

# A EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA NO CONTEXTO DA INTERCAMBIALIDADE ENTRE MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA: BASES TÉCNICAS E CIENTÍFICAS abril/04

SÍLVIA STORPIRTIS<sup>1,2</sup>; RAQUEL MARCOLONGO<sup>1</sup>; FERNANDA S. GASPAROTTO<sup>1</sup>; CRISÁLIDA M. VILANOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gerência de Medicamentos Genéricos - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); <sup>2</sup> Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo ([silvia.storpiartis@anvisa.gov.br](mailto:silvia.storpiartis@anvisa.gov.br))

## RESUMO

A intercambialidade entre o genérico e seu respectivo medicamento de referência baseia-se no conceito da equivalência terapêutica entre os mesmos, geralmente assegurada pela comprovação da equivalência farmacêutica, da bioequivalência e das boas práticas de fabricação e controle de qualidade. No presente artigo são discutidos aspectos considerados fundamentais para o desenvolvimento de medicamentos genéricos, ressaltando-se os casos em que a equivalência farmacêutica não é indicativa da bioequivalência entre medicamentos. Também são abordados os fatores que podem alterar a liberação e a dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica, com o comprometimento da biodisponibilidade, além da importância da avaliação do perfil de dissolução do fármaco durante o desenvolvimento farmacotécnico do produto.

**PALAVRAS-CHAVE:** equivalência farmacêutica, dissolução, biodisponibilidade, bioequivalência, equivalência terapêutica, intercambialidade, medicamentos genéricos.

## INTRODUÇÃO

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação de que ambos contém o mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa), na mesma dosagem e forma

farmacêutica, o que pode ser avaliado por meio de testes *in vitro* (Shargel & Yu, 1999; WHO, 1999). Portanto, pode ser considerada como um indicativo da bioequivalência entre os medicamentos em estudo, sem, contudo, garanti-la.

A legislação brasileira, tendo como base a regulamentação técnica e a experiência de diversos países na área de medicamentos genéricos, estabelece que para um medicamento ser registrado como genérico é necessário que se comprove sua equivalência farmacêutica e bioequivalência (mesma biodisponibilidade) em relação ao medicamento de referência indicado pela ANVISA (Brasil, 2003a).

Tal fato, aliado ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade (BPF), fornecem as bases técnicas e científicas para a intercambialidade entre o genérico e seu medicamento de referência, uma vez que, nesse caso, ambos podem ser considerados equivalentes terapêuticos, ou seja, medicamentos que apresentam a mesma eficácia clínica e o mesmo potencial para gerar efeitos adversos (Marzo & Balant, 1995; Meredith, 1996; WHO, 1996; Benet, 1999; Marzo, 1999; Meyer, 1999).

O medicamento de referência é, geralmente, o inovador cuja biodisponibilidade foi determinada durante o desenvolvimento do produto e que teve sua eficácia e segurança comprovadas por meio de ensaios clínicos, antes da obtenção do registro para comercialização. Nesse caso, a empresa fabricante desenvolveu a formulação e a forma farmacêutica adequadas à via de administração e ao objetivo terapêutico do medicamento, estabelecendo e validando os processos de fabricação, bem como as especificações que deverão ser reproduzidas posteriormente, lote a lote (Storpiertis, 1999).

Para o medicamento genérico, o fabricante deve investir no desenvolvimento farmacotécnico de um produto que cumpra com as mesmas especificações *in vitro*, em relação ao medicamento de referência. Entretanto, aceita-se que a formulação e o processo de fabricação não sejam idênticos, o que geralmente ocorre devido aos diferentes equipamentos e fornecedores de matérias-primas empregados por distintos fabricantes, desde que essas diferenças não comprometam a bioequivalência entre os produtos (Dighe, 1999).

Nesse contexto, é fundamental ressaltar que diferenças em relação a características físicas e físico-químicas do fármaco e demais componentes da formulação, bem como nos processos de fabricação, podem gerar diferenças na biodisponibilidade que, no caso do genérico, podem comprometer a bioequivalência e, conseqüentemente, a intercambialidade. Entretanto, tal fato pode ser evitado realizando-se o desenvolvimento farmacotécnico do produto de forma adequada (Storpiritis *et al.*, 1999).

