

Valéria Sant'Anna Dantas Esteves¹

Laís Bastos da Fonseca²

Kátia Christina Leandro¹

REQUISITOS DE BIOISENÇÃO COM BASE NO SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA NO BRASIL E NO MUNDO^{1,2}

*Biowaiver requirements based on the Biopharmaceutical
Classification System in Brazil and worldwide*

¹ O presente artigo teve como base a tese: ESTEVES, Valéria Sant'Anna Dantas. *Bioisenção com base no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) no cenário regulatório brasileiro e mundial: uma análise a partir do estudo da Dipirona sódica comprimido simples de 500 mg*. 2019. Tese (Doutorado) – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro-RJ, 2019.

² Financiamento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior <<http://dx.doi.org/10.13039/501100002322>>. Código de financiamento: 001.

¹Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde. Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

²Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

Correspondência: Valéria Sant'Anna Dantas Esteves. *E-mail*: valeria.esteves@fiocruz.br.

Recebido em: 22/01/2020. Revisado: 13/08/2020. Aprovado: 13/10/2020.

RESUMO

O acesso a medicamentos pode ser facilitado por programas globais de desenvolvimento farmacêutico, mas há necessidade de que as agências regulatórias e as indústrias farmacêuticas e químicas interajam e haja um consenso quanto às exigências para o registro de medicamentos. Este artigo examinou a legislação específica sobre bioisenção com base no Sistema de Classificação Biofarmacêutica, comparando os cenários do Brasil e do mundo. A partir dessa análise, identificou os entraves à aplicação dos critérios internacionais na realidade regulatória nacional, identificando algumas fragilidades da legislação, como no caso de pró-fármacos. Analisaram-se os critérios de cinco organismos regulatórios (Agência Europeia de Medicamentos, *Food and Drug Administration*, *Health Canada*, Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano e Organização Mundial da Saúde) frente aos requisitos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, pontuando as diferenças e o que já se encontra pacificado no tocante à classe do Sistema de Classificação Biofarmacêutica aceita, à comparabilidade entre formulação teste e de referência, solubilidade, permeabilidade intestinal e perfil de dissolução *in vitro*. Concluiu-se que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária deve internalizar os preceitos e critérios da bioisenção com base no Sistema de Classificação Biofarmacêutica por meio de um novo marco regulatório. Além disso, para que esse marco regulatório seja bem-sucedido e produza resultados palpáveis, em especial na área de saúde pública e vigilância sanitária, a agência brasileira deve estar aberta ao diálogo com o setor regulado e às inovações e orientações da academia, sem desviar o foco de sua missão institucional.

Palavras-Chave

Bioisenção; Dipirona; Equivalência Farmacêutica; Sistema de Classificação Biofarmacêutica; Vigilância Sanitária.

ABSTRACT

Access to medicines can be facilitated by global pharmaceutical development programs, but there is a need for regulatory agencies and the pharminochemical and pharmaceutical industries to interact and to have a consensus on the requirements for drug registration. This article examined the specific legislation concerning to biowaiver based on the Biopharmaceutical Classification System, comparing the scenario in Brazil and worldwide. Based on this analysis, it identified the obstacles to the application of international criteria in the national regulatory reality, identifying some weaknesses of the legislation, as in the case of prodrugs. The criteria of five regulatory bodies (European Medicines Agency, Food and Drug Administration, Health Canada, International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use and World Health Organization) were analyzed in relation to the requirements of the Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa), pointing out the differences and what has already been settled regarding the accepted class of the Biopharmaceutical Classification System, the comparability between test and reference formulations, solubility, intestinal permeability and in vitro dissolution profile. It was concluded that Anvisa should internalize the percepts and criteria of the biowaiver based on Biopharmaceutical Classification System, through a new regulatory framework. Moreover, for this regulatory framework to be successful and produce tangible results, especially in the area of public health and health surveillance, Anvisa must be open to dialogue with the regulated sector and to innovations and guidance from academia, without losing focus of its institutional mission.

Keywords

Biowaiver; Dipyrone; Pharmaceutical Equivalence; Biopharmaceutical Classification System; Health Surveillance.

Introdução

Em um mundo ideal, o acesso a medicamentos pode ser facilitado por programas globais de desenvolvimento farmacêutico, mas, para tanto, é necessário que as agências regulatórias e as indústrias farmoquímicas e farmacêuticas ao redor do mundo interajam e que haja um consenso quanto às exigências para registrar e comercializar medicamentos inovadores e genéricos¹. Contudo, uma estratégia regulatória consoante as necessidades das agências, com as peculiaridades de cada país, é o principal desafio para as indústrias que visam o mercado global.

Ao longo dos últimos 40 anos no Brasil, o governo federal tem buscado incentivar o desenvolvimento da indústria nacional, especialmente a de fármacos e medicamentos, com políticas de incentivo que buscam, dentre outras metas, a mudança do patamar competitivo a partir da melhoria da capacidade inovadora das empresas.

A Portaria do Ministério da Saúde n. 3.916/1998², que aprova a Política Nacional de Medicamentos (PNM), determina que os gestores do Sistema Único de Saúde (SUS) devem assegurar o acesso da população a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade ao menor custo possível e que, para tanto, suas ações devem ser balizadas por algumas diretrizes, como: (i) regulamentação sanitária de medicamentos; (ii) desenvolvimento científico e tecnológico, com foco na área de tecnologia farmacêutica; (iii) promoção da produção de medicamentos, em especial pelos laboratórios farmacêuticos oficiais; e (iv) garantia da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, respaldada por ações desenvolvidas pelos laboratórios oficiais de controle de qualidade.

Paralelamente, houve flexibilização da submissão de informações relacionadas ao controle de qualidade de insumos e medicamentos, a estudos de equivalência farmacêutica (EF) e biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BR/BE) e às boas práticas de fabricação e controle (BPF). Isso exige a utilização de métodos, procedimentos e ferramentas mais consistentes e confiáveis para respaldar técnica e cientificamente os dados apresentados nos dossiês de registro e pós-registro de medicamentos.

Em 2011, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou uma revisão do “Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência”, aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC)

¹HANDOO, Shweta *et al.* A comprehensive study on regulatory requirements for development and filing of generic drugs globally. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, v. 2, n. 3, p. 99-105, 2012. Disponível em: http://www.jpionline.org/temp/PharmInvestigations2399-3265395_090413.pdf. Acesso em: 24 nov. 2018.

²MINISTÉRIO DA SAÚDE – MS. *Portaria n. 3.916, de 30 de outubro de 1998.* Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html. Acesso em: 24 ago. 2013.

n. 37/2011³. Com essa publicação, introduziu oficialmente a bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) no arcabouço jurídico sanitário brasileiro, no intuito de dar agilidade ao processo de registro de medicamentos destinados aos programas assistenciais do Ministério da Saúde, mas sem declinar da exigência de comprovação de eficácia, segurança e qualidade dos produtos.

Sob essa ótica, este trabalho examinou a legislação específica sobre bioisenção com base no SCB e fez uma comparação do atual estado da arte nos cenários brasileiro e mundial, além de identificar os entraves à aplicação dos critérios internacionais na realidade regulatória nacional – o que é de extrema relevância, pois descreve os principais pontos frágeis da legislação como um todo, bem como os aspectos que carecem de maior discussão sobre o modo de implementação e regulação da bioisenção.

No caso brasileiro, para que se façam avanços significativos e com segurança no tocante à bioisenção como ferramenta para reduzir a carga regulatória, é imprescindível que seja estabelecido um diálogo entre a Anvisa, a indústria farmacêutica e os centros de equivalência farmacêutica e bioequivalência, com participação da academia.

I. Biofarmácia, bioequivalência e o Sistema de Classificação Biofarmacêutica

A biofarmácia consiste no estudo do modo como as propriedades físico-químicas do insumo farmacêutico ativo (IFA), a forma farmacêutica e a via de administração afetam a velocidade e o grau de absorção dos fármacos⁴. A formulação de um medicamento é fundamental para seu perfil biofarmacêutico, uma vez que a composição, a forma farmacêutica, o processo de fabricação e a via de administração estão intimamente ligados aos resultados farmacocinéticos^{5,6}.

