto que a absorção de vitamina B₁₂ ocorre na porção terminal do íleo. Outra especificidade está na localização apical ou basal. Enquanto que a maioria dos transportadores está localizada na superfície da membrana apical, outros são encontrados na superfície de membranas basolateral ou em ambas (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

É reconhecido que o intestino delgado expressa uma variedade de transportadores de captação para aminoácidos, peptídeos, ânions orgânicos, cátions orgânicos, nucleosídeos e outros nutrientes. Dentre esses transportadores, o transportador dipeptídeo (PepT1) é o mais importante (TAKANO; YUMOTO; MURAKAMI, 2006).

O sistema de efluxo está relacionado ao transporte de ânions orgânicos (cefalosporinas, 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: PepT1 e Glicoproteína-P (P-gp) (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

PepT1

A PepT1 é o principal transportador envolvido na absorção de oligopeptídeos no intestino (CAO et al., 2006).

A acidez gerada pela transferência dos íons Na^+/H^+ nas vilosidades intestinais regula a absorção de dipeptídeos, tripeptídeos e peptídeos. Entretanto, enquanto a penetração através da membrana apical aparentemente está relacionada com o transportador H^+ /Dipeptídeo (PepT1), essas proteínas, após a entrada nos enterócitos, atravessam a membrana basolateral pelo transportador H^+ /independente, possivelmente PepT2 (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

A expressão do PepT1 é maior no intestino delgado que no intestino grosso, uma vez que na região do intestino delgado ocorre uma maior absorção de nutrientes (CAO et al., 2006).

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 aumentada em casos de subnutrição. Estas condições, no entanto, não afetam o sistema de transporte, sendo este considerado um sistema 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 suscetíveis a variações da absorção intestinal em relação aos fármacos transportados por outros sistemas (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

Glicoproteína-P (P-gp)

A glicoproteína-P utiliza energia derivada de ATP como combustível para o efluxo de seus substratos e também é considerada de grande importância devido a sua alta concentração e localização no intestino e sua larga especificidade por substratos. Sua atividade tende a aumentar progressivamente do estômago para o cólon em humanos, o que representa uma consideração a ser feita no desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação prolongada (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

As propriedades da glicoproteína-P (P-gp), um produto do gene MDR1, têm sido extensamente estudadas. A expressão dessa proteína atinge níveis elevados na superfície celular apical das células colunares nas membranas das vilosidades do jejuno. Também está presente sobre a superfície de muitos outros epitélios e endotélios do corpo, assim como sobre a superfície das células tumorais (ASHFORD, 2005b; TAKANO; YUMOTO; MURAKAMI, 2006).

Em um estudo realizado em ratos com deficiência da expressão do gene MDR1, utilizando substâncias que são substratos conhecidos da glicoproteína-P, verificou-se, através da comparação entre ratos normais e aqueles que apresentavam deficiência de glicoproteína-P, que há variações entre as localizações da glicoproteína-P dentro do intestino delgado e intestino grosso, sendo que picos de atividade foram observados na

porção distal do intestino delgado e também na porção distal do cólon (STEPHENS et al., 2002).

A glicoproteína-P foi originalmente descoberta devido à sua capacidade de causar resistência múltipla a fármacos nas células tumorais, prevenindo a acumulação intracelular de muitos fármacos citotóxicos utilizados contra o câncer, bombeando os fármacos para fora do tumor. O efluxo pode ter um efeito prejudicial sobre a biodisponibilidade uma vez que bombeia os fármacos para fora das células (ASHFORD, 2005b; TAKANO; YUMOTO; MURAKAMI, 2006).

Um grande número de fármacos, incluindo inibidores da protease (indinavir, ritonavir, saquinavir) e fármacos anti-neoplásicos (paclitaxel e vimblastina) foram identificados como sendo substratos de glicoproteína-P, somando-se a isto estudos *in vivo* confirmaram que a glicoproteína-P limita a biodisponibilidade oral desses fármacos. Por outro lado, a literatura também indica que a glicoproteína-P não exerce influência sobre uma grande variedade de fármacos (VARMA et al., 2004).

Alguns adjuvantes farmacotécnicos podem inibir a ação da glicoproteína-P, como é o caso do polietilenoglicol 300, polietilenoglicol 400 e polissorbato 80 (McCONNELL; FADDA; BASIT, 2008).

Apesar de algumas razões para essas ocorrências não serem óbvias, estudos realizados observaram que os surfactantes podem afetar o efluxo de fármacos. A combinação de inibição de transportadores de efluxo, aumento da difusão transcelular e facilitação da difusão paracelular, resultam em um aumento substancial da biodisponibilidade oral. Consequentemente, os pesquisadores estão verificando a utilização de inibidores de P-gp como uma estratégia para aumentar a absorção de fármacos de biodisponibilidade baixa (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

Correlação entre glicoproteína-P e enzimas do citocromo P450

As enzimas do citocromo P450 (subfamília CYP) pertencem a uma classe de enzimas metabolizadoras cuja expressão ocorre no intestino e no fígado. Estas enzimas regulam a farmacocinética e biodisponibilidade oral de fármacos. A CYP3A4, principal forma da subfamília CYP, apresenta alta expressão no intestino delgado (CAO et al., 2006).

Vale ressaltar que a maioria dos substratos da P-gp também correspondem a substratos das enzimas CYP3A4. Através de estudos utilizando células Caco-2, muitos indutores de P-gp demonstraram também induzir CYP3A4, sugerindo a possibilidade de um possível mecanismo de regulação comum para essas proteínas (TAKANO; YUMOTO; MURAKAMI, 2006; VARMA et al., 2004).

Funções de barreira são aumentadas pela co-localização das enzimas metabolizadoras e pela resistência de proteínas a muitos fármacos. A CYP3A4 e a P-gp são normalmente localizadas na superfície apical das células das vilosidades intestinais e, tendo substratos comuns, atuam com atividades coordenadas. Com a inibição da P-gp, o fármaco ficaria menos exposto à ação enzimática, aumentando assim sua biodisponibilidade oral. Apesar da aparente correlação entre CYP3A4 e P-gp, há evidências de que a regulação genética dessas proteínas é independente (MARTINEZ; AMIDON, 2002; TAKANO; YUMOTO; MURAKAMI, 2006).

Foi proposto por Benet et al. (1999) que os efeitos sinérgicos entre P-gp e CYP3A4 no epitélio do lúmen poderiam resultar em um elevado efeito de primeira passagem no intestino. As moléculas que não forem afetadas pela P-gp irão passar através do enterócito apenas uma vez, enquanto que as outras moléculas poderão ter uma passagem cíclica entre o lúmen e o enterócito, permitindo repetidos acessos da enzima às moléculas, levando a uma considerável diminuição da absorção.

A Figura 7 mostra um modelo de permeabilidade intestinal de um substrato comum a P-gp e CYP3A4. Fármacos transportados transcelularmente penetram no enterócito por difusão passiva, onde o fármaco é parcialmente metabolizado por CYP e a outra parte do fármaco é transportada do enterócito para o lúmen (efluxo) pela P-gp, para ser absorvida. Esse processo se repete de maneira cíclica, aumentando a ação da CYP no fármaco, influenciando diretamente a velocidade e extensão da absorção (VARMA et al., 2004).

Figura 7 - Modelo de transporte de substrato comum a P-gp e CYP3A4 (VARMA et al., 2004)

4.1.3 Sistema de Classificação Biofarmacêutica

Um dos grandes avanços na área de biofarmácia foi a criação por Amidon e colaboradores, em 1995, do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). Tendo como premissa que a solubilidade e a permeabilidade gastrointestinal 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 e esquema de dosagens irão influenciar a absorção oral do fármaco (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

A absorção oral de um medicamento é fundamentalmente dependente da solubilidade aquosa e permeabilidade gastrointestinal. O SCB, quando combinado com a dissolução do medicamento, leva em consideração três fatores importantes que afetam a velocidade e extensão da absorção de formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata: solubilidade, permeabilidade e dissolução (AMIDON et al., 1995).

Durante a última década, os avanços na área de biofarmácia 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* (LÖBENBERG; AMIDON 2000).

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

O SCB pode auxiliar na previsão da absorção *in vivo* e identificar se a biodisponibilidade de determinado produto farmacêutico é sensível a alterações do

processo produtivo, dos constituintes da formulação ou da concentração do fármaco (SOUZA; FREITAS; STORPIRTIS, 2007).

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

1. A comparação do perfil de dissolução *in vitro* de duas formulações deve refletir as diferenças no comportamento da dissolução *in vivo* destas formulações;
2. Se duas formulações apresentarem perfil de dissolução equivalente *in vivo*, sob todas as condições do lúmen intestinal, essas formulações apresentarão concentração equivalente 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.

As relações entre dose, características de dissolução, solubilidade e propriedades de absorção do fármaco, como número de dose (D_o), número de dissolução (D_n) e número de absorção (A_n) foram sumarizadas por Löbenberg e Amidon em 2000. 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_{eff}) 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:

$$A_n = (P_{eff} / R) \times T_{si} = T_{si} / T_{diss}$$

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:

$$Do = \frac{M/V_o}{C_s}$$

Onde:

C_s = solubilidade

M = dose

V_o = volume de água administrado com a dose (geralmente estabelecido como 250 mL)

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

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

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

$$J_w = P_w \times C_w = dM / dt \times 1 / A$$

Onde:

J_w = fluxo do fármaco transportado através da parede intestinal

P_w = permeabilidade efetiva

C_w = concentração do fármaco na membrana intestinal

A = área da superfície

A equação anterior demonstra que tanto a permeabilidade como a solubilidade são variáveis fundamentais para descrever o fluxo do fármaco transportado através da membrana intestinal (LÖBENBERG; AMIDON, 2000).

De modo geral, 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: influência 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 frequentemente, dependente da posição da molécula no duodeno, jejuno ou íleo devido a variações das células das membranas (AMIDON et al., 1995).

Uma relação geral entre a permeabilidade (P_{eff}) e a fração de dose absorvida (F) está demonstrada na Figura 8. Uma informação importante que pode ser verificada nesta figura é que fármacos com valores de P_{eff} inferiores a 2 terão uma absorção incompleta, enquanto para valores de P_{eff} superiores a 2, uma absorção mais completa pode ser esperada (LÖBENBERG; AMIDON, 2000).

Figura 8 – Relação entre a permeabilidade humana e a fração da dose absorvida (LÖBENBERG; AMIDON, 2000).

As equações anteriores demonstram a influência dos parâmetros de solubilidade e permeabilidade gastrointestinal na absorção de fármacos. Com base nesses parâmetros, o SCB subdivide os fármacos em quatro classes, conforme demonstrado no Quadro 7.

Quadro 7 - Classificação de fármacos de acordo com o SCB e fator limitante da absorção (AMIDON et al., 1995).

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

Classe I: fármacos com alta solubilidade e alta permeabilidade. Considera-se que o fármaco é bem absorvido e que o fator limitante para a absorção é a dissolução ou o esvaziamento gástrico, caso a dissolução seja muito rápida. Para formas farmacêuticas de liberação imediata que dissolvem muito rápido, a taxa de absorção será controlada pelo esvaziamento gástrico e não será esperada nenhuma correlação com a taxa de dissolução. Sugere-se que uma especificação de dissolução de 85% em menos de 30 minutos possa assegurar a bioequivalência para as formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata (AMIDON et al., 1995).

Classe II: pertencem à esta classe os fármacos com baixa solubilidade e alta permeabilidade. A dissolução *in vivo* é o fator controlador da absorção, a qual normalmente é inferior à obtida com o fármaco da Classe I. Uma vez que o conteúdo luminal e a membrana luminal mudam ao longo do intestino, o perfil de dissolução irá determinar a concentração do fármaco ao longo do intestino por um período bem maior e a absorção ocorrerá em um período mais longo, quando comparado com o fármaco da Classe I. Os fármacos da Classe II necessitam que os perfis de dissolução sejam mais definidos e reprodutíveis (AMIDON et al., 1995).

Como consequência, o perfil de dissolução deve ser determinado por, pelo menos, 4 a 6 pontos e no mínimo 85% de dissolução em várias faixas de pH

fisiológicos. Devem ser consideradas, também, as condições do meio de dissolução que refletem a situação *in vivo*, como a adição de surfactantes. Espera-se que os fármacos dessa classe sofram absorção variável devido aos fatores associados à formulação e condições *in vivo* que possam afetar a dissolução. Os meios de dissolução e métodos que refletem o processo *in vivo* são particularmente importantes para a obtenção de uma boa correlação *in vitro* – *in vivo* (CIVIV) (AMIDON et al., 1995).

Classe III: fármacos com alta solubilidade e baixa permeabilidade. Nesta classe de fármacos a permeabilidade é o fator que controla a absorção. Nesses casos, o perfil de dissolução será bem definido e a simplificação das especificações de dissolução, assim como para o fármaco da Classe I, será aplicável para formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata, onde a passagem do fármaco para o intestino é controlada pela taxa de esvaziamento gástrico. Tanto a velocidade como a extensão da absorção podem ser altamente variáveis para essa classe de fármacos, mas se a dissolução for rápida, por exemplo, 85% em 15 minutos, essas variações serão devido ao trânsito intestinal, permeabilidade da membrana e conteúdo luminal, e não aos fatores relacionados à formulação (AMIDON et al., 1995).

Classe IV: pertencem à esta classe fármacos com baixa solubilidade e baixa permeabilidade, portanto, fármacos que apresentam problemas significativos para administração oral. O número de substâncias que são classificadas nessa classe irá depender dos limites utilizados na classificação de solubilidade e permeabilidade (AMIDON et al., 1995).

As características de solubilidade e permeabilidade do fármaco foram combinadas com as características de dissolução da forma farmacêutica e estudos de correlação *in vitro* - *in vivo* para cada uma das quatro classes de substâncias foram realizados (DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006).

As perspectivas regulatórias das correlações obtidas entre os dados de dissolução *in vitro* e a biodisponibilidade *in vivo*, de acordo com o guia para CIVIV da FDA, foram discutidas em 2001. Três níveis de correlação foram estabelecidos: C, que avalia um único ponto entre um parâmetro da dissolução e um parâmetro farmacocinético; B, que se baseia no tempo médio de dissolução (TMD) *in vitro* comparado com ao tempo médio de residência (TMR) ou ao TMD *in vivo* e A, que

consiste em uma correlação ponto a ponto entre o perfil de dissolução *in vitro* e a fração absorvida *in vivo*. Esta última é obtida a partir da curva de concentração plasmática do fármaco em função do tempo. O estabelecimento de um modelo de correlação *in vitro* - *in vivo* que atenda aos aspectos regulatórios pode contribuir para a redução do número de estudos de bioequivalência utilizando voluntários humanos (ANVISA, 2002b; UPPOOR, 2001).

Considera-se que um fármaco tem alta solubilidade quando a maior dose é solúvel em volume igual ou menor que 250 mL de meio aquoso dentro de uma faixa de pH de 1,0 a 7,5. O volume estimado de 250 mL é originado de protocolos tradicionais de estudos de bioequivalência que recomendam a administração do medicamento aos voluntários em jejum com um copo de água (FDA, 2000; YU et al., 2002).

A permeabilidade, por sua vez, é baseada diretamente na extensão da absorção intestinal dos fármacos (fração da dose absorvida) em humanos ou, indiretamente, por medidas de taxas de transferência de massa através da membrana intestinal humana. Modelos animais ou *in vitro* capazes de prever a extensão da absorção podem ser utilizados, como por exemplo, modelos utilizando culturas de células epiteliais. Um fármaco é considerado altamente permeável quando a extensão da absorção em humanos for igual ou superior a 90%, caso contrário, o fármaco é considerado como fracamente permeável (FDA, 2000; YU et al., 2002).

4.2 Eficácia e segurança de medicamentos

O avanço das pesquisas científicas nas últimas décadas tem evidenciado que a segurança e eficácia clínica dos medicamentos não podem ser atribuídas exclusivamente às propriedades farmacológicas intrínsecas do fármaco. Fatores ligados às suas propriedades físico-químicas, bem como aqueles relacionados aos excipientes empregados na formulação, além do processo de fabricação, têm sido considerados responsáveis por alterações no efeito dos medicamentos, uma vez que podem afetar a biodisponibilidade dos fármacos. A influência de excipientes comuns não era estudada no passado, no entanto, verificou-se que a presença de determinados excipientes pode alterar a velocidade e extensão da absorção de fármacos (CHEN et al., 2007; PANCHAGNULA; THOMAS, 2000).

A pesquisa de fármacos inovadores pode ser dividida funcionalmente em dois estágios: descoberta e desenvolvimento (Figura 9). A etapa da descoberta consiste na identificação e caracterização de novos alvos (enzimas ou receptores), síntese de novas moléculas, pesquisa de características físico-químicas e início de testes *in vitro* / *in vivo*. O estágio do desenvolvimento está concentrado na avaliação da toxicidade, segurança e eficácia das novas moléculas. O objetivo principal do desenvolvimento é a geração de dados científicos que dêem suporte a uma futura comercialização do medicamento (PANCHAGNULA; THOMAS, 2000).

Figura 9 – Estágios da pesquisa de novas moléculas (PANCHAGNULA; THOMAS, 2000)

Muitos fármacos que são submetidos aos processos de investigação falham durante o desenvolvimento pré-clínico e clínico, sendo que 46% dos compostos que passam para a fase de desenvolvimento clínico são rejeitados devido aos problemas de eficácia e 40% por problemas de segurança (VARMA et al., 2004).

O desenvolvimento de uma nova molécula pode requerer até 20 anos desde a descoberta até a introdução no mercado, com estimativas recentes de custo variando entre U\$ 800 milhões até U\$ 1,8 bilhões (ELIOPOULOS et al., 2008).

A melhoria de uma molécula de um fármaco em relação à absorção, distribuição, metabolismo e eliminação pode ser muito importante para a redução de falhas durante

o desenvolvimento dos estudos clínicos, uma vez que a eficácia e segurança estão relacionadas, em parte, com o perfil farmacocinético (VARMA et al., 2004).

Muitas indústrias farmacêuticas estão utilizando informações sobre a solubilidade, permeabilidade e mesmo sobre as variáveis fisiológicas que interferem na movimentação do fármaco no trato gastrointestinal com o objetivo de obterem subsídios úteis já na fase inicial da pesquisa da nova molécula (VARMA et al., 2004).

Dados publicados por Prentis, Lis e Walker (1988) demonstraram que aproximadamente 40% dos fármacos em desenvolvimento eram retirados das pesquisas devido a problemas com características biofarmacêuticas, incluindo dados farmacocinéticos insatisfatórios. Os dados da Figura 10 apresentam as principais razões de falha no desenvolvimento de fármacos:

Problemas com características biofarmacêuticas	40
Falta de eficácia	30
Toxicidade	21
Razões comerciais	8

Figura 10 - Principais falhas em desenvolvimento de fármacos (%) (PRENTIS; LIS; WALKER, 1988).

Conforme Kola e Landis (2004), foi verificado que 40% do total de falhas no desenvolvimento de novos fármacos em 1991 estavam relacionados à farmacocinética e biodisponibilidade. No entanto, em 2000, esses problemas diminuíram para 10%, demonstrando que a indústria farmacêutica tem investido em uma melhor e mais profunda compreensão da farmacocinética com o intuito de buscar fármacos com comportamentos cinéticos que permitam regimes de dosagens mais eficientes.

A absorção sistêmica da maioria dos medicamentos consiste em uma sucessão de diferentes fatores: (i) desintegração do produto; (ii) dissolução em um ambiente aquoso; (iii) absorção através da membrana celular em direção à circulação sistêmica e local de ação (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

A Figura 11 (LIPKA; AMIDON, 1999) esquematiza os principais passos que ocorrem durante a absorção de fármacos como parte de um processo em série:

Figura 11: Absorção oral de um medicamento a partir da forma farmacêutica (LIPKA; AMIDON, 1999).

Todos esses passos podem ter relação direta com a mucosa intestinal, esvaziamento gástrico e trânsito gastrintestinal, os quais têm impacto significativo na velocidade e extensão da absorção do fármaco e, portanto, na eficácia e segurança do medicamento (LIPKA; AMIDON, 1999).