Assim sendo, merecem atenção especial as formas farmacêuticas em que o fármaco está presente na forma sólida, cuja dissolução pode ser afetada significativamente pelas características inerentes ao próprio fármaco, bem como pela presença de excipientes que favorecem ou dificultam a dissolução, além das técnicas de fabricação empregadas (Gibaldi, 1991). Portanto, formas farmacêuticas sólidas de uso oral, de liberação imediata ou modificada, são aquelas que, potencialmente, podem apresentar problemas em relação à biodisponibilidade e à bioequivalência (Abdou, 1989; Arancibia, 1991; Banakar, 1992).

Essa constatação torna-se clara quando se considera os casos de isenção de testes de bioequivalência para o registro de determinados medicamentos genéricos, como por exemplo, as soluções aquosas injetáveis por via intravenosa. Nessas formas farmacêuticas, o fármaco já está dissolvido e toda a dose será administrada diretamente na corrente circulatória do paciente, o que implica em 100% de biodisponibilidade. Para um genérico desse tipo, a comprovação da equivalência farmacêutica e das BPFC é suficiente para garantir a intercambialidade com o medicamento de referência (Brasil, 2003b).

Outro exemplo de isenção corresponde a determinadas soluções aquosas de administração oral, que também apresentam o fármaco já dissolvido, e em condições de ser absorvido pelo organismo. Para tais medicamentos, a experiência internacional demonstrou que não é necessário requerer a comprovação da bioequivalência do genérico em relação ao referência para fins de registro, uma vez que a bioinequivalência é altamente improvável, desde que a formulação do genérico não contenha qualquer substância que possa alterar a

absorção do fármaco, em relação à formulação do medicamento de referência (Brasil, 2003b).

Portanto, as preocupações em termos de biodisponibilidade, bioequivalência e intercambialidade recaem sobre medicamentos apresentados sob formas farmacêuticas para as quais existem muitos fatores que podem alterar a liberação, a dissolução e a absorção do fármaco no organismo. Tais fatores devem ser amplamente estudados durante o desenvolvimento farmacotécnico do produto, o que, no entanto, não exclui a necessidade da realização do teste de bioequivalência (Banakar, 1992; Manadas *et al.*, 2002).

Desse modo, o teste de bioequivalência realizado de acordo com as Boas Práticas de Clínica (BPC) e de Laboratório (BPL), empregando-se voluntários sadios, é fundamental para garantir que dois medicamentos que comprovaram a equivalência farmacêutica apresentarão o mesmo desempenho no organismo em relação à biodisponibilidade, expressa em termos da quantidade absorvida do fármaco, a partir da forma farmacêutica administrada, e da velocidade do processo de absorção (Storpirtis & Consiglieri, 1995; Shargel & Yu, 1999; Storpirtis, 1999; Consiglieri & Storpirtis, 2000).

## **FATORES QUE AFETAM A DISSOLUÇÃO E A ABSORÇÃO DE FÁRMACOS**

O processo de absorção pode ser modulado pela velocidade de dissolução do fármaco nos líquidos do trato gastrointestinal (Shargel & Yu, 1999). Entre os fatores que podem alterar a desagregação da forma farmacêutica e a dissolução do fármaco destacam-se:

### **1. Processo de obtenção do fármaco e suas propriedades físico-químicas**

A existência de **polimorfismo** pode influenciar a biodisponibilidade, a estabilidade química e física do fármaco e ter implicações no desenvolvimento e

estabilidade da forma farmacêutica, levando-se em consideração as alterações ocorridas nas características dos cristais (Arancibia & Pezoa, 1992).

Define-se polimorfismo como a propriedade que certas substâncias apresentam de cristalizar sob distintas formas cristalinas, quimicamente idênticas, mas com diferentes propriedades físicas (ponto de fusão, solubilidade). Tal fato decorre das condições empregadas na síntese e purificação da substância, dependendo, por exemplo, do tipo de solvente utilizado e da temperatura da reação (Cárcamo, 1992; Ritschel & Kearns, 1999; Ansel *et al.*, 2000; Martin & Viladrosa, 2000; Vippagunta *et al.*, 2000).