Durante o desenvolvimento de um novo medicamento, os organismos regulatórios buscam evitar a exposição desnecessária de seres humanos aos fármacos e excipientes, sempre que possível. Nesse sentido, os guias regulatórios de várias

³AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. *Resolução da Diretoria Colegiada n. 37, de 3 de agosto de 2011*. Dispõe sobre o guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/legislacoes/anvisa/109151-37.html>. Acesso em: 02 jul. 2016.

⁴TAYLOR, John B.; TRIGGLE, David J. *Comprehensive Medicinal Chemistry II*. Amsterdam: Elsevier, 2007. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/referenceworks/9780080450445>. Acesso em: 17 set. 2018.

⁵CHILUKURI, Dakshina Murthy; SUNKARA, Gangadhar; YOUNG, David (Ed.). *Pharmaceutical product development*. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2007.

⁶STORPIRTIS, S. et al. *Biofarmacotécnica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

jurisdições mencionam a possibilidade de utilização de vários mecanismos para isentar os desenvolvedores da exigência de estudos *in vivo*⁷.

A via de administração oral é a preferencial na área de tecnologia farmacêutica, mas está sujeita a limitações no que diz respeito à absorção e, consequentemente à biodisponibilidade dos fármacos⁸. A bioequivalência *in vivo* de formulações sólidas orais é um método aceito universalmente para avaliar a equivalência terapêutica (mesma eficácia clínica, mesma segurança e mesmo potencial de gerar eventos adversos) de dois produtos que são equivalentes farmacêuticos, com a vantagem de eliminar a necessidade de realização de estudos clínicos⁹.

Estudos sobre o impacto da formulação e do processo de fabricação do medicamento sobre a absorção do fármaco com base em suas propriedades biofarmacêuticas^{10,11,12} levaram as autoridades regulatórias a reconhecerem a bioisenção, ou seja, a aceitarem estudos *in vitro* em substituição de estudos de bioequivalência *in vivo*^{13,14}.

Um dos tipos de bioisenção aceitos pelas agências regulatórias ao redor do mundo é a baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica, cujo conceito foi introduzido em 1995 por Gordon Amidon¹⁵. Nesse sistema, os fármacos podem ser divididos em quatro classes (I a IV) conforme dois parâmetros: sua permeabilidade intestinal e sua solubilidade em água (Figura 1). O SCB leva em consideração três fatores preponderantes que governam a taxa e a extensão do fármaco a partir da

⁷CARDOT, J. M. *et al.* Implementing the additional strength biowaiver for generics: EMA recommended approaches and challenges for a US-FDA submission. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 111, p. 399-408, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.10.013>. Acesso em: 18 dez. 2018.

⁸PEREIRA, Dárcio Gomes. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. *Química Nova*, v. 30, n. 1, p. 171-177, 2007. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422007000100029&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 22 abr. 2019.

⁹DAHAN, Arik; LENNERNÄS, Hans; AMIDON, Gordon L. The fraction dose absorbed, in humans, and high jejunal human permeability relationship. *Molecular pharmaceutics*, v. 9, n. 6, p. 1847-1851, 2012. <https://dx.doi.org/10.1021%2Fmp300140h>. Acesso em: 10 jan. 2019.

¹⁰BENET, L'slie Z.; BROCCATELLI, F^obio; OPREA, Tudor I. BDDCS applied to over 900 drugs. *The AAPS Journal*, v. 13, n. 4, p. 519-547, 2011. <https://doi.org/10.1208/s12248-011-9290-9>. Acesso em: 15 jan. 2019.

¹¹BUTLER, James M.; DRESSMAN, Jennifer B. The developability classification system: application of biopharmaceutics concepts to formulation development. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 99, n. 12, p. 4940-4954, 2010. <https://doi.org/10.1002/jps.22217>. Acesso em: 14 nov. 2018.

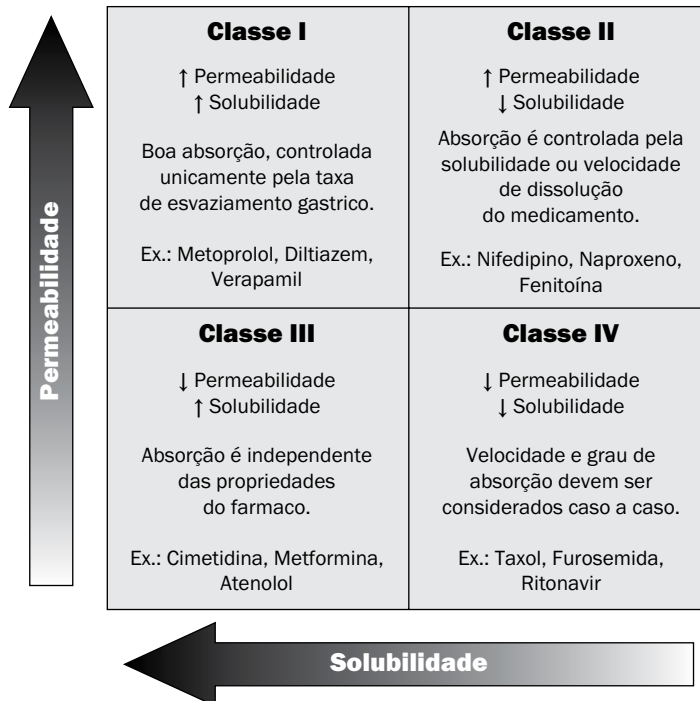
¹²UNGELL, A.-L. *et al.* Membrane transport of drugs in different regions of the intestinal tract of the rat. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 87, n. 3, p. 360-366, 1998. <https://doi.org/10.1021/js970218s>. Acesso em: 15 out. 2018.

¹³AULTON, Michael E.; TAYLOR, Kevin M. G. (Ed.). *Aulton's pharmaceutics: the design and manufacture of medicines*. 5. ed. England: Elsevier, 2018.

¹⁴LENNERNÄS, Hans. Regional intestinal drug permeation: Biopharmaceutics and drug development. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 57, p. 333-341, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.08.025>. Acesso em: 24 nov. 2018.

¹⁵AMIDON, Gordon L. *et al.* A theoretical basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharmaceutical Research*, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995. <http://dx.doi.org/10.1023/A%3A1016212804288>. Acesso em: 24 ago. 2013.

forma farmacêutica de liberação imediata: dissolução, solubilidade e permeabilidade intestinal¹⁶.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 1. Classes do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB).

¹⁶THE UNITED STATES OF AMERICA, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. *Guidance for industry: waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System*. 2017. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070246.pdf>. Acesso em: 17 fev. 2018.

II. Evolução da regulamentação da bioisenção com base no SCB

A primeira agência regulatória que introduziu o uso do SCB para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (somente fármacos de classe I – alta permeabilidade e alta solubilidade) foi a norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA), em 2000, seguida pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), em 2001¹⁷. Depois a EMA (2010)¹⁸, a *Health Canada* (2014)¹⁹ e a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2015)²⁰ publicaram guias possibilitando bioisentar os fármacos de classe I e III (baixa permeabilidade e alta solubilidade).

Em maio de 2015, a FDA revisou seu guia do SCB para incluir os fármacos de classe III²¹ e, em julho do mesmo ano, colocou em consulta pública um guia que fornecia recomendações para teste de dissolução *in vitro* e critérios de especificação para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata contendo fármacos de classes I e III²². Em seguida, entre 2015 e 2016, muitos países adotaram regras próprias ou editadas pela OMS; e, em 2017, a própria OMS revisou sua norma²³.

No âmbito nacional, a Anvisa publicou em 2002 o primeiro “Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência” (Resolução n. 481/2002)²⁴,

¹⁷COOK, Jack. Impact of discordance among regulations for biopharmaceutics classification system based waivers of clinical bioequivalence studies. *Dissolution Technologies*, v. 22, n. 2, p. 6-10, 2015. Disponível em: http://dissolutiontech.com/DTresour/201505Articles/DT201505_A01.pdf. dx.doi.org/10.14227/DT220215P6.

¹⁸EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Guideline on the investigation of bioequivalence*. 2010. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf. Acesso em: 17 jul. 2016.

¹⁹GOVERNMENT OF CANADA. Health Canada. *Guidance document: Biopharmaceutics Classification System based bio waiver*. 2014. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/biopharmaceutics-classification-system-based-bio-waiver.html>. Acesso em: 24 nov. 2018.