A relação entre o fármaco, a forma farmacêutica que o contém e a via pela qual é administrado determina quanto e com que velocidade esse fármaco entra na circulação sistêmica. Para que um fármaco seja eficaz é necessário que uma quantidade suficiente dele chegue ao sítio ou sítios de ação e ali permaneça pelo tempo suficiente para exercer o efeito farmacológico (ASHFORD, 2005a).

A biodisponibilidade é um parâmetro relacionado ao processo de absorção. Tal parâmetro tem grande importância para medicamentos que são administrados por uma via em que ocorra o processo de absorção (oral, intramuscular, subcutânea, transdérmica, retal, vaginal, etc.), ou seja, uma via extravascular (ABDOU, 1989).

A absorção é a transferência do fármaco do local de administração para a corrente sanguínea. 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 (ASHFORD, 2005a).

Com exceção da via intravenosa, todas as demais vias de administração para as quais seja requerida uma ação sistêmica implicam na absorção do fármaco para a corrente sanguínea a partir da via de administração (ASHFORD, 2005a).

Diferenças em relação às características físico-químicas do fármaco e demais componentes da formulação, bem como processos de fabricação distintos, podem gerar diferenças de biodisponibilidade que, no caso de medicamentos genéricos, podem comprometer a bioequivalência e intercambialidade. Tal fato pode ser evitado realizando-se o desenvolvimento farmacotécnico do produto de maneira adequada (KU, 2008)

Assim sendo, merecem atenção especial as formas farmacêuticas sólidas, cuja dissolução pode ser afetada pelas características inerentes ao fármaco, bem como pela presença de excipientes que favorecem ou dificultam a dissolução, além das técnicas de fabricação empregadas (GIBALDI, 1991). Portanto, as formas farmacêuticas sólidas,

de liberação imediata ou modificada, são aquelas que, potencialmente, podem apresentar problemas em relação à biodisponibilidade e bioequivalência (ABDOU, 1989).

4.2.1. Biodisponibilidade e Bioequivalência

O conceito de biodisponibilidade é definido como a velocidade e extensão da absorção do fármaco a partir de uma determinada forma farmacêutica, tornando-se disponível no local de ação. Quando fármacos de ação sistêmica são administrados por via extravascular, a absorção passa a ser um pré-requisito para o efeito terapêutico dos mesmos e a biodisponibilidade passa a ser associada diretamente à qualidade do medicamento (SHARGEL; YU, 2005).

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 (ANVISA, 1999b).

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 12:

Figura 12 – Representação esquemática da relação entre os parâmetros da biodisponibilidade (C_{max} , T_{max} e ASC_{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) (STORPIRTIS, 1999).

Diferenças na biodisponibilidade de formulações orais foram reconhecidas no início da década de sessenta. A administração de formulações de liberação imediata de digoxina com diferentes tamanhos de partículas resultou em perfil de eventos adversos clinicamente significantes. Tais observações levaram à fundamentação dos primeiros critérios para o estabelecimento de testes de bioequivalência pela FDA em 1977 (KORTERJÄVI; URTTI; YLIPERTTULA, 2007).

A definição sugerida pela 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 (BUENO, 2005).

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 (EMEA, 2001).

A bioequivalência consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre 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 (ANVISA, 1999b).

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 fármacos 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 ensaios destinados à determinação de biodisponibilidade e/ou bioequivalência de fármacos administrados em uma determinada formulação farmacêutica visam garantir a eficácia e segurança dos mesmos. Segundo princípios éticos, a FDA recomenda a utilização de modelo animal que possa ser correlacionado com aqueles obtidos em humanos. Na ausência desses modelos, os testes devem incluir seres humanos sob condições normais e padronizadas (ARANCÍBIA; PEZOA, 1992; STORPIRTIS; CONSIGLIERI, 1995).

Contudo, tais estudos estão sujeitos a um grande número de fontes de variação, como por exemplo, as variabilidades individuais (intra-indivíduos e inter-indivíduos), as diferenças entre as formulações de um mesmo lote, ou mesmo o erro experimental na análise dos parâmetros farmacocinéticos. Recentemente, estudos de bioequivalência e revisões que abordam o tema têm dado grande atenção para a variabilidade individual (JACKSON, 1994).

Pesquisas mais recentes apontam fatores genéticos como fontes de variação intra-indivíduos, porém, esses dados ainda não estão completamente elucidados (PELKONEN; BOOBIS; REMY, 2001).

É possível dizer que se o processo de dissolução de uma determinada partícula for rápido, a velocidade em que o fármaco começa a ser absorvido torna-se primariamente dependente de sua capacidade de atravessar as barreiras da membrana. No entanto, se a velocidade de dissolução for lenta, o processo de dissolução torna-se uma etapa limitante da velocidade de absorção. Portanto, as substâncias pouco solúveis, ou mal formuladas, podem não ser completamente absorvidas e saírem inalteradas do sistema (ASHFORD, 2005d).

As variações de perfis de biodisponibilidade de medicamentos ocorrem, principalmente, em função das diferenças observadas em relação à eficiência e velocidade de absorção de fármacos. Os fatores fisiológicos inerentes a cada indivíduo e os fatores relacionados à forma de dosagem utilizada são os principais responsáveis por essas alterações. Por esse motivo, formas farmacêuticas sólidas, administradas por via oral, apresentam frequentemente problemas de biodisponibilidade em relação a outras formas de dosagem (STEPPE, 1996).

4.2.1.1 Etapas do ensaio de bioequivalência

4.2.1.1.1 Etapa Clínica

Deve ser realizada conforme as Boas Práticas Clínicas e iniciada após aprovação do protocolo de estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Envolve, geralmente, no mínimo 24 voluntários sadios, os quais são submetidos a exames clínicos e laboratoriais. Os voluntários aptos a participarem do estudo devem assinar um “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” afirmando que concordam em participar do estudo, mesmo que este não lhes traga nenhum benefício para sua saúde (ANVISA, 2006).

A maioria dos estudos é realizada em dois períodos. No primeiro período é administrado o medicamento de referência a metade dos voluntários e o medicamento

teste para a outra metade. Após o período de “washout” (eliminação completa do fármaco) o medicamento de referência é administrado para o grupo que ingeriu o teste no primeiro período e vice-versa (ANVISA, 2006).

4.2.1.1.2 Etapa Analítica

Os métodos analíticos empregados devem ser validados e a estabilidade do fármaco no líquido biológico (matriz biológica) deve ser previamente determinada. É fundamental a validação das corridas analíticas utilizando-se controles de qualidade para assegurar a exatidão e a precisão dos resultados (ANVISA, 2006).

4.2.1.1.3 Etapa Estatística

Nesta etapa são determinados os parâmetros farmacocinéticos obtidos a partir das curvas de concentração sanguínea do fármaco versus tempo. A análise estatística destes parâmetros é fundamental para concluir sobre a bioequivalência ou bioinequivalência entre os medicamentos em estudo (ANVISA, 2006).

4.3 Marco regulatório brasileiro

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. Essa atividade de execução exclusiva do Estado tinha como finalidade observar o exercício de certas atividades profissionais, coibir o charlatanismo, fiscalizar embarcações, cemitérios e áreas de comércio de alimentos (STORPIRTIS; BUENO, 2008).

Analisando-se o histórico dos medicamentos sob a ótica da Vigilância Sanitária, observa-se que desde a Antiguidade o homem busca a 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 XIV a.C o homem já preparava drogas e preocupava-se com o prazo de validade (STORPIRTIS; BUENO, 2008).

Após a Segunda Guerra Mundial os movimentos de reorientação administrativa ampliaram as atribuições da Vigilância Sanitária, no mesmo ritmo que a base produtiva no Brasil foi sendo construída, bem como conferiram destaque ao planejamento centralizado e à participação intensiva da administração pública no esforço desenvolvimentista (STORPIRTIS; BUENO, 2008).

A concepção vigente de Vigilância Sanitária começou a ser moldada a partir da década de 1980, com a crescente participação popular e de entidades representativas de diversos segmentos da sociedade no processo político. O complexo de atividades foi concebido para que o Estado cumprisse seu papel de guardião dos direitos do consumidor e provedor das condições de saúde da população (STORPIRTIS; BUENO, 2008).

A Lei nº 8.080, 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 (ANVISA, 1990).

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 (BRASIL, 1988).

Com o avanço da indústria farmacêutica após a Segunda Guerra Mundial, muitas indústrias se instalaram no Brasil. 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 (ANVISA, 1973).

Em 1976, foi publicada a Lei 6.360, 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 de medicamentos (ANVISA, 1976).

O Decreto 79.094, de 5 de janeiro de 1977, regulamentou as atividades da indústria farmacêutica dando ênfase ao controle dos produtos, especialmente ao controle da produção, condicionando a instalação de laboratórios farmacêuticos à possibilidade de fiscalização regular. Além disso, esse Decreto regulamentou a fabricação e comercialização de medicamentos e estabeleceu mais exigências em relação aos rótulos, bulas e embalagens (ANVISA, 1977).

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” (BRASIL, 1988).

A criação do Mercado Comum do Cone Sul (MERCOSUL) em 1991 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 (ROZENFELD, 2000).

Através de um dos fóruns do MERCOSUL, foram internalizados o Guia de Boas Práticas para Fabricação de Produtos Farmacêuticos, Guia de Boas Práticas para

Fabricação de Produtos Farmoquímicos e os respectivos Roteiros de Inspeção, estes últimos criados para serem utilizados pelas autoridades sanitárias dos países-membros para a verificação das conformidades das Boas Práticas de Fabricação nas indústrias farmacêuticas e farmoquímicas. O surgimento do tratado do MERCOSUL foi um passo importante para a otimização do processo de monitoramento da qualidade da produção de medicamentos (ROZENFELD, 2000).

O Programa Nacional de Inspeção em Indústrias Farmacêuticas e Farmoquímicas, PNIFF, criado em 1993 e oficializado pela Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde dois anos mais tarde, constituiu um marco no que diz respeito à realização de inspeções nos estabelecimentos produtores de medicamentos, antes efetuadas sem periodicidade, nem critérios de avaliação bem estabelecidos. Apesar de algumas dificuldades, o PNIFF proporcionou grandes avanços em relação à melhoria dos produtos de interesse da saúde fabricados e consumidos no país (ANVISA, 1995).

Em 1998 a Portaria 3916 do Ministério da Saúde estabeleceu a Política Nacional de Medicamentos (PNM), que constitui um dos elementos fundamentais para a efetiva implementação de ações capazes de promover a melhoria das condições de assistência farmacêutica à saúde da população (ANVISA, 1998).

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 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 relacionadas, bem como o controle de portos, aeroportos e fronteiras” (ANVISA, 1999a).

Dentro do contexto da Política Nacional de Medicamentos, a própria Lei 8.080/90, em seu Artigo 14 e parágrafo único, evidencia a necessidade de contemplar medidas que corroborem o uso racional de medicamentos, a produção, comercialização e dispensação de medicamentos genéricos, bem como a adequação

dos cursos de formação para melhor qualificação nas áreas de farmacologia e terapêutica aplicada (STORPIRTIS; BUENO, 2008).

4.3.1 Política Nacional de Medicamentos

A Política Nacional de Medicamentos (PNM) foi aprovada pelo Conselho Nacional de Saúde e fortalece os princípios e as diretrizes constitucionais e legalmente estabelecidos, explicitando as diretrizes básicas, as prioridades e as responsabilidades dos gestores do SUS em sua implementação. De acordo com a PNM, os gestores do SUS, tanto nas esferas federal, estadual como municipal, devem atuar em parceria e concentrar esforços para a viabilização de projetos baseados nas diretrizes estabelecidas e apresentadas a seguir (ANVISA, 1998).

4.3.2 Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)

Adoção da relação de medicamentos essenciais, ou seja, da lista de medicamentos básicos indispensáveis para atender a maioria dos problemas de saúde da população. Esta relação deve ser estabelecida segundo a situação epidemiológica do país e os medicamentos incluídos devem estar continuamente disponíveis aos segmentos da sociedade que deles necessitem. O Brasil possui uma RENAME desde a década de 70, a qual é revista periodicamente (DIAS, 2003).

4.3.3 Regulamentação Sanitária de Medicamentos

Através desta diretriz o gestor federal enfatiza as questões relativas ao registro de medicamentos, autorização de funcionamento de empresas e estabelecimentos, bem como as restrições e eliminações de produtos que possam ser inadequados ao uso em função de suas ações de farmacovigilância. Nesta diretriz está explicitada a necessidade da promoção do uso de medicamentos genéricos, cabendo ao gestor identificar os mecanismos necessários para a adequação de seu instrumento legal (STORPIRTIS; BUENO, 2008).

4.3.4 Assistência Farmacêutica

No texto da PNM há um item específico para Assistência Farmacêutica, a qual é definida como um “Grupo de atividades relacionadas com o medicamento, destinadas a apoiar as ações de saúde demandadas por uma comunidade. Envolve o abastecimento de medicamentos em todas e em cada uma de suas etapas constitutivas, a conservação e controle de qualidade, a segurança e eficácia terapêutica dos medicamentos, o acompanhamento e a avaliação da utilização, a obtenção e a difusão de informação sobre medicamentos e a educação permanente dos profissionais de saúde, do paciente e da comunidade para assegurar o uso racional de medicamentos” (ANVISA, 1998).

4.3.5 Uso Racional de Medicamentos

O uso racional de medicamentos pode ser definido como o processo que compreende a prescrição apropriada, a disponibilidade oportuna e a preços acessíveis, a dispensação em condições adequadas, bem como o consumo nas doses indicadas, nos intervalos definidos e no período de tempo indicado de medicamentos eficazes, seguros e de qualidade. A PNM prevê que atenção especial será concedida à informação sobre as repercussões do receituário médico, ao processo educativo dos consumidores sobre a automedicação, a interrupção e a troca da medicação prescrita, a necessidade de receita médica para os medicamentos tarjados, além de ações junto aos prescritores e dispensadores de medicamentos (DIAS, 2003).

4.3.6 Garantia da eficácia, segurança e qualidade

As atividades coordenadas pela ANVISA com base na regulamentação sanitária de registro, inspeção e fiscalização de medicamentos são de importância vital para a garantia da eficácia, segurança e qualidade de medicamentos. As atividades da ANVISA envolvem também, além da regulamentação para o registro de produtos, atividades relativas às Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade. A reestruturação e o reconhecimento nacional e internacional da Rede Brasileira de Laboratórios Analítico-Certificadores em Saúde (REBLAS) é também prioridade sobre a qual têm sido desenvolvidas várias ações por parte da ANVISA (STORPIRTIS; BUENO, 2008).

4.3.7 Introdução de Medicamentos Genéricos

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 Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na sua ausência, pela Denominação Comum Internacional (DCI) (ANVISA, 1999b).

Os medicamentos genéricos surgiram inicialmente nos países onde existiam leis de patentes para medicamentos. Na Inglaterra, Estados Unidos e Alemanha, por exemplo, os genéricos representam mais de 40% do mercado de medicamentos. Na América Latina, esse processo é mais recente devido ao fato de a maior parte dos países não incluírem patentes de medicamentos em suas legislações até 1994, quando foi aprovado o acordo Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS) na Organização Mundial do Comércio (OMC). Nesses países, foi comum o aumento do número de registros por similaridade sem a comprovação da equivalência terapêutica (OPAS, 2005).

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. Panamá, Costa Rica e Chile publicaram a regulamentação técnica que orienta a realização de estudos de bioequivalência de medicamentos em 2005 (STORPIRTIS; BUENO, 2008).

4.3.7.1 Canadá

Historicamente o Canadá foi o primeiro país a exigir estudos de bioequivalência como parte do processo de registro de medicamentos, para permitir a comercialização de medicamentos genéricos. O programa canadense foi examinado pela 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) (BUENO, 2005).

4.3.7.2 Estados Unidos

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 eficácia. 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 comprovada (BUENO, 2005).

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 eficácia (BUENO, 2005).

Em 1984, a assinatura do *Drug Price Competition and Patent Restoration Act*, conhecido como Ato Waxman-Hatch, determinou mecanismos mais simples de registro na FDA para versões genéricas de todos os medicamentos aprovados após 1962, desde que apresentassem informações sobre sua bioequivalência e processo

produtivo, além de atenderem a outras exigências, comprovando serem equivalentes ao produto original. Essa simplificação reduziu de mais de três anos para menos de três meses o período entre a expiração da patente e o lançamento do genérico. O ato Waxman-Hatch também conferiu maior período de exclusividade para medicamentos patenteados (DIAS, 2003).

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 bioequivalência (FDA, 2003).

4.3.7.3 Brasil

As discussões sobre os conceitos técnicos envolvidos em uma política de medicamentos genéricos no Brasil se intensificaram a partir de 1993, com a publicação do Decreto 793/93, que estabelecia a obrigatoriedade do uso da DCB na embalagem dos medicamentos, utilizando letras com tamanho três vezes superior às utilizadas para a marca comercial, o que visava estimular a competição de mercado e a redução de preços sem, entretanto, instituir a comprovação da equivalência terapêutica, condição indispensável para a prática da intercambialidade (STORPIRTIS; BUENO, 2008).

O Brasil, até 1995, tinha uma Lei de Propriedade Intelectual que não reconhecia patentes em alguns setores, entre eles o setor farmacêutico. Devido a pressões internacionais e ao interesse em abrir negociação com outros mercados, o Brasil fez acordo com a Organização Mundial do Comércio (OMC) e passou a respeitar as patentes internacionais em todos os setores (DIAS, 2003).

Em 14 de maio de 1996, a Lei 9279 introduziu a regulação dos direitos e obrigações relativos à propriedade intelectual no Brasil, criando-se um ambiente favorável para o desenvolvimento de uma política e de uma regulamentação baseada em critérios técnicos e científicos aceitos internacionalmente para medicamentos genéricos (ANVISA, 1996).

Conforme o acordo assinado pelo Brasil com a OMC, há a inclusão de um período de transição, entre 15 de maio de 1996 e 15 de maio de 1997, no qual foi permitido depósito de patente de produtos que já estavam patenteados ou estavam em fase de registro em outros países mas que ainda não tinham sido lançados em nenhum país. Este dispositivo está previsto em acordos internacionais para reconhecimento de patentes e recebe o nome de “pipeline” (DIAS, 2003).

Teixeira (1997) fornece a seguinte explicação: “ O pipeline pode ser concedido a produtos que estavam em desenvolvimento e que não tinham sido lançados em nenhum mercado do mundo no momento em que um determinado país muda a sua legislação de propriedade intelectual e passa a admitir patentes para esses assuntos”.

Especificamente em relação às patentes de medicamentos, o Brasil possui uma posição privilegiada, pois pode lançar como genéricos e similares medicamentos recentes e que ainda possuem patentes em todo o mundo. Isso se deve à nossa legislação de propriedade intelectual que prevê que somente os medicamentos lançados a partir de 15 de maio de 1997 possuam a patente respeitada (DIAS, 2003).

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 (BUENO, 2005).

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 (ANVISA, 1999b).

De acordo com a Lei 9787/99, a ANVISA criou um grupo de especialistas brasileiros nas áreas de Controle de Qualidade e Farmacologia com o objetivo de elaborar a regulamentação técnica para o registro de medicamentos genéricos no Brasil (ANVISA, 1999b).

Em 09 de Agosto de 1999 ocorreu a publicação da Resolução nº 391/99, regulamentação de caráter inédito no Brasil na área de medicamentos, que reuniu os procedimentos e critérios para a fabricação, o controle de qualidade, as especificações, a estabilidade, a equivalência farmacêutica, a bioequivalência, a prescrição e a dispensação de medicamentos genéricos (ANVISA, 1999c).

Neste contexto de implantação da Política Nacional de Medicamentos Genéricos no país, foi necessário estabelecer critérios mínimos para aceitação das unidades que realizam os ensaios de Equivalência Farmacêutica, Biodisponibilidade e Bioequivalência de medicamentos. Sendo assim, foi publicada a Resolução nº 41, de 28 de abril de 2000, que determinou que as entidades ou empresas que pretendiam realizar estes testes deveriam se cadastrar junto à ANVISA para a devida habilitação. É nesse momento que a ANVISA começa a habilitar unidades interessadas em realizar os testes para medicamentos genéricos (ANVISA, 2000). Para isso, foi preciso designar uma Gerência Geral para coordenar estes trabalhos. Inicialmente foi coordenado pela Gerência Geral de Laboratórios de Saúde Pública (GGLAS). Essa Gerência ficava encarregada de habilitar (autorizar) os chamados Centros de Bioequivalência e para isso realizavam visitas técnicas com a participação de auditores externos. As Auditorias iniciaram no início do ano 2000. A GGLAS habilitou um total de 20 Centros de Bioequivalência (ANVISA, 2009).