Dois polimorfos de um mesmo composto podem ser tão diferentes em estrutura cristalina e propriedades como dois compostos distintos, sendo que essas diferenças manifestam-se enquanto o fármaco está em estado sólido, ou seja, uma vez obtida a solução as diferentes formas não podem mais ser distinguidas (Martin & Viladrosa, 2000; Vippagunta *et al.*, 2000).

Portanto, podem ser esperadas diferenças na ação do fármaco, em termos farmacológicos e terapêuticos devido à presença de polimorfos em formas farmacêuticas sólidas, assim como em suspensões líquidas (Ansel *et al.*, 2000; Martin & Viladrosa, 2000). Outro fator importante é que o polimorfo menos estável tende a se transformar no polimorfo mais estável (transição polimórfica), o que pode ocorrer em função do tempo e da temperatura de armazenamento, do tipo de processo de compressão utilizado e da redução do tamanho de partículas (Shargel & Yu, 1999; Ansel *et al.*, 2000)

Caso no momento da formulação não seja verificado qual será o polimorfo utilizado, pode-se obter um produto ineficaz devido ao comprometimento da dissolução do fármaco e, conseqüentemente, de sua biodisponibilidade.

Outro aspecto a ser considerado, e que enfatiza a importância do controle da rota de síntese de substâncias de interesse farmacológico, é o **comportamento estereoquímico das moléculas**. Grande parte das moléculas biológicas é quiral, sendo isoladas normalmente como um único estereoisômero (Shargel & Yu, 1999).

Quirais são moléculas de composição química idêntica, mas que não são sobreponíveis com sua imagem no espelho. A maior parte das rotas de síntese empregadas atualmente dá origem a racematos, ou seja, uma mistura de estereoisômeros, pelo fato de serem rotas menos complexas em termos tecnológicos. Aparentemente, essa diferença é irrelevante. Entretanto, tais compostos podem apresentar atividades biológicas distintas ou diferenças significativas em relação à intensidade da ação farmacológica (Lima, 1997).

Outros fatores ligados às propriedades físico-químicas do fármaco também devem ser considerados:

- **tamanho das partículas:** com a redução do tamanho das partículas do fármaco obtém-se maior área superficial do sólido em contato com o meio de dissolução, resultando em maior velocidade de dissolução (Ansel *et al.*, 2000; Martin & Viladrosa, 2000).
- **higroscopicidade:** as formas anidras dos fármacos apresentam atividade termodinâmica maior em relação aos seus hidratos correspondentes e, conseqüentemente, maior solubilidade e velocidade de dissolução em relação às formas hidratadas (Abdou, 1989).
- **solubilidade:** somente o fármaco dissolvido nos líquidos do trato gastrointestinal pode ser absorvido, o que requer determinada hidrossolubilidade; entretanto, o fármaco deve apresentar também certa lipossolubilidade para atravessar as membranas biológicas que são de natureza lipo-protéica; os compostos relativamente insolúveis têm absorção incompleta ou irregular (Shargel & Yu, 1999).

## 2. Natureza dos excipientes que compõem a formulação

Os excipientes presentes em uma formulação farmacêutica podem afetar a dissolução do fármaco e, conseqüentemente, a velocidade e quantidade pelas quais o mesmo estará disponível para ser absorvido (Gibaldi, 1991). Tal fato ressalta a importância da avaliação do impacto das alterações efetuadas na formulação, após o registro do medicamento como genérico, em relação ao perfil

de dissolução do fármaco contido em formas farmacêuticas sólidas, o que, muitas vezes, pode requerer a realização de novo teste de bioequivalência (Brasil, 2003c).

Cabe ressaltar que, em relação aos excipientes, a RDC 135 de 29 de maio de 2003, atualmente em vigor para o registro de medicamentos genéricos, estabelece que os excipientes empregados na formulação desses medicamentos podem ou não ser idênticos aos empregados na formulação de seus respectivos medicamentos de referência (Brasil, 2003a). Dessa forma, é possível que dois produtos sejam considerados equivalentes farmacêuticos, mas apresentem formulações diferentes em relação à composição quali e quantitativa dos excipientes (Dighe, 1999).