²⁰WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. *Multisource (Generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*. 2015. (WHO Technical Report Series n. 992, annex 7). Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21898en/s21898en.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2018.

²¹THE UNITED STATES OF AMERICA, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. *Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System*. 2015. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070246.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2018.

²²THE UNITED STATES OF AMERICA, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. *Dissolution testing and specification criteria for immediate release solid oral dosage forms containing BCS class 1 and class 3 drugs*. 2015. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM456594.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2018.

²³WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. *Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*. 2017. (WHO Technical Report Series, n. 1003, annex 6). Disponível em: http://www.gmp-compliance.org/guidemgr/files/who_trs1003_annex6.pdf. Acesso em: 17 fev. 2018.

²⁴AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. *Resolução n. 481, de 19 de março de 2002*. Determinar a publicação do “Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência”. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=20/03/2002&jornal=1&pagina=1>

que trouxe o conceito de bioisenção em função da forma farmacêutica. Em 2003, a agência introduziu a bioisenção para diferentes dosagens de um mesmo medicamento (Resolução n. 897/2003)²⁵. E, em 2011, com a publicação da RDC n. 37/2011, trouxe a bioisenção baseada no SCB, mas somente para os fármacos de classe I pertencentes à lista de fármacos candidatos à bioisenção presente na Instrução Normativa (IN) n. 10/2016²⁶. Segundo essa resolução de 2011, para um medicamento ser bioisento com base no SCB, ele deve ser formulado com excipientes que não apresentem impacto sobre a biodisponibilidade e apresentar rápida dissolução *in vitro*, além de ser aprovado na equivalência farmacêutica, no perfil de dissolução comparativo em três meios de pH fisiológico (pH 1,2; 4,5 e 6,8) e na solubilidade do fármaco pelo menos em três meios de pH fisiológico (pH 1,2; 4,5 e 6,8).

Já em 2018, a Anvisa colocou em consulta pública²⁷ o documento internacional *M9 Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers* (“guia M9”), do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH), com os critérios para bioisenção pelo SCB, para reduzir o número de estudos de bioequivalência *in vivo*. Após a emissão da versão final do guia M9, o prazo para sua adoção e internalização varia entre os países que integram o ICH. O Brasil, que emitiu sua versão final em 20 de novembro de 2019, tinha até 2021, conforme a agenda regulatória da Anvisa vigente quando este artigo foi escrito²⁸.

O guia M9 fornece recomendações que apoiam a classificação biofarmacêutica e dispensa os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, resultando na harmonização das diretrizes regionais vigentes anteriormente e dando suporte ao desenvolvimento global de medicamentos.

15&totalArquivos=136. Acesso em: 24 ago. 2016.

²⁵ AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. *Resolução n. 897, de 29 de maio de 2003*. Determinar a publicação do “Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2003/res0897_29_05_2003.html. Acesso em: 18 nov. 2021.

²⁶ AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. *Instrução Normativa n. 10, de 29 de setembro de 2016*. Determina a publicação da “Lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)” e dá outras providências. Disponível em: https://www.in.gov.br/web/guest/materia/-/asset_publisher/KujrwoTZC2Mb/content/id/24207031/do1-2016-09-30-instrucao-normativa-in-n-10-de-29-de-setembro-de-2016-24206988. Acesso em: 16 nov. 2021.

²⁷ AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Edital de Chamamento n. 6, de 24 de setembro de 2018. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Poder Executivo, Brasília, DF, 27 set. 2018. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=530&pagina=102&data=27/09/2018&totalArquivos=231>. Acesso em: 12 nov. 2018.

²⁸ AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. *Agenda regulatória 2017-2020*. Brasília-DF: Anvisa, 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/2017-2020>. Acesso em: 20 dez. 2019

A OMS²⁹, a FDA³⁰, a EMA³¹, a *Health Canada*³² e o ICH³³, entre tantas outras autoridades regulatórias, aceitam fármacos candidatos à bioisenção que pertençam também à classe III, ou seja, altamente solúveis e pouco permeáveis, mas que apresentem dissolução *in vitro* muito rápida. Mas, para esses fármacos, deve ser avaliada a relação risco-benefício quanto à extensão, ao local e ao mecanismo de absorção^{34,35}.

Daí a se buscar uma harmonização mundial do entendimento relacionado à bioisenção com base no SCB de fármacos de classe I e III é uma questão de sensibilidade dos principais formadores de opinião e das principais agências regulatórias ao redor do mundo.

III. Metodologia

Para este estudo, fez-se um levantamento técnico e teórico, analisando as orientações e os critérios estabelecidos por cinco organismos regulatórios (EMA, FDA, *Health Canada*, ICH e OMS) frente aos requisitos da Anvisa, buscando pontuar as principais diferenças e o que já se encontrava pacificado.

Os documentos consultados são de domínio público, a saber:

(1) Anvisa: RDC n. 31/2010³⁶ e RDC n. 37/2011.

(2) EMA: “*Guideline on the investigation of bioequivalence*”³⁷;

²⁹WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. *Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*. 2017, *cit*.

³⁰THE UNITED STATES OF AMERICA, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. *Guidance for industry: waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System*. 2017, *cit*.

³¹EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Guideline on the investigation of bioequivalence*, *cit*.

³²GOVERNMENT OF CANADA. Health Canada. *Guidance document: Biopharmaceutics Classification System based bioequivalence*, *cit*.

³³INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). ICH Harmonised Guideline. *Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers M9*, Final version. 2018. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/M9_Guideline_Step4_2019_1116.pdf. Acesso em: 19 dez. 2019.

³⁴CARDOT, J. M. et al. Implementing the Biopharmaceutics Classification System in drug development: reconciling similarities, differences, and shared challenges in the EMA and US-FDA-Recommended Approaches. *The AAPS Journal*, v. 18, n. 4, p. 1039-1046, 2016. <http://dx.doi.org/10.1208/s12248-016-9915-0>. Acesso em: 14 nov. 2018.

³⁵DAVIT, Barbara M. et al. BCS biowaivers: similarities and differences among EMA, FDA, and WHO requirements. *The AAPS Journal*, n. 3, v. 18, p. 612-618, 2016. <https://doi.org/10.1208/s12248-016-9877-2>. Acesso em: 15 out. 2018.

³⁶AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. *Resolução da Diretoria Colegiada n. 31, de 11 de agosto de 2010*. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0031_11_08_2010.html. Acesso em: 16 nov. 2021.

³⁷EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Guideline on the investigation of bioequivalence*, *cit*.

- (3) FDA: “*Guidance for industry: waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system*”³⁸;
- (4) Health Canada: “*Guidance document: Biopharmaceutics Classification System based biowaiver*”³⁹;
- (5) ICH: “*M9: Biopharmaceutics classification system-based biowaivers*”⁴⁰;
- (6) OMS: “*WHO Technical Report Series, 1003, annex 6: Multisource (Generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*”⁴¹.

Construíram-se quadros comparativos, apontando as principais diferenças e semelhanças entre os requisitos exigidos por cada organismo regulatório; no cenário nacional, abordou-se o que era preconizado até o momento e o que viria a ser regulamentado após a internalização do guia M9.

Paralelamente, de forma a ilustrar a problemática trazida pela atual legislação brasileira e pela falta de detalhamento de aspectos técnicos relevantes na maioria dos documentos consultados, analisou-se um estudo de bioisenção da dipirona sódica 500 mg em comprimido – com resultado não bioisento – realizado pelo Centro de Equivalência Farmacêutica do Serviço de Equivalência e Farmacocinética da Fundação Oswaldo Cruz (SEFAR/Fiocruz) para registro do medicamento junto à Anvisa. Essa análise permitiu identificar algumas fragilidades da regulamentação, principalmente no que tange à falta de orientação no caso de pró-fármacos e à utilização de métodos descritos em compêndios oficiais inadequados a ensaios de quantificação diante da tecnologia atual.

IV. Comparativo dos critérios para a bioisenção baseada no SCB de acordo com a FDA, a EMA, a Health Canada, a OMS, o ICH e a Anvisa

Pontuaram-se as principais diferenças e o que já se encontrava pacificado pelos organismos regulatórios, apresentando-se uma discussão sobre os pontos mais relevantes das legislações.

³⁸THE UNITED STATES OF AMERICA, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. *Guidance for industry: waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System*. 2017, *cit*.