Em meados de 2001, com a crescente popularização dos medicamentos genéricos e o crescimento da demanda de estudos realizados no país, a ANVISA estrategicamente transferiu a coordenação dos Centros de Bioequivalência para a Gerência Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos (GGIMP). Fato de extrema relevância, pois essa Gerência já possuía uma tradição em inspeções de indústrias farmacêuticas verificando o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação. A

partir daí, os Centros passariam a sofrer inspeções periódicas e não simplesmente visitas técnicas. Essa mudança reafirma o compromisso da ANVISA de “Proteção e Promoção da Saúde”, visto que estas inspeções são essenciais na garantia da qualidade dos resultados obtidos pelos Centros e, conseqüentemente, garantia da qualidade dos medicamentos genéricos no mercado (ANVISA, 2009).

Com a necessidade de se criar regras mais rígidas para o andamento dos trabalhos nos Centros de Bioequivalência, foi publicada a RDC nº 103, de 08 de maio de 2003, que estabeleceu que a CIBIO (Coordenação de Inspeção em Centros de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência) ficasse responsável pela Certificação em Boas Práticas de Biodisponibilidade (BD) / Bioequivalência (BE) dos Centros de Bioequivalência nacionais e internacionais (ANVISA, 2003c). A partir desta data, estudos de biodisponibilidade e bioequivalência somente poderiam ser aceitos para o registro de medicamentos se realizados em Centros certificados pela ANVISA. A partir desse momento, esta inspeção mais detalhada permitiu à CIBIO identificar muitos problemas que ocorriam rotineiramente nos Centros, problemas estes que se não fossem identificados e devidamente corrigidos poderiam comprometer a qualidade dos resultados gerados. Atualmente a CIBIO integra a GGMED – Gerência Geral de Medicamentos (ANVISA, 2009).

No Quadro 8 está relacionada a evolução da regulamentação técnica para medicamentos genéricos no Brasil, no período de 1999 a 2007.

Quadro 8 – Evolução da regulamentação técnica para medicamentos genéricos no Brasil (1999 a 2007).

Resolução	Características	Referências
RDC 391/99	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Pré-submissão obrigatória do protocolo de estudo de bioequivalência ➤ Equivalência farmacêutica ➤ Estabilidade em Zona IV ➤ Boas Práticas de Fabricação ➤ Lista de Medicamentos de Referência 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ANVISA, 1999c
RDC 10/01	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Pré-submissão do protocolo do estudo de bioequivalência não obrigatória ➤ Normas para genéricos importados 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ BRASIL, 2001
RDC 84/02	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Anexos transformados em Guias ➤ Novos guias (Lotes piloto, alterações e inclusões pós-registro, desenhos aplicáveis a estudos de bioequivalência) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ANVISA, 2002a
RDC 135/03 e RE 397/04	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Notificação para produção de lotes piloto ➤ Quantificação de metabólitos ➤ Formas de administração: jejum ou alimentado 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ANVISA, 2003a ➤ ANVISA, 2004
RE 1170/06	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Quantificação do fármaco inalterado em fluidos biológicos 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ANVISA, 2006
RDC 16/07	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Registro de genéricos de contraceptivos, hormônios endógenos e imunossupressores ➤ Aprovação prévia do protocolo de bioequivalência para essas classes de medicamentos 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ANVISA, 2007

4.4 Bioisenção

A aceitação regulatória dos testes de dissolução *in vitro* como um substituto dos testes de bioequivalência *in vivo* é comumente referida como “Bioisenção” (GUPTA et al., 2006).

Em agosto de 2000 foi publicado pela FDA um guia para isenção de estudos de biodisponibilidade e bioequivalência *in vivo* para formas farmacêuticas sólidas 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).

Fundamentado no SCB, o guia para isenção de estudos de biodisponibilidade e bioequivalência *in vivo* para formas farmacêuticas de liberação imediata preconiza a isenção de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência nos casos de fármacos altamente solúveis e altamente permeáveis (Classe I) em FFSLI, desde que a forma farmacêutica seja de dissolução rápida, ou seja, não menos que 85% em 30 minutos. A comprovação da solubilidade, permeabilidade e dissolução deve estar de acordo com a metodologia proposta no guia (FDA, 2000).

Para submeter um relatório de bioisenção à FDA, as seguintes informações de solubilidade do fármaco devem ser apresentadas:

- Informações sobre estrutura química, peso molecular, pKa e natureza do fármaco (ácido, base, anfotérico ou neutro);
- Descrição da metodologia analítica e composição das soluções-tampão;
- Resultados resumidos em forma de tabela, com o tratamento estatístico adequado (médias, desvio padrão e coeficiente de variação) (FDA, 2000).

Com relação à comprovação da permeabilidade, o guia menciona que estudos de farmacocinética em humanos e métodos de permeabilidade intestinal (ex.: perfusão intestinal *in vivo* em humanos, perfusão intestinal *in vivo* ou *in situ* em animais, estudos em cultura de células epiteliais em monocamadas) são aceitáveis para compor o relatório de bioisenção (POLLI et al., 2004).

Entretanto, deve-se levar em consideração a falta de uma implementação de protocolos de estudos de permeabilidade em diversos laboratórios, os quais poderiam fornecer um maior número de dados a serem utilizados em estudos de bioisenção (POLLI et al., 2004).

Tendo em vista que para a submissão de uma solicitação de bioisenção à FDA um produto de liberação imediata deve ser de rápida dissolução (85% em 30 minutos), dados de suporte para os atributos de rápida dissolução devem ser incluídos no relatório de bioisenção, com as seguintes informações:

- Informações sobre o lote, como tamanho e prazo de validade;
- Dados de dissolução obtidos de 12 unidades individuais dos produtos teste e referência. A porcentagem da quantidade de fármaco declarada no rótulo deve ser reportada para cada uma das unidades individuais. A porcentagem média dissolvida, faixas e coeficiente de variação (desvio padrão relativo) devem ser tabuladas. Uma representação gráfica dos perfis de dissolução deve ser apresentada em três meios de dissolução;
- Dados que suportem a similaridade entre os perfis dos produtos teste e referência, em cada um dos três meios, devem ser relatados usando cálculos de fator de similaridade. O fator de similaridade (f_2) pode ser calculado a partir da equação abaixo, sendo que dois perfis de dissolução são considerados semelhantes se o fator de similaridade for maior ou igual a 50 (FDA, 2000).

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

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) pró-fármacos; (iii) fármacos de estreita faixa terapêutica; (iv) fármacos para serem absorvidos na cavidade oral (FDA, 2000).

No Quadro 9 estão resumidos os critérios de elegibilidade para bioisenções baseados no SCB, de acordo com as regulamentações da FDA, EMEA e OMS:

Quadro 9: Elegibilidade para bioisenções baseada no SCB: FDA, EMEA e OMS.

	FDA 2000	EMA 2001	OMS 2006
Alta solubilidade	pH 1 – 7,5	pH 1 – 6,8	pH 1 – 6,8
Alta permeabilidade	Fa $\geq$ 90%	Absorção linear completa	Fa > 85%
Dissolução rápida	$\geq$ 85% em 30 min	$\geq$ 85% em 30 min	$\geq$ 85% em 30 min

Estados Unidos

O guia “*Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on Biopharmaceutics Classification System*” foi publicado no ano 2000 e permite as bioisenções quando os seguintes critérios forem estabelecidos:

- O fármaco pertence à Classe I (alta solubilidade e alta permeabilidade);
- O produto farmacêutico deve apresentar dissolução rápida: 85% em menos de 30 minutos em um volume de 900 mL, ou menos, em cada um dos seguintes meios: (a) 0,1N de HCl ou fluido gástrico simulado sem enzimas (b) solução tampão de pH 4,5 e (c) solução tampão de pH 6,8 ou fluido intestinal simulado;
- O fármaco não possui índice terapêutico estreito;
- Os excipientes não devem afetar a velocidade e extensão da absorção;
- O produto farmacêutico não deve ser absorvido na cavidade oral;
- O fármaco não é uma pró-droga (FDA, 2000).

As quantidades de excipientes devem ser consistentes com a função pretendida. A FDA recomenda a documentação sobre ausência de efeitos dos excipientes na biodisponibilidade toda vez que estejam presentes na formulação novos excipientes, ou excipientes conhecidos, mas que estejam em quantidades atipicamente maiores que as existentes no produto de referência (POLLI et al., 2004).

Informações sobre excipientes podem ser obtidas através de diversos bancos de dados públicos de Agências Regulatórias, por exemplo, excipientes conhecidos por causar bioinequivalência, ou banco de dados sobre quantidades máximas de ingredientes inativos presentes em produtos de referência (WHO, 2006b).

Comunidade Européia

A comunidade européia não possui um guia específico para bioisenções com base no SCB. O guia *“Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence”* do *“Committee for Proprietary Medicinal Products”* descreve as situações onde é possível requerer a bioisenção (EMA, 2001).

Os requerimentos técnicos de bioisenção presentes no guia europeu são os seguintes:

- O fármaco é definido como altamente solúvel quando a quantidade presente na forma farmacêutica de maior concentração puder ser dissolvida em 250 mL, ou menos, de cada uma das três soluções tampão com pH 1,0; 4,6; 6,8, em 37°C;
- O fármaco é definido como altamente permeável quando possuir absorção linear e completa, indicando alta permeabilidade e reduzindo a possibilidade da forma farmacêutica de liberação imediata influenciar a biodisponibilidade;
- Produtos farmacêuticos que contenham fármacos com histórico de problemas relacionados à biodisponibilidade e bioinequivalência não serão considerados elegíveis para bioisenção;
- A farmacocinética linear do fármaco será levada em consideração nos casos de solicitação de bioisenção com base no SCB;

- Os métodos de fabricação do produto farmacêutico em relação às propriedades físico-químicas críticas do fármaco, como por exemplo: tamanho da partícula e polimorfismo serão levados em consideração nos casos de solicitação de bioisenção (EMA, 2001).

Em Julho de 2008 o EMA publicou uma proposta de revisão da sua legislação sobre bioequivalência de 2001, cujo prazo para envio de comentários encerrou em Janeiro de 2009. Essa proposta inclui recomendações de bioisenções com base no SCB (EMA, 2008).

De acordo com essas recomendações, as bioisenções com base no SCB são aplicáveis nos seguintes casos:

- O fármaco apresentando alta solubilidade e absorção completa (Classe I);
- Características de dissolução *in vitro* muito rápida (85% em 15 minutos);
- Os excipientes não devem apresentar impacto sobre a biodisponibilidade.

Além das recomendações descritas acima, o EMA está considerando também os seguintes critérios:

- Fármacos com alta solubilidade e absorção limitada (Classe III);
- Características de dissolução *in vitro* muito rápida (85% em 15 minutos);
- Os excipientes são qualitativamente os mesmos e quantitativamente similares (EMA, 2008).

Como regra geral, tanto para fármacos de Classe I como para Classe III, apenas excipientes bem conhecidos e em quantidades apropriadas devem ser usados. Além disso, quaisquer interações possíveis com a biodisponibilidade do fármaco e / ou com as características de solubilidade devem ser consideradas e discutidas. Uma descrição das funções dos excipientes deve ser relatada, bem como a descrição das suas quantidades. Excipientes como sorbitol, manitol, lauril sulfato de sódio ou outros surfactantes devem ser identificados, bem como seu possível impacto na motilidade gastrointestinal, complexação com o fármaco, permeabilidade do fármaco e interações com transportadores de membrana (EMA, 2008).

Organização Mundial de Saúde (OMS)

A OMS tem publicado uma série de recomendações e guias que servem como referência para muitas Autoridades Sanitárias (GUPTA et al.,2006).

O documento denominado “*WHO Technical Report Series nº 937, 2006*” possui dois anexos importantes, um deles trata dos requerimentos regulatórios para estabelecer intercambialidade (“*Multisource pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*”, Annex 7) e outro trata do tema das bioisenções (“*Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms*”, Annex 8) (WHO, 2006a; WHO, 2006b).

Esses guias recomendam critérios de biosenções baseados no SCB, no entanto, seus requerimentos são menos rigorosos que os estabelecidos pelos guias da FDA e EMEA. A recomendação da OMS é estabelecer critérios menos conservadores, principalmente para fármacos muito conhecidos, como os que fazem parte da Lista de Medicamentos Essenciais da OMS (WHO, 2006a; WHO, 2006b).

Os principais aspectos do guia da OMS são os seguintes:

- O fármaco é considerado altamente solúvel se a maior dose recomendada for solúvel em 250 mL, ou menos, de meio aquoso dentro da faixa de pH de 1,2 – 6,8 (critério semelhante ao do EMEA);
- O fármaco é considerado altamente permeável quando a extensão da absorção em humanos for maior ou igual a 85% (Os guias da FDA e EMEA requerem absorção maior ou igual a 90%);
- O guia permite que produtos farmacêuticos de liberação imediata contendo fármacos de Classe II sejam considerados para bioisenção, desde que o fármaco seja um ácido fraco que apresente uma razão dose / solubilidade de 250 mL, ou menos, em pH 6,8 e que o produto farmacêutico apresente dissolução rápida em pH 6,8;
- O guia permite bioisenções para fármacos da Classe III, nos casos onde o produto farmacêutico apresente dissolução maior ou igual a 85% em 15 minutos, ou menos, em pH 1,2; 4,5 e 6,8;

- O guia define os critérios que demonstram que os excipientes não interferem com a biodisponibilidade, por exemplo, os mesmos excipientes devem estar presentes no produto teste e referência em quantidades similares.

Uma lista com os excipientes mais usuais pode ser encontrada na seguinte página da Internet: WWW.fda.gov/cder/iig/iigfaqWEB.htm (WHO, 2006b).

A extensão da aplicação do SCB para isenções de testes de bioequivalência tem sido considerada essencial, uma vez que os fármacos de **Classe I** estão se tornando raros dentro do “*pipeline*” da maioria das indústrias farmacêuticas de pesquisa (LENNERNÄS; ABRAHAMSSON, 2005). Alguns autores propuseram a extensão da bioisenção para fármacos de Classe III (alta solubilidade, baixa permeabilidade) por serem altamente solúveis. Para formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata deve-se levar em consideração os mesmos fatores que são considerados para os fármacos da Classe I, ou seja, se a dissolução é rápida dentro de todas as condições de pH fisiológico, pode ser esperado que o produto também irá se comportar como uma solução oral (BLUME; SCHUG, 1999).

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 a grande maioria dos fármacos. Além disso, a realização do teste é de alto custo e a metodologia ainda não está completamente validada.

No entanto, devem-se aprofundar estudos sobre a aplicação do SCB 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*.

4.4.1 Comprovação da bioisenção

Em função do objetivo de fazer uma solicitação de bioisenção, é necessário classificar os fármacos segundo suas características de solubilidade e permeabilidade (KASIM et al., 2003; LINDENBERG; KOPP; DRESSMAN, 2004).

4.4.1.1 Determinação 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. O Quadro 10 apresenta a nomenclatura utilizada para descrever a solubilidade de uma substância em uma quantidade aproximada de solvente (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

Quadro 10 - Descrição de solubilidade (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

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

De acordo com o guia de isenção de bioequivalência da FDA, 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 em temperatura de 37°C. 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 pKa. Por exemplo, se o pKa variar na faixa de 3-5, a solubilidade deverá ser determinada em: $\text{pH} = \text{pKa}$, $\text{pH} = \text{pKa} - 1$, $\text{pH} = \text{pKa} + 1$ 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).

Soluções tampão descritas na Farmacopéia Americana (USP) são consideradas apropriadas para uso em determinações de solubilidade. O pH das soluções deve ser determinado após a adição do fármaco na solução tampão. Outros métodos que não o de saturação em *shake-flask* a 37°C, como métodos de titulação ácido ou base podem ser usados mediante uma justificativa que suporte que tais métodos possam prever a solubilidade de equilíbrio da substância teste (FDA, 2000).

Os métodos mais empregados para a determinação da solubilidade são:

- Métodos potenciométricos;
- Método do equilíbrio (mais recomendado pela FDA);
- Dissolução intrínseca

O método do equilíbrio consiste em adicionar um excesso do fármaco ao solvente, saturando-o, promover agitação por tempo prolongado até atingir o equilíbrio e, em seguida, quantificar o fármaco.

4.4.1.2 Determinação 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. O Quadro 11 apresenta os métodos mais aceitos pela FDA para comprovação da permeabilidade de fármacos (FDA, 2000).

Muitos estudos têm sido realizados com o objetivo de caracterizar os fatores físico-químicos e bioquímicos mais importantes que influenciam a permeabilidade. Os mais relevantes são lipofilicidade, peso molecular e capacidade de formar ligações com hidrogênio (WATERBEEMD, 1998).

Quadro 11 - Métodos para determinação da permeabilidade de fármacos (FDA, 2000; LINDENBERG; KOPP; DRESSMAN, 2004).

Métodos		Restrições
Estudos Farmacocinético em humanos	Balanço de Massas	<ul style="list-style-type: none"> • Grande número de voluntários • Alta variabilidade • Necessidade de comprovação da estabilidade do fármaco no trato gastrintestinal
	Biodisponibilidade absoluta Biodisponibilidade (BA) oral ou iv	<ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de comprovação da estabilidade do fármaco no trato gastrintestinal quando BA < 90%
Determinação da Permeabilidade Intestinal	Estudos <i>in vivo</i> de perfusão intestinal em humanos	<ul style="list-style-type: none"> • Indicado somente para fármacos transportados por transporte passivo
	Estudos <i>in vivo</i> ou <i>in situ</i> de perfusão intestinal utilizando modelo animal	<ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de comprovação da estabilidade do fármaco no trato gastrintestinal
	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	

Estudos em humanos

Os dados de estudos farmacocinéticos em humanos são os de maior preferência para classificar um fármaco quanto à sua permeabilidade, apesar de possuírem limitações metodológicas referentes aos estudos de biodisponibilidade absoluta (por exemplo, inabilidade para criar uma formulação parenteral) e estudos de balanço de massa (POLLI et al., 2004).

Diante dessas limitações, métodos de permeabilidade intestinal são necessários quando os estudos de biodisponibilidade absoluta e estudos de balanço de massa não estiverem disponíveis (POLLI et al., 2004).

Dados relevantes encontrados em diversos trabalhos científicos demonstram que técnicas de perfusão intestinal em humanos também podem fornecer informações importantes sobre permeabilidade (LINDENBERG; KOPP; DRESSMAN, 2004).

A determinação da permeabilidade intestinal efetiva (P_{eff}) de fármacos e nutrientes apresenta grande dificuldade para ser estudada *in vivo* em humanos, mas diferentes técnicas de perfusão foram desenvolvidas e utilizadas durante os últimos 40 anos (LENNERNÄS, 1997).

O princípio básico de experimentos com perfusão é que a absorção é calculada através da velocidade de desaparecimento do fármaco do segmento de perfusão. O cálculo da P_{eff} é determinado pela velocidade de perfusão e grau de motilidade intestinal. A P_{eff} representa uma medida direta da velocidade de absorção local em humanos e reflete a velocidade do transporte através da barreira epitelial (LENNERNÄS, 1997).

A técnica de perfusão regional em jejuno humano demonstrou exibir uma boa correlação entre os valores medidos de P_{eff} e a extensão da absorção de fármacos determinada por estudos de farmacocinética (LENNERNÄS, 2007).

A técnica utilizando um tubo (Loc-I-gut) na região proximal do jejuno humano consiste em utilizar o tubo contendo balões separados por seis canais. Os dois canais mais largos são para aspiração e infusão do perfusato, conforme demonstrado na Figura 13:

Figura 13: Tubo Loc-I-gut contendo dois balões em segmento intestinal de 10 cm (LENNERNÄS, 2007).