Alguns componentes das formulações, como amido e outros desintegrantes tendem a favorecer a dissolução. Outros como o talco e o estearato de magnésio, que atuam como deslizante e lubrificante, respectivamente, dificultam a dissolução e devem ser adicionados em quantidades mínimas (Gibaldi, 1991).

Também são importantes, no caso de comprimidos revestidos e drágeas, as diferenças no tipo e composição do revestimento, uma vez que há vários polímeros atualmente disponíveis comercialmente e empregados para exercer distintas funções, desde a gastro-resistência até a formação de matrizes que modulam a liberação do fármaco. Esses fatores afetam diretamente os processos de desagregação do medicamento nos líquidos do trato gastrointestinal, influenciando a dissolução e, conseqüentemente, a absorção do fármaco (Storpirtis & Rodrigues, 1998; Manadas *et al.*, 2002).

### **3. Tecnologia de fabricação**

Os processos envolvidos na fabricação dos medicamentos também podem influenciar a dissolução e a biodisponibilidade. Comprimidos obtidos por compressão direta, granulação via seca ou via úmida podem apresentar comportamentos *in vitro* e *in vivo* diferentes. Aspectos como forma e condições de secagem do granulado, tempo de mistura ou agitação, velocidade e força de

compressão também podem alterar significativamente o desempenho da forma farmacêutica no organismo (Manadas *et al.*, 2002).

Nesse sentido, torna-se relevante destacar que com o aparecimento no mercado de excipientes com características especiais de compressibilidade, as empresas tendem a substituir o processo de granulação via úmida pela compressão direta. Entretanto, no caso de medicamentos já registrados e comercializados, essa alteração deve ser cuidadosamente avaliada quanto ao possível impacto nas características de dissolução e biodisponibilidade (Shargel & Yu, 1999).

## **RELAÇÃO ENTRE DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO, PERFIL DE DISSOLUÇÃO E BIODISPONIBILIDADE**

Considerando-se que os medicamentos sólidos de uso oral são aqueles que podem apresentar maiores problemas em relação a biodisponibilidade, torna-se mandatório avaliar o impacto desses fatores sobre a dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica, realizando teste *in vitro* que permita visualizar como a dissolução ocorre em função do tempo (Arancibia *et al.*, 1992).

Esse teste, conhecido como perfil de dissolução, derivou-se do teste de dissolução de um único ponto incluído na maioria das farmacopéias, e tem sido utilizado como ferramenta no desenvolvimento de formulações, uma vez que evidencia diferenças na dissolução causadas por fatores ligados ao fármaco, aos excipientes e à técnica de fabricação empregada (Del Comune *et al.*, 1996; Yugue *et al.*, 1996; Storpirtis *et al.*, 1998).

Para obter o perfil de dissolução deve-se realizar várias coletas do meio de dissolução, em tempos adequados, determinando-se a porcentagem de fármaco dissolvido a cada tempo. É importante empregar método para quantificação do fármaco previamente desenvolvido e validado. A partir da curva resultante pode-se determinar a cinética do processo de dissolução, bem como calcular diversos parâmetros, tais como o tempo de latência da forma farmacêutica (tempo para o

início do processo de desagregação) e a eficiência de dissolução (Cárcamo, 1992; Ferraz *et al.*, 1998; Porta *et al.*, 2002).

Durante o desenvolvimento de um medicamento genérico na forma farmacêutica sólida, a empresa deve buscar reproduzir, a partir de seu produto, o mesmo perfil de dissolução obtido com o medicamento de referência, adotando como critério de semelhança entre os perfis o fator  $f_2$ , cujo resultado deverá estar entre 50 e 100 (Liu *et al.*, 1997; Shah *et al.*, 1998).

Entretanto, o fato de obter a semelhança entre os perfis de dissolução (*in vitro*) não garante que os produtos serão bioequivalentes. Em alguns casos, o candidato a genérico pode ter comprovado a equivalência farmacêutica em relação ao referência, apresentar perfil de dissolução considerado semelhante ao referência e, mesmo assim, não passar pelo teste de bioequivalência (*in vivo*), o que motiva muitas empresas a realizarem um teste piloto *in vivo*, com menor número de voluntários (seis, por exemplo), para avaliar o comportamento da formulação que está sendo desenvolvida, antes de submetê-la ao teste de bioequivalência (Marques, M.R.C. – Information and Standards Development Department, US Pharmacopoeia – Comunicação pessoal, 2004).