³⁹GOVERNMENT OF CANADA. Health Canada. *Guidance document: Biopharmaceutics Classification System based biowaiver*, *cit*.

⁴⁰INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). ICH Harmonised Guideline. *Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers M9*, Final version. 2018, *cit*.

⁴¹WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. *Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*. 2017, *cit*.

1. Classe do SCB aceita

É consenso que são candidatas à bioisenção com base no SCB os medicamentos constituídos por quaisquer fármacos pertencentes às classes I e III, devendo a indústria submeter dossiê com todos os ensaios e as informações requeridas.

Os pertencentes à classe I são candidatos naturais à bioisenção, por serem altamente solúveis e permeáveis, e devem apresentar rápida dissolução *in vitro* (> 85 % em 30 min.) em todas as condições avaliadas^{42,43}.

As formas farmacêuticas sólidas orais que apresentam dissolução rápida em todas as condições de pH fisiológico para fármacos de alta solubilidade (classe III⁴⁴) podem comportar-se *in vivo* como uma solução oral, e a permeabilidade da membrana é o passo limitante na absorção do fármaco, desde que os excipientes não tenham efeitos relevantes no trânsito gastrointestinal e na permeabilidade do fármaco⁴⁵.

A Anvisa só aceita como candidatas à bioisenção os fármacos pertencentes à classe I do SCB e que estejam relacionados na IN n. 10/2016, não dando margem à apresentação de resultados de estudos de permeabilidade intestinal, como apresentado no Quadro 1.

⁴²BLUME, Henning H.; SCHUG, Barbara S. The biopharmaceutics classification system (BCS): Class III drugs - better candidates for BA/BE waiver? *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 9, n. 2, p. 117-121, 1999. [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(99\)00076-7](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(99)00076-7). Acesso em: 24 nov. 2018.

⁴³CHENG, Ching-Lin et al. Biowaiver extension potential to BCS Class III high solubility-low permeability drugs: bridging evidence for metformin immediate-release tablet. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 22, n. 4, p. 297-304, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2004.03.016>. Acesso em: 15 dez. 2018.

⁴⁴TSUME, Yasuhiro; AMIDON, Gordon L. The biowaiver extension for BCS class III drugs: the effect of dissolution rate on the bioequivalence of BCS class III immediate-release drugs predicted by computer simulation. *Molecular Pharmaceutics*, v. 7, n. 4, p. 1235-1243, 2010. <https://doi.org/10.1021/mp100053q>. Acesso em: 15 dez. 2018.

⁴⁵YU, Lawrence X. et al. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. *Pharmaceutical Research*, v. 19, n. 7, p. 921-925, 2002. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1016473601633>. Acesso em: 17 fev. 2018.

Quadro 1. Comparativo dos critérios para a bioisenção baseada no SCB de acordo com a FDA, a EMA, a *Health Canada*, a OMS, o ICH e a Anvisa – Classe do SCB aceita.

FDA (2017)	EMA (2010)	<i>Health Canada</i> (2014)	OMS (2017)	ICH (2019)	Anvisa (2011)
Classes I e III					21 fármacos da classe I

Fonte: Elaboração própria.

2. Comparabilidade entre formulação teste e de referência

Como explicitado no Quadro 2, o SCB aplica-se a formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata. Entretanto, a OMS abrange também sólidos orais de liberação prolongada, o que traz um fator complicador para a indústria: a OMS possui o programa de pré-qualificação de produtores de medicamentos, mas o registro do medicamento obtido com base no SCB dessa forma poderá não ser aceito em todos os países signatários da OMS^{46,47,48}.

Para os fármacos de classe I, os excipientes devem ser bem estabelecidos em quantidades compatíveis com a função pretendida, e os que são considerados críticos por afetarem a biodisponibilidade devem ser qualitativa e quantitativamente os mesmos. Para os fármacos de classe III, devem ser os mesmos, afetando ou não a biodisponibilidade^{49,50,51}.

A única agência que discute a questão dos pró-fármacos é a FDA, que estabelece que a permeabilidade depende do mecanismo e do local (anatômico) de conversão para fármaco. Se a conversão ocorre após a permeação da membrana

⁴⁶CHENG, Ching-Lin *et al. op. cit.*

⁴⁷PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION - PAHO. *Framework for implementation of equivalence requirements for pharmaceutical products*. Washington: PAHO, 2011. (PANDRH Technical Report n. 8). Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/31220/9789275132227-eng.PDF?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 18 set. 2018.

⁴⁸WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. *General notes on biopharmaceuticals classification system (BCS)-based biowaiver applications*. WHO: Genebra, 2014. Disponível em: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/35%20Biowaiver%20general_March2019_newtempl.pdf. Acesso em: 24 nov. 2018.

⁴⁹AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Edital de Chamamento n. 6, de 24 de setembro de 2018, *cit.*

⁵⁰KUBBINGA, Marlies; MOGHANI, Laura; LANGGUTH, Peter. Novel insights into excipient effects on the biopharmaceutics of APIs from different BCS classes: Lactose in solid oral dosage forms. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 61, p. 27-31, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.03.008>. Acesso em: 24 nov. 2018.

⁵¹PARR, Alan *et al.* The effect of excipients on the permeability of BCS Class III compounds and implications for biowaivers. *Pharmaceutical Research*, v. 33, n. 1, p. 167-176, 2016. <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-015-1773-4>. Acesso em: 18 set. 2018.

Quadro 2. Comparativo dos critérios para a bioisenção baseada no SCB de acordo com a FDA, a EMA, a Health Canada, a OMS, o ICH e a Anvisa – Comparabilidade entre formulação teste e de referência.

Parâmetro	FDA (2017)	EMA (2010)	Health Canada (2014)	OMS (2017)	ICH (2019)	Anvisa (2011)
	Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata					
Tipo	Aplicável a equivalentes farmacêuticos; pode ser aplicável a alternativas farmacêuticas com justificativa.	Formulações orodispersíveis sem absorção na cavidade oral; aplicável a equivalentes ou alternativas farmacêuticas.	Formulações orodispersíveis sem absorção na cavidade oral e que são administradas com água.	Aplicável a equivalentes ou alternativas farmacêuticas.	Suspensões desenhadas para liberar o fármaco na circulação sistêmica; formulações orodispersíveis sem absorção na cavidade oral e que são administradas com água.	-
Exclusão	Qualquer produto que seja absorvido na cavidade oral; fármacos de janela terapêutica estreita.	Formulações bucais, sublinguais e orodispersíveis absorvidas na cavidade oral; fármacos de janela terapêutica estreita.	Formulações bucais e sublinguais absorvidas na cavidade oral; fármacos de janela terapêutica estreita.	Comprimidos orodispersíveis são elegíveis se não houver absorção sublingual ou bucal; fármacos de janela terapêutica estreita.	Fármacos com absorção bucal ou sublingual; comprimidos orodispersíveis são elegíveis se não houver absorção sublingual ou bucal; fármacos de janela terapêutica estreita.	Medicamento com absorção na cavidade oral; medicamento de liberação modificada.

continua

continuação

Parâmetro	FDA (2017)	EMA (2010)	Health Canada (2014)	OMS (2017)	ICH (2019)	Anvisa (2011)
Excipientes aceitos	<p>Classe I: Excipientes usuais em quantidade consistente com a função pretendida; não contém nenhum excipiente que afete a taxa ou a extensão de absorção do fármaco.</p> <p>Classe III: Quali os mesmos e quanti muito semelhantes</p>	<p>Classe I: Quali e quanti os mesmos para excipiente críticos que afetam a BD.</p> <p>Classe III: Quali e quanti os mesmos para excipientes críticos que afetam a BD; Quali os mesmos e quanti muito semelhantes para os demais excipientes.</p>	<p>Classe I: Excipientes bem estabelecidos na quantidade usual; quali os mesmos e quanti os similares.</p> <p>Classe III: Quali os mesmos e quanti os muito semelhantes.</p>	<p>Classe I: Excipientes bem estabelecidos na quantidade usual; excipientes críticos não devem diferir quali ou quanti.</p> <p>Classe III: Quali os mesmos e quanti os muito semelhantes.</p>	<p>Classe I: São permitidas diferenças quali e quanti, exceto excipientes que podem afetar a absorção; excipientes que afetam a absorção: mesmo quali e semelhante quanti.</p> <p>Classe III: Quali os mesmos e quanti os semelhantes. <i>Obs.: Há tabela de referência no guia.</i></p>	<p>Excipientes bem estabelecidos, em quantidades compatíveis com a função pretendida; quali os mesmos, e quanti os compatíveis com a função.</p>
IFA	<p>Alternativas farmacêuticas não são aceitas para ANDA*; para pró-fármacos, o sítio de conversão determina para qual molécula a permeabilidade deve ser determinada.</p>	<p>Não elegível se for éster, éter, isômero, mistura de isômeros, complexo ou derivados diferentes.</p>	<p>Não discutido.</p>	<p>Não discutido.</p>	<p>Não aceito se for éster, éter, isômero, mistura de isômeros, complexo ou derivados diferentes. Pró-fármacos podem ser considerados.</p>	<p>Não discutido.</p>