Estudos com tecido animal

Modelos utilizando tecido animal para avaliar a permeabilidade intestinal são empregados desde 1950. Dentre os tecidos de intestino de animais utilizados, o de porco, além de ser de fácil aquisição e baixo custo, apresenta similaridades anatômicas e biológicas ao intestino humano. Este tem sido frequentemente utilizado para estudos de mecanismo de transporte e metabolismo de fármacos. Uma restrição para a utilização deste modelo é a dificuldade em obter tecidos viáveis, ou que se mantenham adequados durante os experimentos, uma vez que necessitam de sangue e oxigenação constante (SOUZA; FREITAS; STORPIRTIS, 2007).

O método utilizando porções invertidas do intestino consiste em avaliar a absorção por meio de segmentos de origem animal. Este modelo é ideal para o estudo de mecanismos de transporte de fármacos, assim como para absorção passiva, transporte ativo, além da cinética de transporte na presença e ausência de glicoproteína-P. Essas porções são geralmente extraídas do intestino delgado de ratos e exigem cuidados durante a sua inversão, visando evitar danos morfológicos. Devido à ausência de sangue e nervos, estes tecidos apresentam reduzida viabilidade. Quando mantidos a 37°C, em meios de cultura adequados, podem permanecer morfológica e metabolicamente ativos por cerca de 2 horas (SOUZA; FREITAS; STORPIRTIS, 2007).

Modelos celulares: Células Caco-2

Entre os modelos celulares existentes, a linhagem celular Caco-2 é a mais amplamente utilizada e vem sendo investigada como sendo um modelo *in vitro* para estudos de absorção de fármacos (JUNG et al., 2006).

As células Caco-2 são extraídas de adenocarcinoma de cólon humano. Durante sua cultura em filtros permeáveis e porosos elas se diferenciam espontaneamente em enterócitos, formando uma membrana composta de células em monocamada aderidas por junções e apresentam como vantagem a rápida multiplicação celular (BALIMANE; CHONG; MORRISON, 2000).

O emprego de co-solventes orgânicos (metanol, etanol, propilenoglicol e polietilenoglicol) em concentrações maiores que 1 – 2% (v/v) durante os estudos de permeabilidade deve ser limitado, pois comprometem a integridade dessas junções (BALIMANE; CHONG; MORRISON, 2000).

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 (ARTURSSON; PALM; LUTHMAN, 2001; FDA, 2000).

Considerando a similaridade das células Caco-2 com os enterócitos do intestino delgado e sua capacidade em expressar sistemas de transporte mediado por carreadores, o coeficiente de permeabilidade através das células Caco-2 é usado para prever a absorção oral de novas moléculas (JUNG et al., 2006).

A maioria dos estudos feitos com Caco-2 observou que as células em monocamadas podem ser usadas para identificar fármacos com problemas potenciais de absorção e, possivelmente, prever a absorção de fármacos *in vivo*. A melhor correlação com a situação *in vivo* é obtida com fármacos que são transportados através da via transcelular passiva. Essa rota é menos permeável nas monocamadas que *in vivo*, mas os dados obtidos indicaram que a seletividade dessa rota é comparável a situação *in vivo* (ARTURSSON; PALM; LUTHMAN, 2001).

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. 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).

Células MDCK (“Madin – Darby Canine Kidney”)

MDCK é um modelo de células de rim canino (“Madin-Darby”). Este modelo foi descrito inicialmente em 1989 e, posteriormente, foi usado para avaliar a permeabilidade *in vitro* de novos compostos (SOUZA; FREITAS; STORPIRTIS, 2007).

As células MDCK têm sido estudadas pela indústria e academia, sendo que a linhagem mais comumente usada é MDCK-MDR1, incorporando a expressão do gene MDR1 referente à glicoproteína-P (CUSTODIO; WU; BENET, 2008).

Quando cultivadas em membranas semipermeáveis, se diferenciam em células epiteliais colunares, com junções semelhantes às células Caco-2. No entanto, não apresentam o mesmo número de transportadores, sendo ideal para estudar o transporte de fármacos por difusão passiva (TAUB; KRISTENSEN; FROKJAER, 2002).

PAMPA (“Parallel artificial membrane permeability assay”)

Um outro tipo de ensaio de permeabilidade, denominado PAMPA, possui uma técnica que envolve culturas celulares. A técnica utiliza membranas artificiais paralelas, construídas sobre uma placa porosa (filtros) a partir de diferentes fosfolípedes (KERNS et al., 2004).

Diversos trabalhos científicos têm demonstrado que tanto PAMPA como Caco-2 possuem uma correlação similar à absorção oral em humanos. A técnica com PAMPA tem sido usada no desenvolvimento de novos fármacos para prever a absorção *in vitro*, além disso, também tem sido usada em outros experimentos nos quais a determinação da permeabilidade é uma variável limitante (KERNS et al., 2004).

4.4.1.3 Dissolução

O teste de dissolução é um teste oficial utilizado pelas farmacopéias para avaliação da liberação dos fármacos a partir das formas farmacêuticas sólidas e semi-sólidas (ARZAMI; ROA; LÖBENBERG, 2007).

Inicialmente estes testes eram usados para formas farmacêuticas convencionais, como comprimidos e cápsulas e formas farmacêuticas de liberação modificada. Recentemente, o teste de dissolução se tornou importante para verificação da liberação de fármacos a partir de formas farmacêuticas como pós, comprimidos mastigáveis, comprimidos sublinguais, gomas mastigáveis, supositórios, adesivos transdérmicos, aerossóis e semi-sólidos (ARZAMI; ROA; LÖBENBERG, 2007).

Os primeiros estudos de dissolução começaram a ser desenvolvidos há cerca de 100 anos, porém, foi a partir de 1950, como reconhecimento de sua importância na biodisponibilidade de fármacos, que houve o crescimento no interesse por esses estudos (DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006).

O teste de dissolução é rotineiramente realizado nas áreas de Controle de Qualidade (CQ) e Pesquisa e Desenvolvimento (P&D). O objetivo do teste de dissolução durante o controle de qualidade é verificar a consistência de fabricação lote a lote e detecção de desvios de fabricação. Para o CQ, o teste de dissolução irá demonstrar que a forma farmacêutica foi fabricada de acordo com as especificações e que todas as etapas de fabricação originaram um produto consistente. Na P&D o objetivo do teste de dissolução é fornecer estimativas da liberação do fármaco com relação ao desempenho *in vivo* de um produto farmacêutico (ARZAMI; ROA; LÖBENBERG, 2007).

Visando prever ou simular o comportamento *in vivo* de fármacos, foram desenvolvidos os gráficos de fração de fármaco dissolvido em função do tempo, também chamado de perfis de dissolução. Para melhor simular *in vitro* as condições *in vivo* é importante conhecer os fatores que podem retardar ou diminuir a dissolução e permeação de fármacos, dentre os quais podemos citar: retenção do fármaco na forma

farmacêutica, decomposição do fármaco pelos líquidos gastrintestinais ou formação de complexos não-absorvíveis; ineficácia do transporte do fármaco através das membranas fisiológicas e metabolismo ou eliminação do mesmo antes de atingir a corrente sanguínea. Os dois primeiros fatores citados podem ser facilmente previstos por testes *in vitro* (DRESSMAN et al., 1998).

O teste de dissolução *in vitro* fornece informações importantes em vários estágios do desenvolvimento de produtos, por exemplo, a verificação das propriedades de dissolução do fármaco propriamente dito, o que poderá ajudar na seleção de excipientes apropriados para a formulação. Além disso, o teste de dissolução poderá ser utilizado na escolha de uma forma farmacêutica com melhor desempenho na liberação do fármaco (DRESSMAN et al., 1998).

Existe uma grande necessidade de desenvolver testes de dissolução que possam prever o desempenho *in vivo* do produto a partir do teste *in vitro*. O desenvolvimento dos testes *in vitro* deveria levar não somente a uma redução da carga de trabalho necessária para o desenvolvimento de um produto farmacêutico, mas também a uma redução do número de estudos clínicos (DRESSMAN et al., 1998).

Os métodos apropriados para o estudo da dissolução *in vitro* devem constituir modelos experimentais capazes de refletir com fidedignidade as condições *in vivo*, especialmente aquelas que podem afetar a velocidade de dissolução e, portanto, a biodisponibilidade dos fármacos no organismo (CID, 1981).

Para que os parâmetros do teste *in vitro* sejam estabelecidos é importante o conhecimento dos fatores fisiológicos e físico-químicos anteriormente citados, bem como a correlação de seus resultados com os parâmetros farmacocinéticos obtidos pelos estudos *in vivo*. Nos casos onde há a possibilidade de se estabelecer adequadamente essa correlação, o teste de dissolução *in vitro* torna-se fundamental para refletir a biodisponibilidade do produto farmacêutico (CID, 1981; DRESSMAN et al., 1998; KATORI; AOYAGI; TERAQ, 1995).

Fundamentando-se nos principais fatores fisiológicos relacionados ao TGI (pH, viscosidade, concentração de sais biliares, presença de enzimas, volume, fluxo hidrodinâmico e motilidade mecânica), que podem afetar diretamente o perfil de dissolução dos fármacos, muitos trabalhos têm proposto o desenvolvimento de

diferentes modelos para os ensaios de dissolução *in vitro* (ABRAHAMSSON et al., 1994; ABUZARUR-ALOUL et al., 1997; AMMAR et al., 1997; LU et al., 1995; SERRA; STORPIRTIS, 1997), visando atingir condições próximas daquelas observadas no TGI e, desta forma, garantir melhores correlações com o perfil da formulação *in vivo*. Assim, parâmetros utilizados nos testes de dissolução *in vitro* como: temperatura, velocidade de agitação e meio de dissolução empregado devem ser avaliados e padronizados com a finalidade de se obter métodos precisos, reprodutíveis e que permitam uma correlação com os resultados obtidos da análise *in vivo* (DRESSMAN et al., 1998).

5 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Situação atual de mercado dos medicamentos genéricos no Brasil e no mundo

O mercado mundial de genéricos cresce cerca de 17% ao ano e movimenta aproximadamente US\$ 55 bilhões. No mercado mundial, os Estados Unidos têm especial destaque, com vendas de genéricos da ordem de US\$ 22 bilhões. Os genéricos correspondem a 60% das prescrições nos EUA e custam de 30% a 80% menos que os medicamentos de referência. De acordo com o Relatório do Congressional Budget Office CBO (1998), os consumidores norte-americanos economizam entre 8 e 10 bilhões de dólares ao ano com a aquisição de medicamentos genéricos (PRÓ-GENÉRICOS, 2009).

Autoridades na França, Espanha, Estados Unidos e em outros mercados exigiram medidas que trouxessem as versões genéricas dos produtos farmacêuticos para o mercado mais rapidamente, a fim de ajudar a deter a tendência de elevação dos preços dos produtos farmacêuticos. Além disso, o vencimento das validades das patentes de vários medicamentos está previsto para os próximos anos, deixando um total de US\$ 30 bilhões em vendas anuais suscetíveis à concorrência dos genéricos (PRÓ-GENÉRICOS, 2009).

No Brasil, os genéricos respondem por 16,6% das vendas em unidades no conjunto do mercado farmacêutico. Em países como Espanha, França, Alemanha e Reino Unido, onde o mercado de genéricos já está consolidado há mais tempo, a participação desses medicamentos é de 30%, 35%, 60% e 60%, respectivamente. Nos EUA, mercado onde os genéricos têm mais de 20 anos de existência, o índice é de aproximadamente 60% de participação em volume (PRÓ-GENÉRICOS, 2009).

Em 10 anos de presença no mercado brasileiro (1999-2009), a indústria de genéricos investiu perto de US\$ 170 milhões na construção e modernização de plantas

industriais no Brasil. Desde o início do programa dos genéricos, as maiores indústrias deste setor no mundo iniciaram movimento de vendas de seus produtos no país e estudos para a instalação de plantas industriais no mercado local, contribuindo decisivamente para a ampliação da oferta para os consumidores. A previsão de investimentos até 2010 é em torno de US\$ 354 milhões (PRÓ-GENÉRICOS, 2009).

Os medicamentos genéricos são, oficialmente, no mínimo 35% mais baratos que os medicamentos de referência. Na prática, na venda ao consumidor, são em média 50% mais baratos (PRÓ-GENÉRICOS, 2009).

O apoio do governo aos medicamentos genéricos, através do esclarecimento da população e da sua promoção junto aos diversos públicos levou ao seu sucesso no mercado. De acordo com informações obtidas da Pró-Genéricos, a Figura 14 apresenta a evolução do mercado de genéricos no Brasil, no período de Janeiro 2008 a Dezembro 2008.

Figura 14 - Evolução do Mercado de Genéricos no Brasil (Janeiro 2008 a Dezembro 2008) (PRÓ-GENÉRICOS, 2009).

A regulamentação dos medicamentos genéricos no Brasil acarretou uma série de peculiaridades e exigências técnicas até então desconhecidas tanto para a área regulatória como para as indústrias farmacêuticas. Dentre essas exigências estão a apresentação de relatório técnico do fármaco, comprovação da equivalência farmacêutica realizada por laboratórios cadastrados na Gerência Geral de Laboratórios de Saúde Pública da ANVISA e comprovação da bioequivalência entre o medicamento genérico e seu respectivo medicamento de referência, indicado pela ANVISA.

Mesmo diante do aumento da complexidade regulatória, houve uma evolução do número de registros de medicamentos genéricos, conforme evidenciado na Figura 15, a qual contém valores acumulados desde o ano 2000, atualizados até 10 de Junho de 2009 (ANVISA, 2009a).

Figura 15 – Números de registros de medicamentos genéricos – valores acumulados (ANVISA, 2009a).

Um sumário sobre o número de registros de medicamentos genéricos é apresentado na Figura 16. Atualmente, o Brasil conta com o registro de mais de 15000 apresentações comerciais de genéricos, distribuídas entre 332 fármacos pertencentes a 106 classes terapêuticas (ANVISA, 2009a).

Figura 16 – Sumário geral sobre os medicamentos genéricos registrados no Brasil (ANVISA, 2009a).

O estudo de bioequivalência entre o medicamento genérico e seu referência é realizado empregando-se voluntários sadios e é considerado medida indireta da eficácia clínica do genérico, uma vez que compara sua biodisponibilidade à do referência, medicamento para o qual foram comprovados cientificamente a eficácia clínica e segurança. Tendo em vista que o genérico constitui uma cópia de qualidade assegurada do referência, os ensaios de equivalência farmacêutica e bioequivalência são adotados internacionalmente como suporte técnico-científico da intercambialidade (STORPIRTIS, 1999).

Para o registro dos medicamentos genéricos a ANVISA contabilizou, de 2002 até 2007, um total de 1035 estudos de bioequivalência realizados, distribuídos ao longo dos anos conforme mostra a Figura 17 (ANVISA, 2009b).

Figura 17 – Número de estudos de bioequivalência concluído por ano (ANVISA, 2009b).

A demanda por testes de biodisponibilidade e bioequivalência ganhou impulso também graças a regulamentação da ANVISA que estende aos medicamentos similares a necessidade de realização destes testes, até então só exigidos para os medicamentos genéricos. Embora toda uma infra-estrutura de pesquisa e tecnologia tenha sido criada a partir da exigência dos estudos de bioequivalência, inclusive com o apoio da ANVISA, essa estrutura ainda se demonstra frágil e insuficiente (QUENTAL; SALLES FILHO, 2006).

Conforme dados de produtividade da Coordenação de Inspeção em Centros de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência (CIBIO), até 2007 haviam 30 centros de bioequivalência certificados, sendo que 20 estão localizados no estado de São Paulo, 3 em Minas Gerais, 2 no Rio de Janeiro, enquanto que Ceará, Goiás, Paraná, Pernambuco e Rio Grande do Sul contam apenas com 1 centro cada. Dos 30 centros certificados, apenas 8 realizam as 3 etapas dos estudos de bioequivalência: etapa clínica, onde os medicamentos são administrados a voluntários sadios para a coleta

das amostras; etapa analítica, onde é feito o processamento laboratorial dessas amostras e etapa estatística, onde se busca determinar os parâmetros farmacocinéticos a partir das curvas de concentração sanguínea e analisar estatisticamente sua variância para avaliar se há bioequivalência (ANVISA, 2009b).

Além da questão do número insuficiente de centros capazes de atender à demanda crescente por estudos de bioequivalência, há outros fatores que devem ser levados em consideração quando se verifica um aumento da demanda de estudos de bioequivalência, são eles: aumento da exposição de voluntários sadios aos medicamentos, podendo causar eventos adversos indesejáveis, custos elevados dos estudos e o tempo necessário para a execução dos mesmos, ocasionando uma demora no registro de medicamentos genéricos e, conseqüentemente, maior tempo para que um medicamento de custo mais acessível chegue ao mercado.

Pesquisadores indicam que o custo da não aderência à terapia medicamentosa devido aos preços dos medicamentos pode resultar em aumento da ocorrência de doenças cardíacas, bem como aumento da utilização dos serviços de emergência e hospitalização. Dados de outra pesquisa demonstraram que cerca de 32% da população idosa não faz uso de todos os medicamentos que lhes são prescritos devido ao alto custo (POLLI, 2008). Diante disto, a implantação da política de medicamentos genéricos no Brasil, embora não tenha oferecido um aumento significativo de acesso aos medicamentos na população brasileira, foi um ganho (DIAS; ROMANO-LIEBER, 2006).

A redução do custo dos medicamentos genéricos, como consequência de uma redução dos testes de bioequivalência parece ser uma alternativa viável e necessária. Diante dessa realidade, pesquisas recentes têm avaliado a possibilidade de substituição dos testes de bioequivalência *in vivo*, por testes de dissolução *in vitro*, com base no Sistema de Classificação Biofarmacêutica introduzido por Amidon e colaboradores em 1995 (POLLI, 2008).

5.2. Aplicações do SCB e Bioisenções

Desde que o SCB foi introduzido em 1995 no âmbito internacional, seu impacto tem sido crescente na prática regulatória (LINDENBERG; KOPP; DRESSMAN, 2004).

Apenas 5 anos após a introdução do SCB, a FDA foi a primeira agência regulatória a adotar esse conceito e elaborar um guia regulamentando a utilização do SCB para isenção de estudos de bioequivalência, tanto para o registro de medicamentos novos, como para registro de genéricos (FDA, 2000).

Uma das principais iniciativas da FDA foi ter formado um Comitê Técnico para revisão das solicitações de bioisenção em Março de 2004. Este comitê se reuniu seis vezes ao ano em 2004, 2005 e 2006 e avaliou 25 solicitações de bioisenção, sendo 11 para moléculas novas e 14 para genéricos (COOK; ADDICKS; WU, 2008; POLLI et al., 2008).

A Figura 18 mostra que das 11 solicitações analisadas para moléculas novas, 7 delas foram para fármacos da Classe I e das 14 solicitações de bioisenção para medicamentos genéricos, 9 fármacos pertenciam à Classe I.

Figura 18 – Solicitações de bioisenção analisados pela FDA entre 2004 e 2006 (Adaptado de COOK; ADDICKS; WU, 2008; POLLI et al., 2008).

Dentre os casos onde foram aprovadas as bioisenções para medicamentos novos, podem ser destacados os seguintes exemplos:

- isenção de estudos de BE entre a formulação utilizada no estudo clínico e a formulação destinada à comercialização;
- isenção de estudos de BE para o registro de uma nova concentração;
- isenção de estudos de BE para o registro de uma nova forma farmacêutica

A agência regulatória europeia, EMEA, também elaborou seu próprio guia em 2001, utilizando praticamente os mesmos critérios do guia da FDA. Com isso, poderia ser facilmente concluído que o SCB teria uma vasta utilização dentro da prática regulatória, no entanto, pode-se dizer que há uma grande relutância nas solicitações de bioisenção por parte da indústria farmacêutica, tanto nos Estados Unidos como na Comunidade Europeia (GUPTA et al., 2006).

Uma das razões para essa relutância pode ser porque são poucos os medicamentos em desenvolvimento que contenham fármacos da Classe I, outra razão pode ser que a indústria farmacêutica internacional não queira arriscar uma rejeição em seu pedido de bioisenção e, posteriormente, ter que conduzir os estudos de bioequivalência, ocasionando atrasos em seus programas de desenvolvimento (GUPTA et al., 2006).