## **DESENVOLVIMENTO DE ESPECIFICAÇÕES FARMACOPÉICAS PARA DISSOLUÇÃO FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS**

No caso do medicamento inovador, o método e as especificações relativos à dissolução são estabelecidos, definitivamente, após a realização do ensaio que determina sua biodisponibilidade absoluta (fração da dose administrada efetivamente absorvida por via extravascular, tendo como referência, quando possível, a mesma dose administrada por via intravenosa) e dos ensaios clínicos que comprovam a eficácia clínica e a segurança do medicamento (Storpiertis & Consiglieri, 1995).

Desse modo, otimiza-se e valida-se o teste que será empregado no controle de qualidade rotineiro, lote a lote, após registro e autorização de comercialização do produto, e que deverá ser discriminativo para qualquer

alteração que ocorra e que possa afetar a dissolução do fármaco (Marques & Brown, 2002; Skoug *et al.*, 1996).

Em muitos casos, especialmente para formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada, a empresa pode ainda investir mais recursos na tentativa de obter uma correlação entre parâmetros derivados da dissolução (*in vitro*) e da absorção (biodisponibilidade absoluta) determinada *in vivo* (Manadas *et al.*, 2002).

Tal investimento justifica-se quando se obtém uma correlação *in vitro-in vivo* de nível A, para a qual as curvas de porcentagem de fármaco dissolvido *versus* tempo e de porcentagem de fármaco absorvido *versus* tempo podem ser descritas pela mesma equação matemática, o que implica em que as curvas se sobrepõem (Storpiertis & Consiglieri, 1995). Esse tipo de correlação de dados permite que alterações de formulação ou de processo de fabricação, posteriores ao registro do medicamento, possam ser justificadas pelo fabricante, sendo avaliadas e aceitas pela autoridade regulatória, quando pertinente, sem a necessidade de realizar novo teste de bioequivalência, desde que se comprove que as formulações pré e pós alteração geram perfis de dissolução comparáveis (Uppoor, 2001).

Na Farmacopéia Americana, o teste de dissolução que consta na monografia do produto é aquele que foi desenvolvido pela empresa inovadora. Em alguns casos, será incluído, posteriormente, outro teste de dissolução para o medicamento genérico, desde que a empresa fabricante comprove que, apesar de seu produto ser bioequivalente ao inovador, o teste de dissolução que consta da referida monografia não é adequado para controlar a qualidade do seu produto. Como a bioequivalência é soberana, aceita-se que seja empregado outro teste de dissolução, desde que devidamente justificado e validado (Marques, M.R.C. – Information and Standards Development Department, US Pharmacopoeia – Comunicação pessoal, 2004).

## **TESTE DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA (MEDICAMENTO TESTE COMPARADO AO REFERÊNCIA) VERSUS LAUDO ANALÍTICO DO MEDICAMENTO TESTE (CUMPRIMENTO DE ESPECIFICAÇÕES FARMACOPÉICAS)**

O teste de equivalência farmacêutica implica na execução de testes físicos e físico-químicos comparativos entre o candidato a genérico e seu respectivo medicamento de referência, realizado por centro prestador de serviço em equivalência farmacêutica (EQFAR) devidamente habilitado pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS – ANVISA).

Essa exigência baseia-se em:

- Por razões de caráter ético, não se deve expor seres humanos a testes de bioequivalência, sem a garantia prévia de que os lotes dos medicamentos a serem utilizados no estudo cumprem com os requisitos de qualidade normatizados pelas BPFC vigentes no país.
- Nem todos os medicamentos dispõem de monografias descritas em compêndios oficiais, o que requer que o fabricante do genérico estabeleça os testes a serem realizados e valide os métodos analíticos a serem utilizados (os métodos serão covalidados posteriormente pelo EQFAR, caso a empresa não disponha de laboratório habilitado para execução desses testes).
- A constatação de que o teste de bioequivalência será realizado entre medicamentos cujo teor de fármaco não apresente diferença maior do que 5% e que tenham sido fabricados preferencialmente até 6 meses antes da data do teste, aliada à validação dos processos de fabricação e ao cumprimento das BPFC vigentes, é fundamental para assegurar que a intercambialidade entre o genérico e o referência será mantida durante todo o período em que os mesmos se mantiverem no mercado.
- No caso de medicamentos isentos de bioequivalência, a equivalência farmacêutica passa a ser o principal requisito que sustenta a intercambialidade.