*ANDA = Abbreviated New Drug Application (Submissão resumida de novo fármaco)

Fonte: Elaboração própria.

intestinal, a permeabilidade do pró-fármaco deve ser medida. Quando se dá antes da permeação intestinal, a permeabilidade do fármaco deve ser determinada. A dissolução e os dados de solubilidade tanto do pró-fármaco como do fármaco são relevantes, portanto a indústria deve consultar a FDA antes de aplicar a abordagem do SCB a medicamentos que contenham pró-fármacos⁵².

3. Solubilidade

De acordo com o Quadro 3, A Anvisa é a única agência que não estabelece que a solubilidade também seja determinada no valor de $pH=pK_a$, desde que este esteja compreendido dentro da faixa de pH fisiológico (1,2 a 6,8). Todas as demais preconizam, pelo menos, os três valores de pH mais o pK_a do fármaco. No caso de pró-fármacos, recomenda-se a inclusão do pH correspondente ao pK_a do fármaco propriamente dito.

Uma questão praticamente pacificada é a dose a ser testada no ensaio de solubilidade, mas que deve ser levada em consideração para aqueles fármacos que apresentem solubilidade no limite de aceitação e que as duas abordagens de “dose” (concentração x dose posológica) difiram significativamente na quantidade total do fármaco⁵³.

Se houver alteração de pH durante o ensaio, o fármaco não apresenta estabilidade nos pH testados, sua dissolução afeta a capacidade tamponante do meio e não é possível determinar a sua solubilidade.

De acordo com o ICH⁵⁴, a estabilidade deve ser determinada previamente à solubilidade e, se o fármaco degradar mais de 10 % durante as 24 horas do ensaio, a solubilidade não pode ser adequadamente determinada e o fármaco não pode ser classificado, não sendo aplicável a bioisenção com base no SCB.

⁵²THE UNITED STATES OF AMERICA, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. *Dissolution testing and specification criteria for immediate release solid oral dosage forms containing BCS class 1 and class 3 drugs*. 2015, *cit*.

⁵³CARDOT, J. M. et al. Implementing the Biopharmaceutics Classification System in drug development: reconciling similarities, differences, and shared challenges in the EMA and US-FDA-Recommended Approaches, *cit*.

⁵⁴INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). ICH Harmonised Guideline. *Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers M9*, Final version. 2018, *cit*.

Quadro 3. Comparativo dos critérios para a bioisenção baseada no SCB de acordo com a FDA, a EMA, a Health Canada, a OMS, o ICH e a Anvisa – Solubilidade.

Parâmetro	FDA (2017)	EMA (2010)	Health Canada (2014)	OMS (2017)	ICH (2019)	Anvisa (2011)
pH	Dentro da faixa de 1 a 6,8. pH = pKa; pH = pKa + 1; pH = pKa - 1; pH = 1 e 6,8	Dentro da faixa de 1 a 6,8 (preferivelmente 1,2; 4,5 e 6,8, mais 1 < pKa < 6,8)	No mínimo, pH 1,2, 4,5 e 6,8	Dentro da faixa de 1,2 a 6,8.	Dentro da faixa de 1,2 a 6,8, mais 1,2 < pKa < 6,8.	pH 1,2, 4,5 e 6,8
Método	Shake-flask ou outro justificado.					
Volume	Solúvel em 250 mL ou menos.	Solúvel em 250 mL.	Solúvel em 250 mL ou menos.	Solúvel em 250 mL ou menos.	Solúvel em 250 mL ou menos.	Solúvel em 250 mL ou menos.
Temperatura	(37,0 ± 1,0) °C					
Dose	Maior dose terapêutica individual					
Medição do pH	Após a adição do fármaco	Antes e depois da adição do fármaco	Antes e depois da adição do fármaco	Não especificado	Após a adição do fármaco e no final do equilíbrio.	No início e no final.
Origem dos dados	Patrocinador	Patrocinador	Não especificado	Não especificado	Não especificado	Patrocinador ou artigos científicos indexados

Fonte: Elaboração própria.

4. Permeabilidade intestinal

A medida de permeabilidade intestinal é utilizada como um fator que rege a taxa e/ou extensão da absorção do fármaco (F_{abs}) em humanos após a administração oral. Há correlação entre a permeabilidade jejunal humana (P_{eff}) medida por técnicas de perfusão de passagem única e a fração de dose absorvida de uma forma farmacêutica de liberação imediata e rápida dissolução⁵⁵.

Um fármaco é considerado altamente permeável quando a F_{abs} em humanos for maior ou igual a 85%^{56, 57, 58, 59, 60}, a partir de estudos de bioequivalência absoluta ou balanço de massas. Os demais métodos disponíveis são aceitos como primeira escolha ou como dados de suporte, conforme demonstrado no Quadro 4.

De acordo com o ICH⁶¹, se forem usados estudos de balanço de massas ou estudos *in vitro* com células Caco-2, devem ser fornecidos dados adicionais para documentar a estabilidade do fármaco no TGI, exceto que $\geq 85\%$ da dose seja recuperada como fármaco inalterado na urina.

A Anvisa não trata da determinação deste parâmetro, pois, como dito anteriormente, ela elenca 21 fármacos candidatos à bioisenção com base no SCB e todos apresentam alta permeabilidade.

⁵⁵ LENNERNÄS, Hans. Modeling gastrointestinal drug absorption requires more in vivo biopharmaceutical data: experience from in vivo dissolution and permeability studies in humans. *Current Drug Metabolism*, v. 8, n. 7, p. 645-657, 2007. <https://doi.org/10.2174/138920007782109823>. Acesso em: 24 nov. 2018.

⁵⁶ THE UNITED STATES OF AMERICA, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. *Guidance for industry: waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System*. 2017, *cit*.

⁵⁷ EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Guideline on the investigation of bioequivalence*, *cit*.

⁵⁸ GOVERNMENT OF CANADA. Health Canada. *Guidance document: Biopharmaceutics Classification System based bio waiver*, *cit*.

⁵⁹ WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. *Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*, 2017, *cit*.

⁶⁰ INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). ICH Harmonised Guideline. *Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers M9*, Final version. 2018, *cit*.

⁶¹ *Id. Ibid.*

Quadro 4. Comparativo dos critérios para a bioisenção baseada no SCB de acordo com a FDA, a EMA, a Health Canada, a OMS, o ICH e a Anvisa – Permeabilidade intestinal.

Parâmetro	FDA (2017)	EMA (2010)	Health Canada (2014)	OMS (2017)	ICH (2019)	Anvisa (2011)
	<p>Alta permeabilidade se F_{abs} em humanos $\geq 85\%$ de uma dose administrada;</p> <p>Dados de F_{abs} em humanos baseados em estudos de biodisponibilidade absoluta ou balanço de massas</p>					
Primeira escolha	Estudos de perfusão intestinal <i>in vivo</i> em humanos; perfusão intestinal <i>in vivo</i> ou <i>in situ</i> em animais; permeação <i>in vitro</i> usando tecido intestinal excisado de humano ou animais; permeação <i>in vitro</i> através de monocamadas de células epiteliais.	-	-	Estudos de perfusão intestinal <i>in vivo</i> em humanos são aceitáveis; ausência de degradação, e metabolismo no TGI deve ser assegurado se os dados de BD forem derivados de estudos de balanço de massas com radioisótopos.	Estudos de perfusão intestinal <i>in vivo</i> em humanos são aceitáveis; permeabilidade determinada em células Caco-2; ausência de instabilidade no TGI.	Não discutido
Dados de suporte	Estudos de permeabilidade <i>in vivo</i> ou <i>in vitro</i> publicados na literatura científica.	Investigações de permeabilidade <i>in vitro</i> ; F similar entre várias formulações dentro da mesma rota.	Investigações de permeabilidade <i>in vitro</i> .	Perfusão <i>in vivo</i> ou <i>in situ</i> em modelos animais; permeação <i>in vitro</i> x monocamada de células epiteliais.	Demonstração de farmacocinética proporcional à dose em uma faixa que inclui a maior dose terapêutica.	Não discutido
Origem dos dados	Patrocinador ou rotulagem do medicamento de referência; a literatura pode ser considerada como suporte.	Patrocinador ou fonte confiável.	Patrocinador ou literatura.	Não especificado.	Não especificado.	Não discutido

Fonte: Elaboração própria.