Na Comunidade Europeia as solicitações de bioisenção ainda são raramente submetidas uma vez que as avaliações são feitas por uma das agências regulatórias de um determinado país, havendo o risco da bioisenção ser rejeitada pelos outros países uma vez que não há uma harmonização e aceitação dos conceitos entre os próprios países membros (POLLI et al., 2008).

No Japão, por exemplo, não há um mecanismo para esse tipo de avaliação e nem se encontra em discussão na agência regulatória japonesa (GUPTA et al., 2006). O conceito das bioisenções com base no SCB não foi implantado no Japão visto que as autoridades japonesas acreditam que as diferenças entre as biodisponibilidades de um medicamento teste e referência se devem mais às diferenças de qualidade das formulações e processos de fabricação, do que às características de solubilidade e permeabilidade do fármaco (YAMASHITA; TACHIKI, 2009).

Ainda há muitas limitações regulatórias que impedem que as indústrias solicitem as bioisenções de maneira rotineira, entre elas está a falta de harmonização entre as legislações dos Estados Unidos, Comunidade Européia e Japão. Outro obstáculo está na demora para obtenção de resposta para uma solicitação de bioisenção, mesmo nos Estados Unidos, onde a FDA tem feito esforços significativos para promover o uso da bioisenção, o tempo para receber uma resposta tem levado meses, ao invés de semanas, como seria muitas vezes desejado pelas indústrias (COOK; ADDICKS; WU, 2008).

O SCB tem demonstrado ser não apenas uma ferramenta de classificação de fármacos com o objetivo de isentar os estudos de bioequivalência *in vivo*, mas também pode ser muito útil para o processo decisório que ocorre durante a fase de desenvolvimento de novas moléculas (KU, 2008).

Isso se deve ao fato que o SCB é baseado em princípios científicos que descrevem as três etapas limitantes do processo de absorção (a) liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica, (b) dissolução através do trato gastrintestinal e (c) permeação do fármaco através das membranas do trato gastrintestinal (KU, 2008).

Na fase de desenvolvimento pré-clínico, muitos procedimentos para estudos de absorção têm sido introduzidos pelas indústrias, incluindo métodos para avaliação de solubilidade usando turbidimetria e métodos para avaliação da permeabilidade usando modelos com células Caco-2 (LENNERNÄS; ABRAHAMSSON, 2005).

À medida que o desenvolvimento do fármaco avança, há necessidade de realizar novamente a determinação da permeabilidade utilizando outro tipo de método, como por exemplo, o estudo de perfusão *in situ* em intestino de rato para corrigir algum possível resultado impreciso do método com Caco-2 (KU, 2008).

O SCB também pode ser usado para diminuir o tempo de desenvolvimento farmacotécnico que envolve a pesquisa de um novo medicamento, bem como tornar esse processo mais eficiente (LENNERNÄS; ABRAHAMSSON, 2005).

No caso de um fármaco ser classificado como sendo de baixa solubilidade, é provável que sua velocidade e extensão da absorção possam ser melhoradas por meio do emprego de princípios farmacotécnicos que visem aumentar a velocidade de dissolução. Dentre esses princípios é possível destacar a utilização de nanopartículas

ou de complexos com ciclodextrinas, ou ainda de co-precipitados com diferentes polímeros (LENNERNÄS; ABRAHAMSSON, 2005).

Durante o desenvolvimento do fármaco pregabalina, classificado como sendo altamente solúvel e altamente permeável (Classe I), três diferentes formulações foram usadas durante os estudos clínicos, cada formulação apresentava os mesmos excipientes, porém, a quantidade dos excipientes era variável. Tendo em vista que a formulação a ser registrada e comercializada pela indústria farmacêutica não era a mesma formulação que havia sido usada nos estudos clínicos, a indústria solicitou isenção dos estudos de bioequivalência. Tal requisito foi aprovado considerando que o fármaco pertencia à Classe I e as três formulações desenvolvidas tinham dissolução rápida e apresentavam perfis de dissolução semelhantes (COOK; ADDICKS; WU, 2008).

A utilização dos conceitos do SCB para isentar os estudos de bioequivalência no caso da pregabalina teve impacto significativo nos custos do desenvolvimento do produto. A indústria que desenvolveu o produto estimou ter economizado U\$ 1.000.000,00 em estudos de bioequivalência que teriam que ser conduzidos entre as diferentes formulações (COOK; ADDICKS; WU, 2008). Deve-se levar em consideração também a questão ética, pois voluntários não foram expostos aos ensaios de bioequivalência.

O sotalol foi originalmente comercializado como sendo um antagonista beta-adrenérgico, entretanto, este fármaco pertence a uma classe de agentes antiarrítmicos que apresentam características de Classe II. Uma vez que o sotalol é o fármaco mais hidrofílico dentre a classe de antiarrítmicos, os dados de literatura relatam que este fármaco é quase completamente absorvido, com picos de concentração plasmática ocorrendo entre 2 e 3 horas após administração oral em humanos (ALT et al., 2004).

A indústria que pretendia obter o registro de um genérico de sotalol apresentou às Autoridades Regulatórias da Alemanha um relatório contendo dados que comprovavam a bioequivalência entre o medicamento inovador e o genérico, fundamentando-se na substituição dos estudos de bioequivalência *in vivo* pelos estudos de dissolução *in vitro* (ALT et al., 2004).

Os valores de solubilidade do sotalol foram determinados de acordo com o guia do EMEA de 2001 e os dados de literatura indicam que esse fármaco é rapidamente absorvido, com biodisponibilidade absoluta de 90%. A permeabilidade foi estudada através do método com a linhagem celular Caco-2. O sotalol foi então classificado como sendo um fármaco de Classe I (ALT et al., 2004; GUPTA et al., 2006).

Os dados de dissolução demonstraram que o medicamento genérico contendo o fármaco sotalol apresentava dissolução de 85% em 15 minutos e foi relatado que os excipientes utilizados eram bem estabelecidos e estavam presentes em quantidades apropriadas para a forma farmacêutica sólida de liberação imediata (ALT et al., 2004; GUPTA et al., 2006).

Uma vez que este genérico de sotalol continha manitol em sua formulação, uma atenção especial foi dada a este fato pois o manitol acelera o tempo de trânsito no intestino delgado, quando presente em quantidades acima de 0,775 g por 200 mL, podendo levar a uma absorção diminuída (GUPTA et al., 2006).

Entretanto, a concentração de manitol foi considerada abaixo desse número, portanto, seria improvável que nestas condições a absorção do fármaco pudesse ser afetada (GUPTA et al., 2006).

Este foi o primeiro caso de isenção de estudos de bioequivalência com base no SCB para um fármaco da Classe I, submetido e aprovado na Comunidade Européia (ALT et al., 2004).

5.3. Limitações do SCB para as Bioisenções

5.3.1 Modificação dos limites de solubilidade para o SCB e potencial para extensão da bioisenção com fármacos da Classe II

Durante os últimos anos a comunidade científica tem avaliado diversas modificações nos critérios para aceitação das bioisenções, fundamentando-as em comprovação científica para tais modificações (GUPTA et al., 2006).

Os critérios que definem alta solubilidade requerem que a concentração mais alta do fármaco seja solúvel em 250 mL de meio aquoso, ou menos, dentro da faixa de pH de 1,0 – 7,5. Esta faixa de pH tem sido considerada muito conservadora e desnecessária segundo alguns autores (YU et al., 2002).

O trabalho de Yu e colaboradores (2002) sugere que a faixa de pH referente ao critério de alta solubilidade seja alterada de 1,0 – 7,5 para 1,0 – 6,8; uma vez que esta última faixa é mais relevante considerando as modificações de pH ao longo do trato gastrointestinal superior (LENNERNÄS; ABRAHAMSSON, 2005).

O volume de 250 mL também tem sido considerado conservador pela comunidade científica. O volume fisiológico do intestino delgado varia entre 50 a 1100 mL, com média de 500 mL sob condições de jejum. Quando administrado com um copo de água, o medicamento é imerso em aproximadamente 250 mL de líquido no estômago. Se o fármaco não estiver em solução no estômago, o esvaziamento gástrico irá levá-lo ao intestino delgado e o restante do fármaco que ainda estiver sólido será dissolvido pelo efeito dos fluidos do intestino delgado. Devido à alta variabilidade de volume no intestino delgado, seria difícil estabelecer uma definição mais apropriada dos critérios de volume que definem alta solubilidade (YU et al., 2002).

Outro fator que pode influenciar a solubilidade *in vivo* é a solubilização de fármacos que ocorre com os sais de bile. A solubilidade intestinal é muito importante

uma vez que o intestino corresponde à região de absorção para a maioria dos fármacos (YU et al., 2002).

O potencial para definir uma classe de solubilidade intermediária para os fármacos da Classe II foi pesquisado por YAZDANIAN e colaboradores (2004) e neste trabalho os autores sugeriram que a definição de alta solubilidade, presente no guia de bioisenção da FDA, é muito rigorosa para fármacos que são ácidos fracos. Essa proposta foi baseada no fato que diversos antiinflamatórios não esteroidais, como naproxeno e cetoprofeno, apresentam boa absorção, mas seriam classificados como fármacos da Classe II.

Ocorre que tanto o naproxeno como o cetoprofeno são fracamente solúveis no estômago, mas são altamente solúveis nas porções distais do intestino, chegando a apresentar biodisponibilidade absoluta de 90%, portanto, exibem comportamento semelhante ao dos fármacos de Classe I (YAZDANIAN et al., 2004).

Rinaki e colaboradores (2004) identificaram que as bioisenções podem ser aplicáveis para produtos de dissolução rápida ($\geq 85\%$ em 30 minutos usando USP aparato I ou II em um volume ≤ 900 mL de solução tampão) contendo fármacos da Classe II com propriedades de ácidos fracos e que demonstrem alta solubilidade em pH 6,8 e baixa solubilidade em pH 4,5 ou 1,2.

De acordo com essa linha de pensamento, a solubilidade limitada de um fármaco em meio ácido não é fisiologicamente relevante, sendo que a solubilidade em pH maior que 5 é mais apropriada uma vez que a maioria dos fármacos são absorvidos principalmente na região do intestino (RINAKI et al., 2004; YAZDANIAN et al., 2004).

Com base nestas características, foi sugerido que fármacos com baixa solubilidade no estômago e alta solubilidade no intestino possam ser elegíveis para as bioisenções (RINAKI et al., 2004).

Maiores oportunidades para fármacos da Classe II serem incorporados à Classe I estão baseadas na escolha do meio de dissolução simulando uma situação fisiologicamente relevante *in vivo* (TUBIC-GROZDANIS; BOLGER; LANGGUTH, 2008).

Em um estudo utilizando tecnologia de simulação gastrointestinal como ferramenta para recomendar as extensões de bioisenções para alguns fármacos da Classe II, foram realizadas simulações para avaliar como as diferenças na dissolução

podem afetar a biodisponibilidade de fármacos da Classe II. Mesmo apresentando diferenças na dissolução, os perfis farmacocinéticos resultantes ainda poderiam ser considerados bioequivalentes, justificando, então, uma isenção de estudos de bioequivalência também para os fármacos da Classe II (TUBIC-GROZDANIS; BOLGER; LANGGUTH, 2008).

Segundo os autores do trabalho acima referido, os ácidos e bases fracas da Classe II, em formas farmacêuticas de liberação imediata, podem ser elegíveis para bioisenções, desde que a dose dissolva completamente antes de atingir a porção média do jejuno (TUBIC-GROZDANIS; BOLGER; LANGGUTH, 2008).

Em um outro trabalho, o conceito de bioisenção para fármacos da Classe II foi aplicado utilizando a carbamazepina como fármaco modelo (KOVACEVIC et al., 2009).

A carbamazepina é um fármaco antiepilético, amplamente utilizado, que apresenta baixa solubilidade e alta permeabilidade, sendo, portanto, da Classe II. Além de sua baixa solubilidade, possui índice terapêutico estreito, bem como tem características de fármaco de alta variabilidade, o que proporciona obstáculos para a sua substituição por medicamentos genéricos (KOVACEVIC et al., 2009).

Os autores do trabalho propuseram investigar a possibilidade de bioisenção para uma formulação de carbamazepina de liberação imediata, com a utilização de fluido gastrointestinal simulado como meio de dissolução que pudesse ser preditivo do comportamento do fármaco no trato gastrointestinal. O fluido gastrointestinal simulado foi usado para prever as seguintes condições: (a) fração de dose absorvida e (b) perfis de concentração plasmática versus tempo verificados com os diferentes tempos de dissolução. A justificativa da bioisenção foi fundamentada na extensão pela qual os perfis simulados *in vivo* foram afetados pelas diferentes velocidades de dissolução observadas *in vitro* (KOVACEVIC et al., 2009).

Os resultados demonstraram que o perfil plasmático simulado era quase idêntico ao observado *in vivo*, no entanto, a velocidade de dissolução se apresentou mais elevada. Tal fato está em concordância com os dados de literatura, os quais relatam que produtos à base de carbamazepina com cinéticas de dissolução diferentes, demonstraram ser bioequivalentes (KOVACEVIC et al., 2009).

A metodologia proposta para a simulação com fluido gastrointestinal e correlação *in vitro* – *in vivo* sugerem que existe coerência na consideração de uma extensão da bioisenção. No entanto, outros fatores devem ser levados em consideração para a aceitação da bioisenção, como o fato do fármaco possuir índice terapêutico estreito e ser de indicação clínica vital. Nesse tipo de caso, deve haver uma avaliação do risco associado a uma falha terapêutica e a ocorrência de eventos adversos dose-dependentes (KOVACEVIC et al., 2009).

O documento da OMS “*Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*” (Annex 7) também estabelece que o critério de alta solubilidade deva ser medido dentro da faixa de pH de 1,0 – 6,8 (WHO, 2006b).

Trabalhos recentes conduzidos pela comunidade científica concluíram que há necessidade de obtenção de métodos de dissolução mais robustos antes de se recomendar amplamente a bioisenção para fármacos da Classe II (POLLI et al., 2008).

A dissolução de formulações contendo fármacos da Classe II pode requerer a adição de lauril sulfato de sódio ou outro tensoativo para simular a solubilização *in vivo*. Apesar de os meios de dissolução que contenham concentrações variadas de tensoativos serem adequados para o controle de qualidade, isso não é suficiente para a previsão da dissolução *in vivo*. Há necessidade de maiores estudos que desenvolvam meios de dissolução que reflitam as condições *in vivo* (YU et al., 2002).

Durante o Workshop sobre o Sistema de Classificação Biofarmacêutica, realizado entre 21 e 23 de Maio de 2007 nos Estados Unidos, foi relatado que uma quantidade significativa de novos fármacos em desenvolvimento apresentam uma tendência de serem classificados como sendo de Classe II. Essa perspectiva implica que serão necessárias pesquisas adicionais a respeito da Classe II, incluindo uma reconsideração sobre os limites que definem alta ou baixa solubilidade (POLLI et al., 2008).

Uma questão que merece uma discussão mais ampla está relacionada com os efeitos da formulação, ou seja, como as mudanças na formulação podem afetar a classificação dos fármacos de maneira a interferir com o SCB? (POLLI et al., 2008).

5.3.2. Modificação dos limites de permeabilidade para o SCB e o potencial para extensão da bioisenção com fármacos de Classe III

Durante os últimos anos, várias mudanças têm sido propostas para uma modificação nos critérios de permeabilidade a serem adotados para as bioisenções. Por exemplo, para a Classe I, Yu e colaboradores (2002) propuseram uma redução de 90% para 85% nos requerimentos de alta permeabilidade.

O critério de 90% para a fração de dose absorvida pode ser considerado conservador uma vez que essa fração, determinada experimentalmente, é observada como sendo menor que 90% para muitos fármacos considerados com boa absorção. Assim, foi sugerido que a mudança desse limite para 85% da fração de dose absorvida seria aceitável, no entanto, essa questão ainda merece ser mais debatida (YU et al., 2002).

Alguns pesquisadores afirmavam que os fármacos altamente solúveis que apresentassem permeabilidade muito baixa (menos de 40% da fração de dose absorvida) poderiam apresentar risco de bioinequivalência, comparado com fármacos que tivessem permeabilidade mais elevada (POLLI et al., 2004).

A OMS definiu o limite de alta permeabilidade como sendo de 85%, diferente do que foi estabelecido pela FDA em 2000 como sendo de 90% (POLLI et al., 2008).

Para o EMEA não há uma definição numérica para um determinado fármaco ser considerado altamente permeável. O guia do EMEA de 2001 utiliza o critério de que a absorção completa e linear, indicando alta permeabilidade, reduz a possibilidade de uma forma farmacêutica de liberação imediata interferir na biodisponibilidade. Além disso, o guia do EMEA não descreve técnicas para determinação da permeabilidade do fármaco, ao contrário do guia da FDA, onde tais técnicas são descritas (GUPTA et al., 2006).

A extensão das bioisenções com fármacos da Classe III (alta solubilidade, baixa permeabilidade) foi sugerida, uma vez que é possível considerar que esses fármacos tenham comportamento semelhante ao de uma solução oral, caso sejam de rápida

dissolução sob todas as condições de pH fisiológico. A permeabilidade na membrana intestinal é o fator limitante do processo de absorção. Isso implica que a absorção dos fármacos da Classe III pode ser controlada pelas suas propriedades fisiológicas e biofarmacêuticas, e não pelos fatores de formulação, desde que os excipientes que forem usados não tenham influência relevante no trânsito gastrointestinal e permeabilidade da membrana (BLUME; SCHUG, 1999).

Uma atenção especial deve ser dada aos excipientes que reconhecidamente modificam o trânsito gastrointestinal ou a absorção dos fármacos, pois eles podem interferir com a permeabilidade dos fármacos da Classe III. Como consequência, o processo decisório sobre a bioisenção para fármacos da Classe III deve incluir informações sobre rápida dissolução, bem como informações sobre os excipientes usados na formulação (BLUME; SCHUG, 1999).

A cinética de absorção do intestino delgado é influenciada pela combinação de fatores fisiológicos e propriedades biofarmacêuticas, tais como motilidade gastrointestinal, permeabilidade, metabolismo, dissolução e interação dos fármacos com excipientes (YU et al., 2002).

Uma pesquisa realizada com dados da FDA em cerca de 10 fármacos da Classe III mostrou que a maioria dos excipientes usados em formas farmacêuticas sólidas não apresentam impacto na absorção. Considerando que excipientes usados em dois produtos equivalentes farmacêuticos, na forma farmacêutica sólida de liberação imediata, não apresentam impacto na absorção, e se ambos os produtos forem de dissolução muito rápida em todas as faixas de pH fisiológico (ou seja, > 85% em 15 minutos), não haveria razão para acreditar que esses dois produtos não seriam bioequivalentes (YU et al., 2002).

O guia de bioisenção da FDA indica que os excipientes que são aprovados para as formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata, em geral, não afetam a velocidade e extensão da absorção de fármacos altamente solúveis e altamente permeáveis, formulados de maneira a apresentar dissolução rápida (POLLI et al., 2004).

Dentre os excipientes que podem afetar significativamente a permeabilidade estão os surfactantes, ácidos graxos, glicerídeos de cadeia média, detergentes esteroidais, quitosanas e outros polímeros mucoadesivos (YU et al., 2002).

Rege e colaboradores (2001) investigaram o efeito de nove excipientes sobre a permeabilidade de fármacos, são eles: lactose monoidratada, hidroxipropilmetilcelulose, polissorbato 80, propilenoglicol, polietilenoglicol 400, lauril sulfato de sódio, dioctil sulfossuccinato sódico, EDTA sódico e aroma de cereja anidro.

Os fármacos selecionados para esse estudo foram atenolol, cloridrato de ranitidina, aciclovir, furosemida, cimetidina e hidroclorotiazida, todos eles com características de baixa permeabilidade. A avaliação da permeabilidade foi realizada por meio do emprego de monocamadas de Caco-2, as quais são ferramentas adequadas para diferenciar valores de permeabilidade altos ou baixos (REGE et al., 2001).