## **FATORES RELACIONADOS AO ENSAIO *IN VIVO* QUE AFETAM A CONCLUSÃO SOBRE A BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE MEDICAMENTOS**

Além dos fatores relacionados anteriormente, pode haver falha em demonstrar a bioequivalência entre dois medicamentos considerados equivalentes farmacêuticos devido a fatores relacionados diretamente à natureza do teste de bioequivalência. Entre eles destacam -se:

### **1. Características de absorção do fármaco**

Existem fármacos que apresentam maior variabilidade em relação a parâmetros relacionados à absorção, o que dificulta o estabelecimento da bioequivalência entre produtos ou até mesmo entre dois lotes de um mesmo produto (Boddy *et al.*, 1995; Shah *et al.*, 1996; Tothfalusi *et al.*, 2001).

Quanto maior a variabilidade, maior deverá ser o número de voluntários sadios empregado no teste de bioequivalência, sendo que o cálculo do número adequado de voluntários a serem incluídos no estudo deve ser realizado com base em dados de coeficiente de variação (CV) dos parâmetros de absorção a serem considerados, constantes na literatura, ou derivados de estudos prévios (Chow & Liu, 1992; Brasil, 2003d).

### **2. Planejamento do estudo de bioequivalência**

A realização do teste de bioequivalência deve ser precedida, necessariamente, pela realização do teste de equivalência farmacêutica. A comparação dos perfis de dissolução do fármaco a partir dos medicamentos em estudo, antes da realização do teste de bioequivalência, também é necessária e recomendável. Entretanto, como abordado anteriormente, a demonstração da semelhança entre os perfis de dissolução *per se* não qualifica os produtos como bioequivalentes (Shargel & Yu, 1999).

Para que o estudo de bioequivalência apresente resultados confiáveis é necessário que o mesmo seja bem planejado e conduzido. Esse planejamento envolve todas as etapas: clínica, analítica e estatística (Storpiertis & Consiglieri, 1995; Consiglieri & Storpiertis, 2000).

Na etapa clínica devem ser estabelecidos o cronograma de coleta das amostras, de acordo com o tipo de forma farmacêutica (liberação imediata ou modificada) e a meia-vida de eliminação do fármaco. Os critérios de inclusão e exclusão de voluntários do estudo devem ser suficientes para selecionar voluntários saudáveis, evitando que características fisiológicas dos indivíduos interfiram nos resultados. A forma pela qual as amostras serão coletadas, processadas, armazenadas e transportadas também faz parte do planejamento da etapa clínica (Shargel & Yu, 1999).

A etapa analítica é aquela em que o fármaco é quantificado nas amostras e deve, por essa razão, ser realizada de forma a não deixar dúvidas sobre os resultados obtidos. Durante o planejamento da etapa analítica devem ser estabelecidos o analito a ser quantificado (fármaco inalterado, metabólito ou pró-fármaco), a matriz biológica utilizada (sangue total, plasma, soro ou urina) e o método analítico adequado. O método de quantificação deve ser específico para cada analito, exato e relativamente simples, de modo a minimizar os erros. Toda a metodologia deve estar devidamente validada antes da realização do estudo, apresentando todos os parâmetros de validação previamente estabelecidos (Bressole *et al.*, 1996; Causon, 1997).

A etapa estatística começa, na realidade, antes do início do estudo, com o cálculo do número adequado de voluntários para o fármaco em questão e a elaboração da lista de randomização. Também faz parte do planejamento da etapa estatística, o tratamento a que serão submetidos os dados gerados na etapa analítica (Shargel & Yu, 1999).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Na última década, a evolução dos aspectos técnicos da regulamentação brasileira na área de medicamentos, tendo como base princípios científicos, é inquestionável. A implantação dos medicamentos genéricos tem colaborado para o aprimoramento da fabricação e garantia de qualidade dos medicamentos no país, introduzindo conceitos tais como equivalência farmacêutica, biodisponibilidade e bioequivalência.