5. Perfil de dissolução *in vitro*

Os dados apresentados no Quadro 5 sumarizam os principais pontos em relação à dissolução.

Os estudos com o medicamento devem assegurar propriedades de liberação imediata e comprovar a semelhança entre os produtos teste e de referência, ou seja, que apresentem uma dissolução *in vitro* semelhante sob condições de pH experimental fisiologicamente relevantes.

O intervalo de pH em que a dissolução *in vitro* deve ser determinada é de 1,0 – 6,8, mas ensaios adicionais são requeridos em valores de pH nos quais o fármaco apresenta solubilidade mínima, ou seja, no valor do pKa.

Para fármacos da classe I ou classe III, que são altamente solúveis, não é aceito um aumento da velocidade de rotação sem justificativa, pois o objetivo é comparar a formulação na condição mais padrão. Se as condições do teste precisarem ser modificadas para refletir melhor a rápida dissolução *in vivo*, a justificativa deve comparar a dissolução *in vitro* com dados de absorção *in vivo*⁶². Outros problemas que justificam o ajuste na velocidade de agitação incluem a presença de excipientes insolúveis ou efeito cone para produtos de teste e de referência.

A FDA⁶³, a EMA⁶⁴ e a *Health Canada*⁶⁵ estabelecem que, se houver a formação de cone, pode-se aumentar a velocidade, mas os resultados com a velocidade mais baixa também devem ser relatados. Já a OMS⁶⁶ determina que, se for usada pá, a velocidade deve ser 75 rpm, independentemente de se observar a formação de cone. Todos os desvios dos métodos de dissolução oficiais devem ser justificados, inclusive o volume do meio de dissolução.

⁶²CARDOT, J. M. *et al.* Implementing the additional strength biowaiver for generics: EMA recommended approaches and challenges for a US-FDA submission, *cit.*, p. 399-408.

⁶³THE UNITED STATES OF AMERICA, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. *Guidance for industry: waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System*. 2017, *cit.*

⁶⁴EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Guideline on the investigation of bioequivalence*, *cit.*

⁶⁵GOVERNMENT OF CANADA. Health Canada. *Guidance document: Biopharmaceutics Classification System based biowaiver*. *op. cit.*

⁶⁶WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. *Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*, 2017, *cit.*

Quadro 5. Comparativo dos critérios para a bioisenção baseada no SCB de acordo com a FDA, a EMA, a Health Canada, a OMS, o ICH e a Anvisa – Perfil de dissolução *in vitro*.

Parâmetro	FDA (2017)	EMA (2010)	Health Canada (2014)	OMS (2017)	ICH (2019)	Anvisa (2011)
Extensão de dissolução e tempo máximo		Classe I: ≥85% em 30 min Classe III: ≥85% em 15 min				Classe I: ≥85% em 30 min
Aparato	Cesta (aparato I) a 100 rpm; pá (aparato II) a 50 rpm, ou a 75 rpm quando apropriadamente justificado.	Geralmente cesta a 100 rpm ou pá a 50 rpm.	Cesta (aparato I) a 100 rpm; pá (aparato II) a 50 rpm, ou a 75 rpm quando apropriadamente justificado.	Cesta a 100 rpm ou pá a 75 rpm.	Cesta a 100 rpm ou pá a 50 rpm.	Cesta a 100 rpm ou pá a 50 rpm.
Volume	500 mL, ou 900 mL quando apropriadamente justificado.		900 mL ou menos.			900 mL
Meio	3 pH (HCl 0,1 mol/L ou fluido gástrico simulado sem enzima; 4,5; 6,8 ou fluido intestinal simulado). Uso de tensoativos é desencorajado. Sem solventes orgânicos.	3 pH (4,0 - 1,2 ou fluido gástrico simulado sem enzima; 4,5; 6,8 ou fluido intestinal simulado). Sem tensoativo. Sem solventes orgânicos.	3 pH (1,0 - 1,2 ou fluido gástrico simulado sem enzima; 4,5; 6,8 ou fluido intestinal simulado). Sem tensoativo.	3 pH (1,2; 4,5; 6,8). Sem tensoativo.	3 pH (1,2; 4,5; 6,8). Pode ser utilizada água purificada. Sem tensoativo. Sem solventes orgânicos.	pH 1,2 (HCl 0,1 mol/L ou fluido gástrico simulado sem enzimas); pH 4,5 e pH 6,8 (ou fluido intestinal simulado sem enzimas). Sem tensoativo.
Tempo de coleta da amostragem	Recomendado: 5, 10, 15, 20 e 30 min	Recomendado: 10, 15, 20, 30 e 45 min	Recomendado: 5, 10, 15, 20 e 30 min	Recomendado: 5, 10, 15, 20, 30, 45 e 60 min	Devem ser os mesmos tempos para teste e referência.	Conforme método de dissolução descrito na FB ou em compêndio aceito.
Se ≥ 85% em 15 min	Não é necessário teste estatístico					
Se um produto é rápido e o outro é muito rápido	f2 ou outro teste estatístico.	f2 ou outro teste adequado se as condições não forem cumpridas.	f2	f2 ou critério estatístico equivalente.	f2	f2

Fonte: Elaboração própria

A FDA⁶⁷ determina que o volume do meio de dissolução seja de 500 mL, o que favorece a análise de medicamentos de baixa dosagem. Mas a definição do volume considera as condições *sink* (pelo menos três vezes o volume necessário para obter uma solução saturada da dose testada), não sendo apropriado limitar o volume a 500 mL para o ensaio de dissolução *in vitro*⁶⁸.

O ICH⁶⁹ menciona que pode ser utilizada água purificada como meio de dissolução, mas as características deste meio (água) podem mudar durante o teste devido à influência do fármaco ou dos excipientes ou, ainda, o meio pode não fornecer condições *sink* para fármacos pouco solúveis⁷⁰.

6. Bioisenção com base no SCB da dipirona sódica 500 mg, comprimido

A dipirona é um dos 21 fármacos de classe I candidatos à bioisenção baseada no SCB, conforme a IN n. 10/2016. Entretanto, o medicamento foi reprovado em estudo de bioisenção, pois o ingrediente farmacêutico ativo (IFA) não atendeu aos critérios de estabilidade do ensaio de solubilidade, estabelecidos na RDC n. 37/2011, artigo 9º, parágrafo 4º: “a estabilidade do fármaco deverá ser avaliada em todas as condições experimentais, observando-se a duração total do estudo”.

Por ser um pró-fármaco, a dipirona nos meios de pH fisiológico converte-se em seu metabólito ativo, o 4-metilaminoantipirina (4-MAA), ao longo do tempo. Esse fato também ocorre no processo de dissolução *in vitro*, porém a etapa quantitativa do ensaio, preconizada em todos os compêndios que contemplam esse fármaco, é por espectrofotometria UV-VIS, que não difere os dois compostos e, por isso, não é um método seletivo. A legislação brasileira e a mundial precisam contemplar a questão dos pró-fármacos e em detalhes, senão eles não poderão ser candidatos à bioisenção.

No Brasil, o medicamento deve atender a todos os critérios estabelecidos (aprovação nos estudos de equivalência farmacêutica, perfil de dissolução comparativo e solubilidade do IFA) para ser bioisento com base no SCB. E, como o parecer final sobre a dipirona foi insatisfatório, pois a legislação não contempla casos como este, o estudo não foi submetido à análise da Anvisa. Isso gerou um viés regulatório,

⁶⁷THE UNITED STATES OF AMERICA, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. *Guidance for industry: waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System*. 2017, *cit*.