Os resultados obtidos por Rege e colaboradores (2001) demonstraram que a maioria dos excipientes não influenciou a permeabilidade dos fármacos que foram testados. Apenas o lauril sulfato de sódio aumentou moderadamente a permeabilidade de quase todos os fármacos por um período de 3 horas. O polissorbato 80 apresentou efeito sobre a permeabilidade da furosemida e cimetidina, os quais são fármacos substratos do sistema de transportadores de efluxo. Os autores reconhecem que ainda é necessária a continuação das pesquisas para interpretar as consequências *in vivo* dessas observações realizadas em cultura celular.

A utilização das células Caco-2 representa um método válido para prever a permeabilidade de fármacos transportados pela via transcelular passiva. Para fármacos transportados através da via paracelular ou através de processos mediados por transportadores, ou mesmo para fármacos muito insolúveis, a medição da permeabilidade através de Caco-2 tende a subestimar a permeabilidade em humanos devido a três motivos: (a) presença dos transportadores de efluxo (por exemplo, glicoproteína-P), (b) redução do transporte pela via paracelular devido à ausência de poros e (c) ligação não específica de compostos insolúveis com o filtro de suporte ou com componentes plásticos que compõe o sistema de monocamadas, levando a uma redução da permeabilidade aparente (KU, 2008).

Chen e colaboradores (2007) demonstraram a existência de interações entre o sorbitol e fármacos como a ranitidina (baixa permeabilidade) e metoprolol (alta permeabilidade). Quando administrado em conjunto com ranitidina, houve diminuição de cerca de 50% da $C_{\text{máx}}$ e 45% na ASC ($0-\infty$). Com relação ao metoprolol, a diferença observada na extensão da absorção não atingiu níveis significantes.

Essas diferenças entre a absorção de ranitidina e metoprolol sugerem que a biodisponibilidade / bioequivalência de um fármaco de baixa permeabilidade (ranitidina) é mais suscetível aos efeitos do sorbitol quando comparado com um fármaco de alta permeabilidade (metoprolol) (CHEN et al., 2007).

Este trabalho demonstrou que podem existir excipientes que realmente interfiram na biodisponibilidade de fármacos e, conseqüentemente, na bioequivalência entre formulações. As interações observadas entre o sorbitol e os fármacos se devem ao efeito do sorbitol na fisiologia do trato gastrointestinal, portanto, influenciando a absorção. O sorbitol é tradicionalmente usado como um laxante osmótico quando administrado em grandes quantidades. Além disso, foi verificado que quando usado em baixas concentrações, pode reduzir o tempo de trânsito no intestino delgado. A diminuição na biodisponibilidade da ranitidina pode ter sido causada por um aumento do volume do trato gastrointestinal gerado pela pressão osmótica do sorbitol, diminuindo o gradiente de concentração da ranitidina no trato gastrointestinal e, portanto, reduzindo a sua absorção (CHEN et al., 2007).

O aumento da motilidade gastrointestinal também pode ser outro mecanismo envolvido com a absorção reduzida da ranitidina na presença do sorbitol, pois diminui o tempo de contato do fármaco na porção proximal do intestino delgado, levando-o mais rapidamente à porção distal, onde tem sido relatado que sua permeabilidade é menor (CHEN et al., 2007).

Conceitualmente podem existir outros excipientes que interfiram com a absorção de fármacos por meio de outros mecanismos, como por exemplo, inibição do metabolismo enzimático pré-sistêmico, inibição dos transportadores de membrana, alteração da permeabilidade gastrointestinal, alteração da dissolução *in vivo*, complexação com fármacos ou degradação de fármacos no intestino. Há necessidade

de maior investigação sobre os efeitos potenciais de outros excipientes comuns sobre a biodisponibilidade e bioequivalência (CHEN et al., 2007).

Segundo comentários do Dr. Salomon Stavchansky no Workshop sobre Classificação Biofarmacêutica realizado em 2007, nos Estados Unidos, as Agências Regulatórias devem ser cautelosas na avaliação de produtos que contenham novos excipientes e fármacos altamente variáveis (STAVCHANSKY, 2008).

A extensão das bioisenções para fármacos de Classe III deve ser baseada em evidências científicas a fim de prevenir potenciais problemas de eficácia e segurança. Há uma grande questão que vem sendo debatida: quais evidências científicas existem para justificar a bioisenção para fármacos da Classe III? (STAVCHANSKY, 2008).

Estudos mostram que o comportamento do trato gastrintestinal é controlado por mecanismos hormonais, imunológicos e neuronais. Dessa forma, não pode ser ignorado que esses mecanismos fisiológicos são interconectados e que os excipientes possam ter um efeito profundo na funcionalidade dos mesmos (STAVCHANSKY, 2008).

A experiência adquirida até o momento indica que prevalecem as preocupações com as bioisenções para fármacos de Classe III e que seriam necessários estudos de dose e resposta do fármaco, na presença de alguns excipientes, com o objetivo de evitar riscos de bioinequivalência (POLLI et al., 2008).

A questão das bioisenções para fármacos da Classe III não deve ser generalizada. Caso os excipientes do produto teste sejam diferentes do produto de referência, as bioisenções não devem ser automaticamente garantidas, mesmo se os produtos demonstrarem perfis de dissolução semelhantes (STAVCHANSKY, 2008).

5.4 Experiência mundial com SCB

Desde 1977 a Organização Mundial de Saúde elabora uma lista contendo medicamentos considerados essenciais para o serviço básico de saúde. Tais medicamentos são selecionados com base na sua relevância para a saúde pública, bem como na sua eficácia, segurança e custo-efetividade (KASIM et al., 2003).

Kasim e colaboradores (2003) compararam os 123 medicamentos de administração oral que faziam parte da Lista de Medicamentos Essenciais da OMS, 12ª Edição, com os medicamentos de administração oral mais prescritos nos Estados Unidos e foi verificado que 43 produtos eram comuns às duas listas.

Os resultados mostraram que 67% dos fármacos da Lista de Medicamentos Essenciais da OMS e 68% da lista dos medicamentos mais prescritos nos Estados Unidos eram fármacos altamente solúveis (KASIM et al., 2003).

A classificação de permeabilidade foi baseada em dados experimentais sobre permeabilidade humana de fármacos, bem como em softwares específicos para esse tipo de determinação (KASIM et al., 2003).

Em resumo, a classificação provisional obtida pelos autores sugere que a maioria dos medicamentos que fazem parte da Lista de Medicamentos Essenciais da OMS são candidatos às bioisenções. A substituição de testes *in vivo*, mais caros e complexos, por testes de dissolução *in vitro*, pode ter impacto profundo nos países em desenvolvimento (KASIM et al., 2003).

Posteriormente ao trabalho apresentado por Kasim e colaboradores em 2003, Lindenberg, Kopp e Dressman (2004) selecionaram 130 fármacos da mesma edição da Lista de Medicamentos Essenciais da OMS e pesquisaram dados de solubilidade e permeabilidade disponíveis em literatura. Com base nos resultados encontrados, os fármacos foram classificados utilizando o SCB. 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.

De acordo com os resultados desse trabalho, 34 fármacos foram classificados como sendo de Classe I (36%) 14 de Classe II (17%), 33 de Classe III (38%) e 8 de Classe IV (9%) (LINDENBERG; KOPP; DRESSMAN, 2004).

Dentro desse contexto, pode-se verificar que os 34 fármacos da Classe I podem ser considerados potenciais para bioisencões. Dos 33 fármacos da Classe III, 13 apresentaram permeabilidade maior que 80% e, portanto, poderiam também ser elegíveis para bioisencões, caso o critério que define fármacos de alta permeabilidade seja modificado. Essa informação deve auxiliar os fabricantes de medicamentos genéricos a diminuir os custos e o tempo de introdução de um medicamento no mercado, principalmente em países com restrições orçamentárias (LINDENBERG; KOPP; DRESSMAN, 2004).

Segundo os autores, devem ser encorajadas pesquisas que possibilitem a classificação de um número cada vez maior de fármacos. Na verdade, uma pesquisa na literatura para cada fármaco deve ser conduzida e os achados devem ser cuidadosamente analisados pelos pesquisadores das áreas pertinentes, com o objetivo de levar a uma avaliação de risco e gerar recomendações se um determinado fármaco pode ou não ficar isento dos estudos *in vivo* (LINDENBERG; KOPP; DRESSMAN, 2004).

As classificações obtidas nos trabalhos de Kasim e colaboradores (2003) e Lindenberg e colaboradores (2004) demonstraram muitas semelhanças, apesar dos dados de permeabilidade terem sido obtidos de fontes diferentes. No trabalho de Kasim e colaboradores (2003) a maioria dos dados de permeabilidade foi obtida de softwares específicos, ao passo que no trabalho de Lindenberg e colaboradores (2004) a classificação de permeabilidade foi obtida de dados de fração de dose absorvida em humanos.

A Figura 19 apresenta a comparação entre as classificações obtidas nos diferentes trabalhos:

Figura 19 – Classificação de fármacos de acordo com SCB (adaptado de KASIM et al., 2003; LINDENBERG; KOPP; DRESSMAN, 2004).

Além disso, foi possível também comparar os dados de solubilidade e permeabilidade obtidos por ambos os trabalhos e verificou-se que a maior parte de valores inconclusivos ou ambíguos está relacionada com a obtenção dos dados de permeabilidade, conforme demonstrado nas Figuras 20 e 21.

Figura 20 – Classificação de solubilidade (adaptado de KASIM et al., 2003; LINDENBERG; KOPP; DRESSMAN, 2004).

Figura 21 – Classificação de permeabilidade (adaptado de KASIM et al., 2003; LINDENBERG; KOPP; DRESSMAN, 2004).

A razão para obtenção de informações inconclusivas se deve ao fato dos dados de permeabilidade em humanos não serem tão fáceis de encontrar como os de solubilidade, para os quais está disponível um maior número de informações na literatura (LINDENBERG; KOPP; DRESSMAN, 2004).

A melhor maneira, e também a mais segura, para classificação de fármacos conforme sua permeabilidade é através dos estudos de biodisponibilidade absoluta, com o fármaco apresentando biodisponibilidade maior que 90%. Nos casos onde a biodisponibilidade for menor que 90%, deve-se levar em consideração fatores como efeito de primeira passagem e degradação no intestino (LINDENBERG; KOPP; DRESSMAN, 2004).

Os autores também encontraram informações sobre permeabilidade em diversos trabalhos que utilizaram a técnica de perfusão intestinal em humanos, uma vez que essa técnica fornece dados diretos de permeabilidade. Experimentos usando células Caco-2 também estavam disponíveis e puderam ser utilizados como fonte de informação (LINDENBERG; KOPP; DRESSMAN, 2004).

Os resultados das classificações obtidas pelos autores sugerem que a bioequivalência para 67% dos fármacos de liberação imediata que fazem parte da Lista

de Medicamentos Essenciais da OMS podem ser baseadas nos testes de dissolução *in vitro*, ou seja, são candidatos às bioisenções (TAKAGI et al., 2006).

Em 2005, Wu e Benet propuseram um sistema de classificação biofarmacêutica pela disposição, ou eliminação de fármacos. Eles sugeriram que o fármaco poderá ser classificado como sendo de alta permeabilidade se a sua principal via de eliminação for através do metabolismo. Caso a principal via de eliminação for através de excreção renal ou biliar, ou mesmo se o fármaco for excretado inalterado, então a classificação será de baixa permeabilidade (WU; BENET, 2005).

Trata-se de uma revisão dos critérios do SCB que poderá resultar em um outro sistema de classificação onde será possível prever a disposição geral do fármaco *in vivo*, incluindo sua via de eliminação e o efeito dos transportadores de captação e efluxo na absorção. Com essa classificação, será possível aumentar o número de fármacos da Classe I, os quais são elegíveis para as bioisenções. Tendo em vista que esse tipo de classificação pode ser mais fácil e menos ambígua que a determinação da permeabilidade, é possível reduzir muitas incertezas e divergências nas classificações encontradas por vários autores. (CUSTODIO; WU; BENET, 2008; WU; BENET, 2005).

Wu e Benet (2005) verificaram os fármacos constantes da Lista de Medicamentos Essenciais da OMS, classificados de acordo os critérios do SCB por Lindenberg e colaboradores em 2004, e observaram que tanto os fármacos da Classe I como os da Classe II são eliminados principalmente através do metabolismo, enquanto os fármacos das Classes III e IV são eliminados principalmente inalterados pela urina e bile. Com base nessa observação, é possível verificar a relação entre o SCB com as principais vias de eliminação e efeitos dos transportadores, de absorção ou efluxo, para cada uma das 4 classes de fármacos. O Quadro 12 apresenta as vias predominantes de eliminação de fármacos conforme o SCB, bem como os efeitos dos transportadores (MIDHA et al.; 2007).

Quadro 12 – Vias predominantes de eliminação para fármacos conforme o SCB e efeitos dos transportadores (MIDHA et al., 2007; WU; BENET, 2005).

Classe	Solubilidade	Permeabilidade	Via de Eliminação	Efeitos dos transportadores
I	Alta	Alta	Metabolismo	Mínimo
II	Baixa	Alta	Metabolismo	Transportadores de efluxo predominam
III	Alta	Baixa	Renal e/ou biliar; eliminação de fármaco inalterado	Transportadores de absorção predominam
IV	Baixa	Baixa	Renal e/ou biliar; eliminação de fármaco inalterado	Transportadores de absorção e efluxo podem ser importantes

Tem sido relatado um grande interesse no SCB e, em particular, no seu uso para assegurar a bioequivalência de medicamentos em países em desenvolvimento, onde normalmente não há uma infra-estrutura disponível para a realização destes testes. A principal dificuldade em classificar os fármacos na Classe I, onde seria possível submeter uma solicitação de bioisenção, é a determinação da permeabilidade (BENET et al., 2008).

A obtenção dos dados de permeabilidade tem sido onerosa mesmo para laboratórios com experiência em medidas de permeabilidade. A comunidade científica reconhece que é necessário estabelecer uma diretriz regulatória sobre os critérios e métodos de obtenção de dados de permeabilidade, para que a aplicação das bioisenções com base no SCB possa ter uma abrangência maior (BENET et al., 2008).

Em 2008 Benet e colaboradores propuseram uma recomendação às agências regulatórias para levar em consideração a extensão da metabolização ($\geq 90\%$ metabolização) para a classificação de fármacos de Classe I, os quais seriam passíveis de bioisenção (BENET et al., 2008).

Um potencial efeito negativo dessa proposta seria que fármacos da Classe III, ou seja, com absorção $< 90\%$, poderiam ser inapropriadamente classificados como sendo de Classe I e poderiam apresentar problemas na absorção (BENET et al., 2008).

Também conforme os critérios da OMS, os fármacos de Classe III que apresentam velocidade de dissolução muito rápida podem ter baixa probabilidade de demonstrar bioinequivalência e, portanto, poderiam ser considerados para uma bioisenção (BENET et al., 2008).

No entanto, vale lembrar que Wu e Benet (2005) alertaram para o fato que a bioisenção de fármacos da Classe III pode ser inapropriada devido ao efeito que a formulação possa exercer sobre os transportadores e, conseqüentemente, provocar alteração na biodisponibilidade (BENET et al., 2008).

Uma abordagem sistemática que vem sendo adotada pela “International Pharmaceutical Federation” (FIP) tem colaborado com diversas autoridades regulatórias para a tomada de decisão a respeito das bioisenções. A FIP tem publicado em seu website (WWW.fip.org) diversas monografias de fármacos que pertencem à 14ª Edição da Lista de Medicamentos Essenciais da OMS. Essas monografias correspondem essencialmente a informações de revisão de literatura, que contém maiores detalhes a respeito da solubilidade e permeabilidade, bem como uma avaliação de risco para minimizar os efeitos de uma decisão incorreta sobre bioisenção em termos de saúde pública e riscos para o paciente (WHO, 2006b).

Atualmente as monografias de bioisenção são publicadas no “*Journal of Pharmaceutical Sciences*” mas também estão disponíveis no website da FIP, conforme Quadro 13:

Quadro 13 – Monografias de bioisenção publicadas (FIP, 2009).

Fármaco	Classificação	Referência
Acetaminofem (paracetamol)	Classe III	Kalantzi et al., 2006
Acetazolamida	Classe IV	Granero et al., 2008
Aciclovir	Classe III	Arnal et al., 2008
Amitriptilina	Classe I ou II	Manzo et al., 2006
Atenolol	Classe III	Vogelpoel et al., 2004
Cimetidina	Classe III	Jantratid et al., 2006
Cloroquina (fosfato)	Classe I	Verbeeck et al., 2005
Diclofenaco potássico e sódico	Classe II	Chuasuwana et al., 2009
Etambutol	Classe III	Becker et al., 2008a
Ibuprofeno	Classe II	Potthast et al., 2005
Isoniazida	Classe I ou III	Becker et al., 2007
Metoclopramida	Classe I ou III	Stosick et al., 2008
Prednisolona	Classe I	Vogt et al., 2007a
Prednisona	Classe I	Vogt et al., 2007b
Pirazinamida	Classe III	Becker et al., 2008b
Propranolol	Classe I	Vogelpogel et al., 2004
Quinidina	Classe III	Grube et al., 2008
Ranitidina	Classe III	Korteljävi et al., 2005
Rifampicina	Classe III	Becker et al., 2008c
Verapamil	Classe II	Vogelpogel et al., 2004

Além das monografias já publicadas, é possível consultar no website da FIP uma tabela contendo os fármacos cujas monografias estão em fase de elaboração, como pode ser visto no Quadro 14:

Quadro 14 – Monografias de bioisemção em fase de elaboração (FIP, 2009)

Amlodipina	Amoxicilina	Diazepam
Ciprofloxacina	Dapsona	Furosemina
Doxiciclina	Enalapril	Lamivudina
Glibenclamina	Hidroclorotiazida	Morfina
Mefloquina	Metformina	Ritonavir
Nifedipina	Primaquina	

5.5

Situação na América Latina e Brasil

Na região da América Latina as Agências Regulatórias têm um grande desafio em assegurar que os fabricantes de medicamentos sigam os padrões internacionais de boas práticas de fabricação e qualidade dos produtos farmacêuticos, especialmente tendo em vista o aumento da falsificação de medicamentos. A garantia da qualidade dos medicamentos tem um papel de grande relevância no sucesso de políticas de medicamentos genéricos e similares, que são importantes componentes para o acesso aos medicamentos de baixo custo (HOMEDES; UGALDE, 2005).

As listas de medicamentos essenciais e as políticas de genéricos na região constituem estratégias para aumentar o acesso aos medicamentos pela população. Uma pesquisa realizada em 2003 com cerca de dez países latino-americanos foi responsável pela documentação dessas políticas nestes países (HOMEDES; UGALDE, 2005).

Um dos achados desta pesquisa foi que nos países consultados o termo “medicamento genérico” não é harmonizado e, em alguns países, está mais relacionado

com a questão do produto ter ou não uma marca que com o fato da demonstração da intercambialidade (HOMEDES; UGALDE, 2005).

Com exceção do Brasil, os demais países da América Latina possuem poucos genéricos que tenham demonstrado equivalência terapêutica com os produtos de referência, gerando, portanto, políticas que se referem mais à prescrição de medicamentos similares do que genéricos propriamente ditos (HOMEDES; UGALDE, 2005).

A pesquisa apontou também falta de harmonização no tipo de teste e requerimentos que os medicamentos devem apresentar para demonstração de eficácia e segurança e também não houve um consenso nos requisitos para aprovação de medicamentos genéricos (HOMEDES; UGALDE, 2005).

A conclusão desta pesquisa foi que a região da América Latina precisa harmonizar os requerimentos técnicos e regulatórios necessários para assegurar a qualidade dos medicamentos genéricos (HOMEDES; UGALDE, 2005).

No Brasil, a legislação em vigor para a isenção de estudos de bioequivalência é a RE-897, de 29/08/2003, que determina que os estudos de bioequivalência são dispensados para os seguintes tipos de medicamentos (ANVISA, 2003b):

1. medicamentos administrados por via parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutânea ou intratecal), como soluções aquosas que contêm o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis. Ex.: furosemida injetável, cisplatina.
2. soluções de uso oral que contêm o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência e que não contêm excipientes que afetem a motilidade gastrointestinal ou a absorção do fármaco. Ex.: paracetamol gotas, cloridrato de ambroxol xarope.
3. pós para reconstituição que resultem em solução que cumpra com os requisitos 1. Ex.: ceftriaxona sódica, cloridrato de doxorubicina.
4. gases.
5. soluções aquosas otológicas e oftálmicas que contêm o mesmo fármaco, nas mesmas concentrações em relação ao medicamento de referência e

excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis.
Ex.: timolol, cloridrato de betaxolol.