Nesse processo, a qualificação profissional tem sido fundamental, bem como a interação e o debate envolvendo autoridades e pesquisadores pertencentes à agência regulatória, ao setor regulado e às universidades. O processo de análise e registro de medicamentos tem sido otimizado, bem como o intercâmbio com instituições internacionais.

Além disso, as perspectivas reais de consolidação dos mecanismos de transformação do mercado farmacêutico nacional, nos próximos anos, requerem atitudes concretas e participação de todos os segmentos envolvidos como forma de garantir à população o acesso a medicamentos de qualidade assegurada a custos compatíveis.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ABDOU, H.M. - Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence. Easton: Mack Publishing Company, 1989. 554p.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. - Farmacotécnica - Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos. 6ª. ed. São Paulo: Editorial Premier, 2000, 568p.

ARANCÍBIA, A. – Calidad biofarmacéutica. Estudios in vitro y in vivo. Acta Farm. Bonaerense, Buenos Aires, v. 10, n.2, p. 123-133, 1991.

ARANCÍBIA, A. & PEZOA, R. – Biodisponibilidad de Medicamentos – Simpósio Internacional I. Santiago. Editorial Universitária. Universidad de Chile. 1992. 309p.

ARANCÍBIA, A.; GAI, M.N.; MELLA, F. – Biodisponibilidad de Medicamentos – Simpósio Internacional II. Santiago: Editorial Universitária. Universidad de Chile. 1992. 273p.

BANAKAR, U.K. - Pharmaceutical Dissolution Testing. New York: Marcel Dekker Inc., 1992. 437p.

BENET, L. Z. – Understanding bioequivalence testing. Transplant. Proc., New York, v.31, suppl. 3ª, p.75-95, 1999.

BODDY, A. W.; SNIKERIS, F. C.; KRINGLE, R. O.; WEY, G. C. G.; OPPERMAN, J. A.; MIDHA, K. K. – An approach for widening the bioequivalence acceptance limits in the case on highly variable drugs. Pharm. Res., New York, v.12, n.12, p. 1865-68, 1995.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n.135, de 29 de maio de 2003. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. Diário Oficial da União, Brasília, 02 jun. 2003a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE n.897, de 29 de maio de 2003. Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência. Diário Oficial da União, Brasília, 02 jun. 2003b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. RE n.893, de 29 de maio de 2003. Guia para realização de alterações, inclusões e notificações pós-registro de medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, 02 jun. 2003c.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. RE n.898, de 29 de maio de 2003. Guia para planejamento e realização da etapa estatística de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. Diário Oficial da União, Brasília, 02 de jun. 2003d.

BRESSOLE, F.; BROMET-PETIT, M.; AUDRAN, M. – Validation of liquid chromatographic and gas chromatographic methods: applications to pharmacokinetics. J. Chromatogr., B: Biomed. Sci. Appl., Amsterdam, v.686, n.1, p. 3-10, 1996.

CÁRCAMO, C.E. - Control de calidad biofarmaceutico de medicamentos. Santiago: Balgraf, 1992. 302 p.

CAUSON, R. – Validation of chromatographic methods in biomedical analysis: view point and discussion. J. chromatogr., B: Biom. Appl., Amsterdam, v. 689, n.1, p. 175-180, 1997.

CHOW, S. C.; LIU, J. P. – Power and sample size determination. In: Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. Chow, S. C.; LIU, J. P. (eds.). Marcel Dekker: New York, p. 126-61, 1992.

DIGHE, S. V. – A review of the safety of generic drugs. Transplant. Proc., New York, v.31, suppl. 3A, p.235-245, 1999.

GIBALDI, M. - Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. 4<sup>a</sup>. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991. 406p.

LIMA, V.L.E. - Os fármacos e a quiralidade: uma breve abordagem. Química Nova, v. 20, n.6, p. 657-663, 1997.