⁶⁸LAHMANN, Walker Magalhães *et al*. Stable oral pharmaceutical composition. U.S. *Patent Application*, n. 15/105, 299, 3. nov. 2016.

⁶⁹INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). ICH Harmonised Guideline. *Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers M9*, Final version. 2018, *cit*.

⁷⁰BOU-CHACRA, Nadia *et al*. Evolution of choice of solubility and dissolution media after two decades of Biopharmaceutical Classification System. *The AAPS Journal*, v. 19, n. 4, p. 989-1001, 2017. <https://doi.org/10.1208/s12248-017-0085-5>. Acesso em: 24 nov. 2018.

pois, segundo a IN n. 10/2016, os fármacos ali relacionados apresentam “ausência de evidências documentadas de bioinequivalência ou problemas de biodisponibilidade não detectáveis nos estudos de perfis de dissolução previstos pelo SCB”. Esse estudo permitiu avaliar a real capacidade da dipirona de ser isentada de estudos de bioequivalência no Brasil e no mundo e pontuar em quais aspectos a legislação sanitária, em especial a brasileira, é omissa por não prever a possibilidade de se tratar de pró-fármaco nem os desdobramentos desse fato.

Considerando a internalização do guia M9 do ICH, uma proposta – para fins de submissão do dossiê de registro às principais agências regulatórias mundiais e, futuramente, à Anvisa – para o estudo de bioisenção da dipirona sódica com base no SCB é apresentar os dados referentes não somente ao medicamento e ao fármaco, mas também a seu metabólito ativo, o 4-MAA.

7. Considerações sobre a isenção de estudos de bioequivalência *in vivo*

A bioequivalência é considerada uma das principais questões no desenvolvimento e registro de medicamentos genéricos em todo o mundo. No entanto, os regulamentos e a jurisdição variam de país para país. Isso não só traz complicações ao processo de registro, como também pode impedir comparações entre produtos registrados ou comercializados em diferentes partes do mundo. Como a base científica subjacente para considerar um novo medicamento genérico como sendo seguro e eficaz é a mesma, parece razoável que os requisitos e procedimentos regulatórios sejam semelhantes entre as diferentes regiões e/ou países.

Considerações éticas devem motivar os reguladores a colaborar entre si para harmonizar critérios regulatórios em todo o mundo, a fim de evitar a repetição desnecessária de estudos devido a requisitos divergentes e, assim, minimizar a exposição de seres humanos ao medicamento. Essa harmonização pode ser alcançada a partir de uma melhor compreensão dos princípios científicos e das expectativas de diferentes autoridades reguladoras.

Os estudos realizados por centro de equivalência farmacêutica são pré-clínicos e subsidiam a pesquisa clínica, quer com indivíduos sadios (por exemplo, a bioequivalência), quer com pacientes (estudos clínicos propriamente ditos). É uma questão ética expor desnecessariamente indivíduos a quaisquer substâncias, principalmente fármacos. A implementação no Brasil da bioisenção com base no SCB, no Brasil, nos moldes preconizados pelo ICH, reduzirá as pesquisas clínicas de fármacos de classes I e III e permitirá que casos como o da dipirona sejam resolvidos satisfatoriamente em estudos pré-clínicos, sem que haja necessidade da realização de estudos de bioequivalência.

Há um movimento mundial de harmonização dos guias regulatórios, seguindo o consenso científico e permitindo que fármacos de classe III sejam candidatos à bioisenção. Com isso, mais da metade dos medicamentos administrados por via oral da Lista de Medicamentos Essenciais da OMS é elegível para submissão abreviada. E as monografias de fármacos candidatos à bioisenção, publicadas pela Federação Internacional de Farmacêuticos (FIP)⁷¹, apresentam uma avaliação completa do risco-benefício de medicamentos individuais e estão disponíveis para uma parcela significativa desses fármacos, com o objetivo de longo prazo de cobrir todos os medicamentos essenciais⁷².

Considerações finais

Das várias regulamentações abordadas aqui, as diretivas do guia M9 (ICH) serão adotadas no Brasil, harmonizando os principais pontos com relação ao estudo de bioisenção, mas com algumas lacunas, a serem preenchidas localmente:

- (i) Passa-se a ter como candidato à bioisenção qualquer fármaco classificado nas classes I e III, transferindo-se para a indústria a responsabilidade de apresentar documentos comprobatórios da condição do fármaco e do medicamento;
- (ii) Uma das formas de se determinar a permeabilidade é utilizando métodos *in vitro*, validados, com células Caco-2. Por ora, os centros de equivalência farmacêutica no Brasil não detêm este *know-how*, e os centros de pesquisa do país não cumprem os requisitos regulatórios e de qualidade exigidos para tal. Há que viabilizar estes estudos, não criando obstáculos aos interesses da indústria, mas preservando a segurança, a eficácia e a qualidade dos medicamentos;
- (iii) Existem dados de permeabilidade que conduzem a uma classificação errônea no SCB. Deverá ser avaliado como gerenciar esses casos, além do possível impacto regulatório e de saúde pública decorrente deles.

Abre-se um espaço para reflexão, no cenário brasileiro, sobre os critérios da bioisenção baseada no SCB, de forma a ter uma legislação aberta aos fármacos de classes I e III, mas com responsabilidade dividida entre as indústrias farmacêutica e farmoquímica, os centros de equivalência farmacêutica e bioequivalência e a área de pesquisa para demonstrar que tais fármacos atendem aos requisitos internacionais de bioisenção.

Um novo marco regulatório será publicado pela Anvisa com relação à bioisenção com base no SCB. Para que essa abordagem regulatória seja bem-sucedida

⁷¹DRESSMAN, J. (Ed.). *Biowaiver monographs 2004-2018*. Holanda: FIP, 2018.

⁷²HOFSSÄSS, Martin A.; DRESSMAN, Jennifer B. The discriminatory power of the BCS-based biowaiver: a retrospective with focus on essential medicines. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 108, n. 9, p. 2824-2837, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.04.030>. Acesso em: 24 nov. 2019.

e consiga efetivamente produzir resultados palpáveis, em especial na área de saúde pública e vigilância sanitária, é essencial que a Anvisa esteja aberta ao diálogo com o setor regulado às inovações e orientação da academia, sem desviar o foco de sua missão institucional: “promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e consumo de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária”⁷³.

Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. *Agenda regulatória 2017-2020*. Brasília-DF: Anvisa, 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/2017-2020>. Acesso em: 20 dez. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. *Institucional*. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/institucional>. Acesso em: 10 jun. 2019.

AMIDON, Gordon L. *et al.* A theoretical basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharmaceutical Research*, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995. <http://dx.doi.org/10.1023/A%3A1016212804288>. Acesso em: 24 ago. 2013.

AULTON, Michael E.; TAYLOR, Kevin M. G. (Ed.). *Aulton's pharmaceuticals: the design and manufacture of medicines*. 5. ed. England: Elsevier, 2018.

BENET, Leslie Z.; BROCCATELLI, Fabio; OPREA, Tudor I. BDDCS applied to over 900 drugs. *The AAPS Journal*, v. 13, n. 4, p. 519–547, 2011. <https://doi.org/10.1208/s12248-011-9290-9>. Acesso em: 15 jan. 2019.

BLUME, Henning H.; SCHUG, Barbara S. The biopharmaceutics classification system (BCS): Class III drugs - better candidates for BA/BE waiver? *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 9, n. 2, p. 117-121, 1999. [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(99\)00076-7](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(99)00076-7). Acesso em: 24 nov. 2018.

BOU-CHACRA, Nadia *et al.* Evolution of choice of solubility and dissolution media after two decades of Biopharmaceutical Classification System. *The AAPS Journal*, v. 19, n. 4, p. 989-1001, 2017. <https://doi.org/10.1208/s12248-017-0085-5>. Acesso em: 24 nov. 2018.

BUTLER, James M.; DRESSMAN, Jennifer B. The developability classification system: application of biopharmaceutics concepts to formulation development. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 99, n. 12, p. 4940-4954, 2010. <https://doi.org/10.1002/jps.22217>. Acesso em: 14 nov. 2018.

⁷³AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. *Institucional*. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/institucional>. Acesso em: 10 jun. 2019.