6. medicamentos de uso tópico, não destinados a efeito sistêmico, contendo o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis, destinados ao uso otológico e oftálmico, que se apresentem na forma de suspensão, devem ser apresentados os resultados de estudos farmacodinâmicos que fundamentem a equivalência terapêutica.
Ex.: dexametasona, tobramicina.
7. medicamentos inalatórios ou sprays nasais, administrados com ou sem dispositivo, apresentados sob forma de solução aquosa e contendo o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis.
Ex.: halotano, isoflurano.
8. medicamentos de uso oral cujos fármacos não sejam absorvidos no trato gastrointestinal.
Ex.: dimeticona, mebendazol.
9. medicamentos isentos de prescrição médica, que contenham os fármacos ácido acetilsalicílico, paracetamol, dipirona ou ibuprofeno, na forma farmacêutica sólida.
10. medicamentos de aplicação tópica, exceto os previstos no item 6 acima, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis.
Ex.: aciclovir creme, cetoconazol creme.

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 a 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 I, cuja classificação biofarmacêutica foi confirmada por Lindenberg, Kopp e Dressman (2004) e que também faziam parte da Relação de Medicamentos Essenciais (RENAME) brasileira. Essas informações foram então comparadas com aquelas existentes na Unidade de Avaliação de Estudos de Bioequivalência, da ANVISA, para uma análise qualitativa e quantitativa das conclusões dos estudos (Tabela 1) (BUENO, 2005).

Tabela 1 – Conclusões de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de formulações contendo fármacos Classe I do SCB realizados pela ANVISA para obtenção de registro de medicamentos genéricos

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 2 (BUENO, 2005).

Tabela 2 – Estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de formulações contendo fármacos Classe I 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 I do SCB, indica que no Brasil a aplicação do SCB para isenção de estudos de bioequivalência não deve ser utilizada até que informações técnicas e científicas justifiquem os casos apresentados na Tabela 2.

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 da bioisenção não ser baseada apenas nas características físico-químicas do fármaco como solubilidade e permeabilidade. As características farmacocinéticas e farmacodinâmicas devem ser consideradas, como sistemas de transporte através das membranas, sistemas de efluxo (glicoproteína-P, por exemplo), estabilidade no sistema gastrointestinal e índice terapêutico 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).

Polli e colaboradores (2008) avaliaram que o impacto da publicação pela FDA do guia de bioisenção em 2000 não tem sido muito significativo para área regulatória, em parte, pela insegurança das indústrias farmacêuticas com relação à dificuldade de realização de testes de permeabilidade e também pela falta de harmonização da legislação de bioisenção entre as principais agências regulatórias.

Tal fato corrobora para a não-aplicação do SCB para isenção de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência no Brasil. O país ainda está em processo de evolução quanto ao sistema de registro e controle de qualidade de matérias-primas, sejam elas substâncias ativas ou excipientes. Considerando a necessidade de aprimorar o controle de qualidade das matérias-primas como forma de garantir a

eficácia e segurança de medicamentos, a ANVISA vem apresentando desde 2005 algumas iniciativas para contribuir com essa evolução, como segue:

- ✓ RDC nº 249, de 13/09/2005 – Estabelece as Boas Práticas de Fabricação para produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos;
- ✓ RDC nº 250, de 13/09/2005 – Cria o Programa de Insumos Farmacêuticos Ativos;
- ✓ RDC nº 30, de 15/05/2008 – Estabelece o cadastramento dos insumos farmacêuticos ativos;
- ✓ Consulta Pública nº 30, de 23/07/2008 – Estabelece a necessidade de registro de insumos farmacêuticos ativos

Tais iniciativas irão demandar um maior desenvolvimento e investimento em pesquisa no setor produtivo. A utilização do SCB nas bioisenções poderá trazer economia de recursos no desenvolvimento de medicamentos, favorecendo o acesso aos mesmos. Mas para se chegar a isto será necessário um empenho muito grande por parte da agência regulatória, dos pesquisadores envolvidos nesta área e de investimentos de recursos por parte do governo.

6 - CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

As conclusões obtidas até o presente momento foram as seguintes:

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. Pesquisas recentes têm avaliado a possibilidade de substituição dos testes de bioequivalência *in vivo*, por testes de dissolução *in vitro*, com base no Sistema de Classificação Biofarmacêutica introduzido por Amidon e colaboradores em 1995. A diminuição da execução dos testes de bioequivalência pode ser uma alternativa viável e necessária para a redução dos custos dos medicamentos genéricos, aumentando, com isso, o acesso à saúde para a população.
3. Dentre as limitações da aplicação do SCB podemos destacar a influência da formulação sobre os parâmetros responsáveis pela classificação dos fármacos, como por exemplo, a influência dos excipientes na biodisponibilidade de fármacos.
4. Para a extensão da bioisenção com fármacos da Classe III, a comunidade científica considera que há a necessidade de maiores evidências científicas para prevenir potenciais problemas de eficácia e segurança. A experiência adquirida indica que seriam necessários estudos de dose e resposta do fármaco, na presença de alguns excipientes, com o objetivo de evitar riscos de bioinequivalência.
5. A obtenção dos dados de permeabilidade tem sido onerosa mesmo para laboratórios com experiência em medidas de permeabilidade. A comunidade científica reconhece que é necessário estabelecer uma diretriz regulatória sobre os critérios e métodos de obtenção de dados de permeabilidade, para que a aplicação das bioisenções com base no SCB possa ter uma abrangência maior.
6. A FDA foi a primeira agência regulatória a adotar o conceito de bioisenção e a elaborar um guia regulamentando a utilização do SCB para isenção de estudos

de bioequivalência, tanto para o registro de medicamentos novos, como para registro de genéricos.

7. Ainda há muitas limitações regulatórias que impedem que as indústrias solicitem as bioisenções de maneira rotineira, entre elas está a falta de harmonização entre as legislações dos Estados Unidos, Comunidade Européia e Japão. Outro obstáculo está na demora para obtenção de resposta para uma solicitação de bioisenção.
8. 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 a 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. Além disso, 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

Para uma melhor aplicabilidade do Sistema de Classificação Biofarmacêutica nas bioisenções ainda há muitas questões a serem debatidas:

- Continuidade do suporte científico para assegurar bioisenções para fármacos da Classe III (alta solubilidade e baixa permeabilidade);
- Suporte científico para as metodologias de determinação de permeabilidade, com o objetivo de determinar a permeabilidade dos fármacos e, com isso, estabelecer a sua Classificação Biofarmacêutica;
- Discutir a aplicação da Classificação Biofarmacêutica na fase de pesquisa e desenvolvimento de novas moléculas;

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABDON, H.M. **Dissolution, bioavailability & bioequivalence**. Easton: Mack Publishing, 1989. 554p.
2. ABRAHAMSSON, B., JOHANSSON, D., TORSTENSSON, A., WINGSTRAND, K. Evaluation of solubilizers in the drug release testing of hydrophilic matrix extended-release tablets of felodipine. **Pharmaceutical Research**, v. 11, n. 8, p. 1093-1097, 1994.
3. ABUZARUR-ALOUL, R., GJELLAN, K., SJOLUND, M., LOFQVIST, M., GRAFFNER, C. Critical dissolution tests of oral systems based on statistically designed experiments. I. Screening of critical fluids and *in vitro/in vivo* modelling of extended release coated spheres. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v. 23, n. 8, p. 749-760, 1997.
4. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. 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=16614&word=>. Acesso em: 15 dez. 2008.
5. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. 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: 15 dez. 2008.
6. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. VisaLegis. **Decreto n.79.094, de 5 de Janeiro de 1977**. Regulamenta a Lei nº 6360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros. Disponível em <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=16611&word>. Acesso em 15 dez. 2008.

7. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. 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: 15 dez. 2008.
8. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. VisaLegis. **Portaria n.17, de 03 de março de 1995**. Institui o Programa Nacional de Inspeção em Indústrias Farmacêuticas e Farmoquímicas – PNIFF – com o objetivo de executar inspeções para avaliar a qualidade do processo de produção de produtos farmacêuticos e farmoquímicos. Disponível em <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=5356&word>= . Acesso em 21 abr. 2009.
9. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. 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: 15 dez. 2008.
10. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. 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: 14 dez. 2008.
11. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. 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: 14 dez. 2008.
12. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. 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: 15 dez. 2008.

13. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. 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: 15 dez. 2008.
14. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. VisaLegis. **Resolução RDC n.41, de 28 de abril de 2000.** Determina que as entidades ou empresas que porventura pretendam cadastrar-se junto à ANVS/MS para se habilitarem à realização dos ensaios de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade e/ou bioequivalência deverão proceder ao preenchimento de formulário específico disponível, via Internet, no endereço eletrônico <http://anvs.saude.gov.br>, seção da Rede Brasileira de Laboratórios, item cadastramento. Disponível em <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=1237&word>= . Acesso em 18 jul. 2009.
15. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. VisaLegis. **Resolução RDC n.84, de 19 de março de 2002a.** Aprova o regulamento técnico para os medicamentos genéricos. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=1692>. Acesso em: 15 dez. 2008.
16. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. VisaLegis. **Resolução RE n.482, de 19 de março de 2002b.** Determina a publicação do "Guia para Estudos de Correlação In Vitro – In Vivo (CIVIV)". Disponível em <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/search.php>. Acesso em: 15 dez. 2008.
17. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. VisaLegis. **Resolução RDC n.135, de 29 de maio de 2003a.** Aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=7909>. Acesso em: 15 dez. 2008.
18. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. VisaLegis. **Resolução RE n.897, de 29 de maio de 2003b.** Determina a publicação do “Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência”. Disponível em <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=1775&word>= . Acesso em: 17 jul. 2009.

19. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. VisaLegis. **Resolução RDC n.103, de 08 de maio de 2003c.** 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.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=22115&word=>. Acesso em 18 jul. 2009.
20. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. VisaLegis. **Resolução RE n.397, de 12 de novembro de 2004.** Determina a publicação do "Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência". Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=20200&word=>. Acesso em: 15 dez. 2008.
21. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. VisaLegis. **Resolução RDC n.249, de 13 de setembro de 2005a.** Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de produtos intermediários e de insumos farmacêuticos ativos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas de Fabricação de Produtos Intermediários e Insumos Farmacêuticos Ativos, conforme Anexo I da presente resolução. Disponível em <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18892&word=insumos%20ativo> s. Acesso em 18 jul. 2009.
22. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. VisaLegis. **Resolução RDC n.250, de 13 de setembro de 2005b.** Cria o Programa de Insumos farmacêuticos ativos. Disponível em <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18762&word=insumos%20ativo> s. Acesso em 18 jul. 2009.
23. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. VisaLegis. **Resolução RE n.1170, de 19 de abril de 2006.** Determina a publicação do "Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos". Disponível em <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=21746&word=>. Acesso em: 17 jul. 2009.

24. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. VisaLegis. **Resolução RDC n.16, de 02 de março de 2007**. Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos, anexo I. Acompanha esse Regulamento o Anexo II, intitulado "Folha de rosto do processo de registro e pós-registro de medicamentos genéricos". Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=25960&word=gen%c3%a9ricos>. Acesso em 15 dez. 2008.
25. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. VisaLegis. **Resolução RDC n.30, de 15 de maio de 2008a**. Dispõe sobre a obrigatoriedade de todas as empresas estabelecidas no país, que exerçam as atividades de fabricar, importar, exportar, fracionar, armazenar, expedir e distribuir insumos farmacêuticos ativos, cadastrarem junto à ANVISA todos os insumos farmacêuticos ativos com os quais trabalham. Disponível em <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=31121&word=cadastro%20de%20insumos>. Acesso em 18 jul. 2009.
26. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. VisaLegis. **Consulta Pública n.30, de 23 de julho de 2008b**. Fica aberto, a partir da data de publicação desta Consulta Pública, o prazo de 60 (sessenta) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução que dispõe sobre o Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs), em anexo. Disponível em [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP\[23364-2-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP[23364-2-0].PDF). Acesso em 18 jul. 2009.
27. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bioequivalencia/historico.htm>. Acesso em 18 jul. 2009a.
28. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Relatório de Produtividade dos Centros de Bioequivalência 2002 – 2007 (Consolidado do ano de 2007). Disponível em http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bioequivalencia/estatisticas/relatorio_2002_2007_consolidado.pdf. Acesso em 18 jul. 2009b.
29. ALT, A.; POTTHAST, H.; MOESSINGER, J.; SICKMÜLLER, B.; OESER, H. Biopharmaceutical characterization of sotalol-containing oral immediate release drug products. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.58, p.145 – 150, 2004.

30. AMMAR, H.O.; EL-NAHHAS, S.A.; EMARA, L.H.; GROHAB, M.M.; SALAMA, H.A. Discrepancy among dissolution rates of comercial tablets as a function of the dissolution method. Part 7: Aspirin. **Pharmazie**, v. 52, n.2, p. 145-149, 1997.

31. AMIDON, G.L.; BERMEJO, M. **Modern biopharmaceutics**. Versão 6.03. Ann Arbor: TSRL, 2003. 1 CD-ROOM.

32. AMIDON, G.L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V.P.; CRISON, J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v.12, n.3, p.413-420, 1995.

33. ARANCIBIA, A.; PEZOA, R., eds. **Biodisponibilidade de medicamentos**. Santiago: Universidad de Chile, Facultad de Ciências Químicas y Farmacêuticas, 1992. 309p.

34. ARNAL, J.; GONZALEZ-ALVAREZ, I.; BERMEJO, M.; AMIDON, G.L.; JUNGINGER, H.E.; KOPP, S.; MIDHA, K.K.; SHAH, V.P.; STAVCHANSKY, S.; BARENDIS, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: acetazolamide. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.97, n.9, p.3691-3699, 2008.

35. ARTURSSON, P.; PALM, K.; LUTHMANN, L. Caco-2 monolayers in experimental and theoretical predictions of drug transport. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.46, p.27–43, 2001.

36. ARZAMI, S.; ROA, W.; LÖBENBERG, R. Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. **International Journal of Pharmaceutics**, v.328, p.12–21, 2007.

37. ASHFORD, M. Introdução à biofarmácia. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005a. cap.15, p.225–228.

38. ASHFORD, M. O trato gastrointestinal – fisiologia e absorção de fármacos. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005b. cap.16, p.229-244.

39. ASHFORD, M. Biodisponibilidade – fatores físico-químicos e relacionados à forma farmacêutica. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005c. cap.17, p.245-263.
40. ASHFORD, M. Avaliação de propriedades biofarmacêuticas. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005d. cap.18, p.264-284.
41. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS: PRÓ-GENÉRICOS. **Informações de Mercado**. São Paulo: Pró-Genéricos. Disponível em: <http://www.progenericos.org.br/infomercado.shtml>. Acesso em: 08 jul. 2009.
42. AVDEEF, A. Physicochemical Profiling (Solubility, Permeability and Charge State). **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v.1, n.4, p.277–351, 2001.
43. BALIMANE, P.V.; CHONG, S.; MORRISON, R.A. Current methodologies used for evaluation of intestinal permeability and absorption. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v.44, p.301–212, 2000.
44. BECKER, C.; DRESSMAN, J.; AMIDON, G.L.; JUNGINGER, H.E.; KOPP, S.; MIDHA, K.K.; SHAH, V.P.; STAVCHANSKY, S.; BARENDs, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: isoniazid . **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.96, n.3, p.522-531, 2007.
45. BECKER, C.; DRESSMAN, J.; AMIDON, G.L.; JUNGINGER, H.E.; KOPP, S.; MIDHA, K.K.; SHAH, V.P.; STAVCHANSKY, S.; BARENDs, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: ethambutol dihydrochloride. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.97, n.4, p.1350-1360, 2008a.
46. BECKER, C.; DRESSMAN, J.; AMIDON, G.L.; JUNGINGER, H.E.; KOPP, S.; MIDHA, K.K.; SHAH, V.P.; STAVCHANSKY, S.; BARENDs, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: pyrazinamide. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.97, n.9, p.3709-3720, 2008b.

47. BECKER, C.; DRESSMAN, J.; JUNGINGER, H.E.; KOPP, S.; MIDHA, K.K.; SHAH, V.P.; STAVCHANSKY, S.; BARENDT, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: rifampicine. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. Disponível em www.interscience.wiley.com DOI 10.1002/jps.21624, 2008c.
48. BENET, L.; IZUMI, T.; ZHANG, Y.; SILVERMAN, J.A.; WACHER, V.J. Intestinal MDR transport proteins and P-450 enzymes as barriers to oral drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v.62, p.25–31, 1999.
49. BENET, L.; AMIDON, G.L.; BARENDT, D.; LENNERNÄS, H.; POLLI, J.; SHAH, V.; STAVCHANSKY, S.; YU, L. The use of BDDCS in classifying the permeability of marketed drugs. **Pharmaceutical Research**, v.52, p.483 – 488, 2008.
50. BLUME, H.; SCHUG, B. The Biopharmaceutic classification System (BCS): Class III drugs – better candidates for BA / BE waiver? **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.9, p.117-121, 1999.
51. BORCHERS, A.T.; HAGIE, F.; KEEN, C.L.; GERSHWIN, M.E. The History and contemporary challenges of the US Food and Drug Administration. **Clinical Therapeutics**, v.29, n.1., p.1–16, 2007.
52. BRASIL. Constituição. **Constituição da República Federativa do Brasil**: de 5 de outubro de 1988. São Paulo: Atlas, 1988. 200p.
53. BRASIL. Resolução RDC n.10, de 02 de janeiro de 2001. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. **Diário Oficial da União**, Brasília, n.6-E, 9 jan. 2001. Seção I, p.18.
54. BUENO, M.M. **Implantação, evolução, aspectos técnicos e perspectivas da regulamentação técnica de biodisponibilidade relativa e bioequivalência de medicamentos genéricos e similares no Brasil**. São Paulo, 2005. 193p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.
55. BURTON, P.S.; GOODWIN, J.T.; VIDMAR, T.J.; AMORE, B.M. Predicting drug absorption: how nature made it a difficult problem. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.303, n.3, p.889–895, 2002.

56. CAO, X.; GIBBS, S.T.; FANG, L.; MILLER, H.A.; LANDOWSKI, C.P.; SHIN, H.-C.; LENNERNAS, H.; ZHONG, Y.; AMIDON, G.L.; YU, L.X.; SUN, D. Why is challenging to predict intestinal drug absorption and oral bioavailability in human using rat model. **Pharmaceutical Research**, v.23, n.8, p.1675–1686, 2006.
57. CHARMAN, W.N.; PORTER, C.J.H.; MITHANI, S.; DRESSMAN, J. Physicochemical and physiological mechanisms for the effects of food on drug absorption: the role of lipids and pH. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.86, n.3, p.269–282, 1997.
58. CHEN, M.L.; STRAUGHN, A.B.; SADRIEH, N.; MEYER, M.; FAUSTINO, P.J.; CIAVARELLA, A.B.; MEIBOHM, B.; YATES, C.R.; HUSSAIN, A.S. A modern view of excipient effects on bioequivalence: case study Sorbitol. **Pharmaceutical Research**, v.24, n.1, 73–80, 2007.
59. CHUASUWAN, B.; BINJESOH, V.; POLLI, J.E.; ZHANG, H.; AMIDON, G.L.; JUNGINGER, H.E.; MIDHA, K.K.; SHAH, V.P.; STAVCHANSKY, S.; DRESSMAN, J.; BARENDT, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: diclofenac sodium and diclofenac potassium. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.98, n.4, p.1206-1219, 2009.
60. CID, E.C. **Cinética de dissolução de medicamentos**. Washington: Organização de los Estados Americanos, 1981. 102 p.
61. COOK, J.; ADDICKS, W.; WU, Y. Application of the biopharmaceutical classification system in clinical drug development: an industrial view. **AAPS Journal**, v.10, n.2, p.306 – 310, 2008.
62. CUSTODIO, J.; WU, C.Y.; BENET, L. Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.60, p.717–733, 2008.
63. DANTZIG, A.H. Oral absorption β -lactams by intestinal peptide transport proteins. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 23, p. 63-76, 1997
64. DIAS, C.R.C. **Medicamentos genéricos no Brasil de 1999 a 2002**: análise da legislação, aspectos conjunturais e políticos. São Paulo, 2003. 101p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo.