- MARQUES, M.R.C. & BROWN, W. – Desenvolvimento e validação de métodos de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais. Rev. Analytica, n.1, p.48-51, 2002.
- MARTÍN, I.D.; VILADROSA J.L.- Liberación: factores fisicoquímicos. In: BERROZPE, J.D.; LANA O, J.M.; DELFINA, J.M.P. Biofarmacia y Farmacocinética. Madrid: Editorial Sintesis, 2000. Vol II. Cap. 13. p. 276-292.
- MARZO, A. – Open questions on bioequivalence: some problems and some solutions. Pharm. Res. New York, v.40, n.4, p. 357-368, 1999.
- MARZO, A.; BALANT, L. P. – Bioequivalence: an updated reappraisal addressed to applications o interchangeable multi-sorce pharmaceutical products. *Arzneim. – Forsch./Drug Res.*, Aulendorf, v. 45, n.2, p. 109-115, 1995.
- MEREDITH, P. A – Generic drugs: therapeutic equivalence. *Drug Saf.*, Auckland, v.15, n.4, p.233-242, 1996.
- MEYER, G. F. – History and regulatory issues of generic drugs. *Transplant. Proc.* Ney York, v.31, suppl. 3A, p.105-125, 1999.
- PORTA, V.; YAMAMICHI, E.; STORPIRTIS, S. – Avaliação biofarmacêutica *in vitro* de cápsulas de fluconazol. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v.38, n.3, p.333-343, 2002.
- RITSCHER, W.A., KEARNS, G.L. - Handbook of basic pharmacokinetics – including clinical applications. 5 ed. Washington: American Pharmaceutical Association, 1999.

- SHAH, V. P.; YACOBI, A.; BARR, W.H.; BENET, L. Z.; BREIMER, D. – Evaluation of orally administered highly variable drugs and drug formulations. *Pharm. Res.*, New York, v.13, p.1590-1595, 1996.
- SHARGEL, L. & YU, A.B.C. – *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*. 4a. ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999. 768p.
- SKOUG, J.W.; HALSTEAD, G.W.; THEIS, D.L.; FREEMAN, J.E.; FAGAM, D.T.; ROHRS, B.R. – Strategy for the development and validation of dissolution tests for solid oral dosage forms. *Pharm. Tech.*, Duluth, v.20, n.5, p.58-72, 1996.
- STORPIRTIS, S. – *Biofarmacotécnica: Fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos*. São Paulo: [s.n.], 1999. 78p.
- STORPIRTIS, S.; KIMURA, C. M. R. E.; REZENDE, K. R.; PALUDETTI, L. A.; MORI, A. L. P. M. – Estudo comparativo da cinética de dissolução de ibuprofeno em comprimidos de liberação imediata comercializados no Brasil. *Rev. Bras. Cien. Farm.*, São Paulo, v.35, n.2, p.281-288, 1999.
- STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P.G.; RODRIGUES, D.; MARANHO, D. - Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. *Rev. Bras. Cien. Farm.*, São Paulo, v.35, n.1, p.1-16, 1999.
- STORPIRTIS, S.; RODRIGUES, D.; – In vitro evaluation of dissolution properties and degradation products of omeprazole in enteric-coated pellets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v.24, n.11, p.1101-1107, 1998.

TOTHFALUSI, I.; ENDRENYI, L.; MIDHA, K. K.; RAWSON, M. J.; HUBBARD, D. – Evaluation of the bioequivalence on highly-variable drugs and drug products. Pharm. Res., New York, v.18, n.6, p. 728-33, 2001.

UPPOOR, V..R..S. – Regulatory perspectives on *in vitro* (dissolution)/*in vivo* (bioavailability) correlations. J. Controlled Release, Shannon, v.72, p.127-132, 2001.

VIPPAGUNTA, S.; BRITAIN, H. G.; GRANT, D. J. W. - Crystalline solids. Advanced Drug Delivery Reviews, v.48, p. 3-26, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparation. 34 report. Geneva: WHO, 1996. 46p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for a drug regulatory authority. Geneva: [s.n.], 1999.

YUGUE, R. T.; FERRAZ, H. G.; YUGUE, S. C.; FERNANDES, E.; STORPIRTIS, S. – Perfil de dissolução do cloridrato de diltiazem a partir de formas farmacêuticas sólidas de ação prolongada comercializadas no Brasil. Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo, São Paulo, v.32, n.2, p.77-80, 1996.