CARDOT, J. M. *et al.* Implementing the additional strength biowaiver for generics: EMA recommended approaches and challenges for a US-FDA submission. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 111, p. 399-408, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.10.013>. Acesso em: 18 dez. 2018.

CARDOT, J. M. *et al.* Implementing the Biopharmaceutics Classification System in drug development: reconciling similarities, differences, and shared challenges in the EMA and US-FDA-Recommended Approaches. *The AAPS Journal*, v. 18, n. 4, p. 1039-1046, 2016. <http://dx.doi.org/10.1208/s12248-016-9915-0>. Acesso em: 14 nov. 2018.

CHENG, Ching-Lin *et al.* Biowaiver extension potential to BCS Class III high solubility-low permeability drugs: bridging evidence for metformin immediate-release tablet. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 22, n. 4, p. 297-304, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2004.03.016>. Acesso em: 15 dez. 2018.

CHILUKURI, Dakshina Murthy; SUNKARA, Gangadhar; YOUNG, David (Ed.). *Pharmaceutical product development*. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2007.

COOK, Jack. Impact of discordance among regulations for biopharmaceutics classification system based waivers of clinical bioequivalence studies. *Dissolution Technologies*, v. 22, n. 2, p. 6-10, 2015. Disponível em: http://dissolutiontech.com/DTresour/201505Articles/DT201505_A01.pdf. [dx.doi.org/10.14227/DT220215P6](https://doi.org/10.14227/DT220215P6).

DAHAN, Arik; LENNERNÄS, Hans; AMIDON, Gordon L. The fraction dose absorbed, in humans, and high jejunal human permeability relationship. *Molecular pharmaceuticals*, v. 9, n. 6, p. 1847-1851, 2012. <https://dx.doi.org/10.1021%2Fmp300140h>. Acesso em: 10 jan. 2019.

DAVIT, Barbara M. *et al.* BCS biowaivers: similarities and differences among EMA, FDA, and WHO requirements. *The AAPS Journal*, n. 3, v. 18, p. 612-618, 2016. <https://doi.org/10.1208/s12248-016-9877-2>. Acesso em: 15 out. 2018.

DRESSMAN, J. (Ed.). *Biowaiver monographs 2004-2018*. Holanda: FIP, 2018.

ESTEVES, Valéria Sant'Anna Dantas. *Bioisenção com base no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) no cenário regulatório brasileiro e mundial: uma análise a partir do estudo da Dipirona sódica comprimido simples de 500 mg*. 2019. Tese (Doutorado) – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro-RJ, 2019.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Guideline on the investigation of bioequivalence*. 2010. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf. Acesso em: 17 jul. 2016.

GOVERNMENT OF CANADA. Health Canada. *Guidance document: Biopharmaceutics Classification System based biowaiver*. 2014. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/biopharmaceutics-classification-system-based-biowaiver.html>. Acesso em: 24 nov. 2018.

HANDOO, Shweta *et al.* A comprehensive study on regulatory requirements for development and filing of generic drugs globally. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, v. 2, n. 3, p. 99-105, 2012. Disponível em: http://www.jpionline.org/temp/PharmInvestigations2399-3265395_090413.pdf. Acesso em: 24 nov. 2018.

HOFSSÄSS, Martin A.; DRESSMAN, Jennifer B. The discriminatory power of the BCS-based biowaiver: a retrospective with focus on essential medicines. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 108, n. 9, p. 2824-2837, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.04.030>. Acesso em: 24 nov. 2019.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). ICH Harmonised Guideline. *Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers M9*, Final version. 2018. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/M9_Guideline_Step4_2019_1116.pdf. Acesso em: 19 dez. 2019.

KUBBINGA, Marlies; MOGHANI, Laura; LANGGUTH, Peter. Novel insights into excipient effects on the biopharmaceutics of APIs from different BCS classes: Lactose in solid oral dosage forms. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 61, p. 27-31, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.03.008>. Acesso em: 24 nov. 2018.

LAHMANN, Walker Magalhães *et al.* Stable oral pharmaceutical composition. *U.S. Patent Application*, n. 15/105, 299, 3. nov. 2016.

LENNERNÄS, Hans. Modeling gastrointestinal drug absorption requires more in vivo biopharmaceutical data: experience from in vivo dissolution and permeability studies in humans. *Current Drug Metabolism*, v. 8, n. 7, p. 645-657, 2007. <https://doi.org/10.2174/138920007782109823>. Acesso em: 24 nov. 2018.

LENNERNÄS, Hans. Regional intestinal drug permeation: Biopharmaceutics and drug development. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 57, p. 333-341, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.08.025>. Acesso em: 24 nov. 2018.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION - PAHO. *Framework for implementation of equivalence requirements for pharmaceutical products*. Washington: PAHO, 2011. (PANDRH Technical Report n. 8). Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/31220/9789275132227-eng.PDF?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 18 set. 2018.

PARR, Alan *et al.* The effect of excipients on the permeability of BCS Class III compounds and implications for biowaivers. *Pharmaceutical Research*, v. 33, n. 1, p. 167-176, 2016. <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-015-1773-4>. Acesso em: 18 set. 2018.

PEREIRA, Dárcio Gomes. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. *Química Nova*, v. 30, n. 1, p. 171-177, 2007. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422007000100029&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 22 abr. 2019.

STORPIRTIS, S. *et al.* *Biofarmacotécnica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

TAYLOR, John B.; TRIGGLE, David J. *Comprehensive Medicinal Chemistry II*. Amsterdam: Elsevier, 2007. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/referenceworks/9780080450445>. Acesso em: 17 set. 2018.

THE UNITED STATES OF AMERICA, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. *Dissolution testing and specification criteria for immediate release solid oral dosage forms containing BCS class 1 and class 3 drugs*. 2015. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM456594.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2018.

THE UNITED STATES OF AMERICA, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. *Guidance for industry: waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System*. 2017. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070246.pdf>. Acesso em: 17 fev. 2018.

THE UNITED STATES OF AMERICA, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. *Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System*. 2015. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070246.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2018.

TSUME, Yasuhiro; AMIDON, Gordon L. The biowaiver extension for BCS class III drugs: the effect of dissolution rate on the bioequivalence of BCS class III immediate-release drugs predicted by computer simulation. *Molecular Pharmaceutics*, v. 7, n. 4, p. 1235-1243, 2010. <https://doi.org/10.1021/mp100053q>. Acesso em: 15 dez. 2018.

UNGELL, A.-L. *et al.* Membrane transport of drugs in different regions of the intestinal tract of the rat. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 87, n. 3, p. 360-366, 1998. <https://doi.org/10.1021/js970218s>. Acesso em: 15 out. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. *General notes on biopharmaceutics classification system (BCS)-based biowaiver applications*. WHO: Genebra, 2014. Disponível em: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/35%20Biowaiver%20general_March2019_newtempl.pdf. Acesso em: 24 nov. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. *Multisource (Generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*. 2015. (WHO Technical Report Series n. 992, annex 7). Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21898en/s21898en.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. *Multisource (Generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*. 2017. (WHO Technical Report Series, n. 1003, annex 6). Disponível em: http://www.gmp-compliance.org/guidemgr/files/who_trs1003_annex6.pdf. Acesso em: 17 fev. 2018.

YU, Lawrence X. *et al.* Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. *Pharmaceutical Research*, v. 19, n. 7, p. 921-925, 2002. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1016473601633>. Acesso em: 17 fev. 2018.

Valéria Sant'Anna Dantas Esteves – Doutoranda em Vigilância Sanitária pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/Fiocruz); mestrado em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP/Fiocruz); graduação em Farmácia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Rio de Janeiro/RJ, Brasil. *E-mail:* valeria.esteves@fiocruz.br

Lais Bastos da Fonseca – Doutorado em Engenharia Química pelo Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da UFRJ; graduação em Farmácia pela UFRJ. Rio de Janeiro/RJ, Brasil. *E-mail:* lais.fonseca@fiocruz.br

Katia Christina Leandro – Doutorado em Química Analítica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio); graduação em Química pela Universidade Federal Fluminense (UFF). Professora do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/Fiocruz). Membro da Comissão de Residência Multiprofissional do INCQS/Fiocruz. Rio de Janeiro/RJ, Brasil. *E-mail:* katia.leandro@incqs.fiocruz.br