65. DIAS, C.R.C.; ROMANO-LIEBER, N.S. Processo da implantação da política de medicamentos genéricos no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v.28, n.8, p.1661–1669, 2006.
66. DOKOUMETZIDIS, A.; MACHERAS, P. A century of dissolution research: from Noyes and Whitney to the Biopharmaceutic Classification System. **International Journal of Pharmaceutics**, v.321, p.1-11, 2006.
67. DOKOUMETZIDIS, A.; VALSAMI, G.; MACHERAS, P. Modelling and simulation in drug absorption process. **Xenobiotica**, v.37, p.1052–1065, 2007.
68. DRESSMAN, J.B.; AMIDON, G.L.; REPPAS, C.; SHAH, V.P. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. **Pharmaceutical Research**, v.15, p.11-22, 1998.
69. ELIOPOULOS, H.; GIRANDA, V.; CARR, R.; TIEHEN, R.; LEAHY, T.; GORDON, G. Phase O Trials: an industry perspective. **Clinical Cancer Research**, v.14, n.12, p.3683–3688, 2008.
70. EMEA. European Agency for Evaluation of Medicinal Products, Committee for Proprietary Medicinal Products. **Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence**. 2001. Disponível em <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enfin.pdf>. Acesso em: 04 maio 2009.
71. EMEA. European Agency for Evaluation of Medicinal Products, Committee for Proprietary Medicinal Products. **Draft guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98REV01)**. 2008. Disponível em <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enrev1.pdf>. Acesso em: 04 maio 2009.
72. FERRAZ, H.G. Fatores determinantes da dissolução de formas farmacêuticas sólidas. Parte I: formulação e tecnologia de fabricação. **Infarma**, Brasília, v. 3, p. 17-19, 1994.

73. GHAZAL, H.S.; DYAS, A.M.; FORD, J.L.; HUTCHEON, G.A. *In vitro* evaluation of the dissolution behavior of itraconazole in bio-relevant media. **International Journal of Pharmaceutics**, v.366, p.117-123, 2009.
74. GIBALDI, M. **Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics**. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991. 406p.
75. GRANERO, G.E.; LONGHI, M.R.; BECKER, C.; JUNGINGER, H.E.; KOPP, S.; MIDHA, K.K.; SHAH, V.P.; STAVCHANSKY, S.; BARENDs, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: acetazolamide. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.97, n.9, p.3691-3699, 2008.
76. GRUBE, S.; LANGGUTH, P.; JUNGINGER H.E.; KOPP, S.; MIDHA, K.K.; SHAH, V.P.; STAVCHANSKY, S.; DRESSMAN, J.; BARENDs, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: quinidine sulfate. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, disponível em www.interscience.wiley.com DOI 10.1002/jps.20606, 2008.
77. GUPTA, E.; BARENDs, D.M.; YAMASHITA, E.; LENTZ, K.A.; HARMSZE, A.M.; SHAH, V.P.; DRESSMAN, J.B.; LIPPER, R.A. Review of global regulations concerning biowaivers for immediate release solid oral dosage forms. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.29, n.3/4, p.315–324, 2006.
78. HO, R.H.; KIM, R.B. Transporters and drug therapy: implications for drug disposition and disease. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v.78, n.3, p.260–277, 2005.
79. 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.
80. HOMEDES, N.; UGALDE, A. Multisource drug policies in Latin America: survey of 10 countries. **Bulletin of the World Health Organization**, v.83, n.1, p.64–70, 2005.
81. HÖRTER, D.; DRESSMAN, J.B. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.46, p.75–87, 2001.

82. INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL FEDERATION (FIP). Disponível em http://www.fip.org/www/index.php?page=ps_sig_bcs. Acesso em 18 jul. 2009.
83. JACKSON, A.J., ed. **Generics and bioequivalence**. Boca Raton: CRC Press, 1994. p.49-100.
84. JANTRATID, E.; PRAKONGPAN, S.; DRESSMAN, J.; AMIDON, G.L.; JUNGINGER, H.E.; MIDHA, K.K.; BARENDs, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: cimetidine. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.95, n.8, p.974-984, 2006.
85. JUNG, S.J.; CHOI, S.O.; UM, S.Y.; KIM, J.I.; CHOO, H.; CHOI, S.Y.; CHUNG, S.Y. Prediction of permeability of drugs through study on quantitative structure-permeability relationship. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.41, p.469–475, 2006.
86. KALANTZI, L.; REPPAS, C.; DRESMANN, J.; AMIDON, G.L.; JUNGINGER, H.E.; MIDHA, K.K.; SHAH, V.P.; STAVCHANSKY, S.; BARENDs, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: acetaminophen (paracetamol). **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.95, n.1, p.4-14, 2006.
87. KALÁSZ, H.; ANTAL, I. Drug excipients. **Current Medicinal Chemistry**, v.13, n.21, p.2535–2563, 2006.
88. KARALIS, V.; MACHERAS, P.; PEER, A.; SHAH, V. Bioavailability and bioequivalence: focus on physiological factors and variability. **Pharmaceutical Research**, v.25, n.8, p.1956–1962, 2008.
89. KASIM, N.A.; WHITEHOUSE, M.; RAMACHANDRAN, C.; BERMEJO, M.; LENNERNAS, H.; HUSSAIN, A.; JUNGINGER, H.; STAVCHANSKY, S.; MIDHA, K.K.; SHAH, V.P.; AMIDON, G.L. Molecular properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification. **Molecular Pharmaceutics**, v.1, p.85-96, 2003.

- 90.KATORI, N.; AOYAGI, N.; TERAQ, T. Estimation of agitation intensity in the GI Tract in humans and dogs based on *in vitro/in vivo* correlation. **Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.**, v. 22, p. 237-243, 1995.
- 91.KERNS, E.H.; DI, L.; PETUSKY, S.; FARRIS, M.; LEY, R., JUPP, P. Combined application of parallel artificial membrane permeability assay and Caco-2 permeability assays in drug discovery. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.93, n.6, p.1144–1453, 2004.
- 92.KOLA, I.; LANDIS, J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? **Nature Reviews Drug Discovery**, v.3, p.711–715, 2004.
- 93.KORTERJÄVI, H.; YLIPERTTULA, M.; DRESSMAN, J.; JUNGINGER, H.E.; MIDHA, K.K.; SHAH, V.P.; BARENDs, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: ranitidine hydrochloride. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.94, n.8, p.1617-1625, 2005.
- 94.KORTERJÄVI, H.; URTTI, M.; YLIPERTTULA, M. Pharmacokinetic simulation of biowaiver criteria: the effects of gastric emptying, dissolution, absorption and elimination rates. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.30, p.155–166, 2007.
- 95.KOVACEVIC, I.; PAROJCIC, J.; HOMSEK, I.; TUBIC-GROZDANIS, M.; LANGGUTH, P. Justification of biowaiver for carbamazepine, a low soluble high permeable compound, in solid dosage forms based on IVIVC and gastrointestinal simulation. **Molecular Pharmaceutics**, v.6, n. 1, p.40-47, 2009.
- 96.KU, M.S. Use of Biopharmaceutical Classification System in early drug development. **AAPS Journal**, v.10, n.1, p.208–212, 2008.
- 97.LENNERNÄS, H. Human intestinal permeability. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v.87, n.4, p.403–410, 1997.
- 98.LENNERNÄS, H. Intestinal permeability and its relevance for absorption and elimination. **Xenobiotica**, v.37, p.1015-1061, 2007.
- 99.LENNERNÄS, H.; ABRAHAMSSON, B. The use of biopharmaceutic classification of drugs in drug discovery and development: current status and future extension. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.57, n.3, p.273-285, 2005.

100. 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. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.58, p.265-278, 2004.
101. LIPKA, E.; AMIDON, G.L. Setting bioequivalence requirements for drug development based on preclinical data: optimizing oral drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v.62, p.41-49, 1999.
102. LIPINSKI, C.A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B.W.; FEENEY, P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.23, n.1, p.3–25, 1997.
103. LOBENBERG, R.; AMIDON, G.L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.50, n.1, p.3-12, 2000.
104. LU, W., SUN, Y.C., ZHAO, G.L., ZHANG, L., MA, Z.Y., NAGAI, T. Development of a dissolution model for slightly soluble drugs. **S.T.P. Pharma Sci.**, v. 5, n. 2, p. 171-175, 1995.
105. MANZO, R.H.; OLIVEIRA, M.E.; AMIDON, G.L.; SHAH, V.P.; DRESSMAN, J.; BARENDs, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: amyltriptyline hydrochloride . **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.95, n.5, p.966-973 ,2006.
106. MARTINEZ, M.N.; AMIDON, G.L. A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals. **Journal of Clinical Pharmacology**, v.42, p.620-643, 2002.

107. McCONELL, E.L.; FADDA, H.M.; BASIT, A.W. Gut instincts: explorations in intestinal physiology and drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v.364, n.2, p.213–226, 2008.
108. MIDHA, K.K.; SHAH, V.P.; SINGH, G.J.; PATNAIK, R. Conference report: bio-international 2005. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.96, n.4, p.747–754, 2007.
109. MURTHY, K.S.; GHEBRE-SELLASSIE, I. Current perspectives on the dissolution stability of solid oral dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.82, n.2, p.113-116, 1993.
110. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Introdução. In: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Seminário internacional perspectivas para o fortalecimento dos mercados de medicamentos similares e genéricos em países em desenvolvimento: relatório final**. Brasília: ANVISA, OPAS, 2005. p.11–25. (Série Medicamentos e outros insumos essenciais para a saúde).
111. PANCHAGNULA, R.; THOMAS, N.S. Biopharmaceutics and pharmacokinetics in drug research. **International Journal of Pharmaceutics**, v.201, p.131-150, 2000.
112. PELKONEN, O.; BOOBIS, A.R.; REMY, U.G. *In vitro* prediction of gastrointestinal absorption and bioavailability: an experts' meeting report. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v.57, p.621-627, 2001.
113. POTTHAST, H.; DRESSMAN, J.; JUNGINGER, H.E.; MIDHA, K.K.; OESER, H.; SHAH, V.P.; VOGELPOEL, H.; BARENDs, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: ibuprofen. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.94, n.10, p.2121-2131, 2005.
114. PRENTIS, R.A.; LIS, Y.; WALKER, S.R. Pharmaceutical innovation by the seven UK-owned pharmaceutical companies (1964–1985). **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.25, p.387–396, 1988.
115. PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R. **Tecnologia farmacêutica**. 5.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995. v.5, p.111-113.

116. POLLI, J.E.; 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. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.93, n.6, p.1375-1381, 2004.

117. POLLI, J.E.; ABRAHAMSSON, B.S.I.; YU, L.X.; AMIDON, G.L.; BALDONI, J.M.; COOK, J.A.; FACKLER, P.; HARTAUER, K.; JOHNSTON, G.; KRILL, S.L.; LIPPER, R.A.; MALICK, W.A.; SHAH, V.P.; SUN, D.; WINKLE, H.N.; WU, Y.; ZHANG, H. Summary workshop report: Bioequivalence, biopharmaceutics classification system, and beyond. **AAPS Journal**, v.10, n.2, p. 373 – 379, 2008.

118. POLLI, J.E. *In vitro* studies are sometimes better than conventional human pharmacokinetic *in vivo* studies in assessing bioequivalence of immediate-release solid oral dosage forms. **AAPS Journal**, v.10, n.2, p.289-299, 2008.

119. QUENTAL, C.; SALES FILHO, S. Ensaios clínicos: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v.9, n.4, p.408-424, 2006.

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). **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.56, n.3, p.397–414, 2004.

121. REGE, B., YU, L.X.; HUSSAIN, A.S.; POLLI, J. Effect of common excipients on Caco-2 transport of low-permeability drugs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.90, p.1776–1786, 2001.

122. REY, L. **Planejar e redigir trabalhos científicos**. 2ª ed. São Paulo: Edgard Blücher, Ltda.,1993. 318p.

123. RINAKI, E.; DOKOUMETZIDIS, A.; VALSAMI, G.; MACHERAS, P. Identification of biowaivers among Class II drugs: theoretical justification and practice examples. **Pharmacological Research**, v.21, n.9, p.1567–1572, 2004.

124. ROZENFELD, S. **Fundamentos da vigilância sanitária**. São Paulo: FIOCRUZ, 2000. 299p.
125. SERRA, C.H.R.; STORPIRTIS, S. Cinética da dissolução de formas farmacêuticas contendo nimodipina: Efeito do lauril sulfato de sódio. **Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo**, v. 33, supl. 2, p. 18, 1997.
126. SHARGEL, L.; YU, A.B.C.; PONG, S.W. **Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics**. 5.ed. New York. Appleton & Lange Reviews, MacGraw-Hill, 2005. 892p.
127. SHINGAL, D.; CURATOLO, W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.56, p.335–347, 2004.
128. SOUZA, J.; FREITAS, Z.M.; STORPIRTIS, S. Modelos *in vitro* para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.43, n.4, p.515–527, 2007.
129. STAVCHANSKY, S. Scientific perspectives on extending the provision for waivers of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for drug products containing high solubility – low permeability drugs (BCS – Class 3). **AAPS Journal**, v.10, n.2, p. 300 – 305, 2008.
130. STEPPE, M. **Avaliação da biodisponibilidade e bioequivalência de suspensões extemporâneas de amoxicilina**. Porto Alegre, 1996. 183p. [Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul].
131. STEPHENS, R.H.; HUGHES, J.T.; HUMPHREY, M.; WARHUST, G. Region-dependent modulation of intestinal permeability by drug efflux transporters: *in vitro* studies in *mdr1a* (-/-) mouse intestine. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.303, n.3, p.1095–1101, 2002.

132. 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. **Revista Brasileira de Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo**, v.35, n.1, jan/jun, p.1-16, 1999.
133. STORPIRTIS, S. **Biofarmacotécnica**: fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambiabilidade de medicamentos genéricos. São Paulo, 1999. 78p. [Apostila].
134. STORPIRTIS, S.; BUENO, M.M. A vigilância sanitária e a política nacional de medicamentos no Brasil: medicamentos genéricos, similares e novos. In: STORPIRTIS, S.; MORI, A.L.P.M.; YOCHIY, A.; RIBEIRO, E.; PORTA, V. **Farmácia clínica e atenção farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. cap.3, p.25–36. (Ciências farmacêuticas).
135. STORPIRTIS, S.; CONSIGLIERI, V.O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. **Revista de Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo**, v.31, n.2, p.63-70, 1995.
136. STOSIK, A.G.; JUNGINGER, H.E.; KOPP, S.; MIDHA, K.K.; SHAH, V.P.; STAVCHANSKY, S.; BARENDT, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: metoclopramide hydrochloride. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.97, n.9, p.3700-3708, 2008.
137. TAUB, M.E.; KRISTENSEN, L.; FROKJAER, S. Optimized conditions for MDCK permeability and turbidimetric solubility studies using compounds representative of BCS classes I – IV. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.15, p.331–340, 2002.
138. TAKAGI, T.; RAMACHANDRAN, C.; BERMEJO, M.; YAMASHITA, S.; YU, L.X.; AMIDON, G.L. A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drugs products in the United States, Great Britain, Spain and Japan. **Molecular Pharmaceutics**, v.3, n.6, p.631-643, 2006.
139. TAKANO, M.; YUMOTO, R.; MURAKAMI, T. Expression and function of efflux drug transporters in the intestine. **Pharmacology & Therapeutics**, v.109, p.137–161, 2006.

140. TEIXEIRA, F. **Tudo o que você queria saber sobre patentes, mas tinha vergonha de perguntar**. Rio de Janeiro: Clever, 1997. p.134.
141. TUBIC-GROZDANIS, M.; BOLGER, M.; LANGGUTH, P. Application of gastrointestinal simulation for extensions for biowaivers of highly permeable compounds. **AAPS Journal**, v. 10, n.1, p. 213 – 226, 2008.
142. UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. **Guidance for industry: immediate release solid oral dosage forms scale-up and postapproval changes: chemistry, manufacturing and controls**. Rockville: FDA, 1995.13p.
143. 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.
144. 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.
145. UPPOOR, V.R.S. Regulatory perspectives on *in vitro* (dissolution) *in vivo* (bioavailability) correlations. **Journal of Controlled Release**, v.72, p.127–132, 2001.
146. VARMA, M.V.S.; KHANDAVILLI, S.; ASHOKRAJ, Y.; JAIN, A.; DHANIKULA, A.; SOOD, A.; THOMAS, N.S.; PILLAI, O.; SHARMA, P.; GANDHI, R.; AGRAWAL, S.; NAIR, V.; PANCHAGNULA, R. Biopharmaceutic classification system: a scientific framework for pharmacokinetic optimization in drug research. **Current Drug Metabolism**, v.5, n.5, p.375–388, 2004.
147. VERBEECK, R.K.; JUNGINGER, H.E.; MIDHA, K.K.; SHAH, V.P.; BARENDT, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system (BCS) literature data: chloroquine phosphate, chloroquine sulfate and chloroquine hydrochloride. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.94, n.7, p.1389-1395, 2005.

148. VOGELPOEL, H.; WELINK, J.; AMIDON, G.L.; JUNGINGER, H.E.; MIDHA, K.K.; MÖLLER, H.; OLLING, M.; SHAH, V.P.; BARENDs, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system (BCS) literature data: verapamil hydrochloride, propranolol hydrochloride and atenolol. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.93, n.8, p.1945-1956, 2004.
149. VOGT, M.; DERENDORF, H.; KRÄMER, J.; JUNGINGER, H.E.; ; MIDHA, K.K.; SHAH, V.P.; STAVCHANSKY, S.; DRESSMAN, J.; BARENDs, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: prednisolone. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.96, n.1, p.27-37, 2007a.
150. VOGT, M.; DERENDORF, H.; KRÄMER, J.; JUNGINGER, H.E.; ; MIDHA, K.K.; SHAH, V.P.; STAVCHANSKY, S.; DRESSMAN, J.; BARENDs, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: prednisone. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.96, n.6, p.1480-1489, 2007b.
151. WAGNER, J.G. History of pharmacokinetics. **Pharmacology & Therapeutics**, v.12, p.537–562, 1981.
152. WATERBEEMD, H. The fundamental variables of the biopharmaceutics classification system (BCS): a commentary. **European Journal of Pharmaceutical Sciences** v.7, p.1-3, 1998.
153. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Multisource (generic) pharmaceutical products**: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Geneva: WHO, 2006a. p.347-390, annex 7. (WHO Technical Report Series, n.937). Disponível em http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf . Acesso em 18 jul. 2009..
154. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Proposal to waive *in vivo* bioequivalence requirements for the WHO model list of Essential Medicines Immediate release, solid oral dosage forms. Geneva: WHO, 2006b. 478p., annex 8. (WHO Technical Report Series, n.937). Disponível em http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf . Acesso em: 18 jul. 2009.
155. WU, C.Y.; BENET, L.Z. Predicting Drug Disposition via application of BCS: Transport / Absorption / Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutical Drug Disposition Classification System. **Pharmaceutical Research**, v. 22, n.1, p.11 – 23, 2005.

156. YALKOWSKY, S.H.; JOHNSON, J.L.; SANGHVI, T.; MACHATHA, S.G. A “rule of unity” for human intestinal absorption. **Pharmaceutical Research**, v.23, p.2475–2481, 2006.
157. YAMASHITA, S.; TACHIKI, H. Analysis of risk factors in human bioequivalence study that incur bioinequivalence of oral drug products. **Molecular Pharmaceutics**, v.6, n.1, p.48-59, 2009.
158. YAZDANIAN, M., BRIGGS, K., JANKOVSKY, C., HAWI, A. The “High solubility” definition of the current FDA Guidance on Biopharmaceutical Classification System may be too strict for acidic drugs. **Pharmaceutical Research**, v.21, p.293-299, 2004.
159. 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. **Pharmaceutical Research**, v.19, n.7, p.921-925, 2002.