

**SIMPÓSIO LATINO AMERICANO DE POLIMORFISMO
E CRISTALIZAÇÃO EM FÁRMACOS E
MEDICAMENTOS (LAPOLC)**

Fortaleza - CE - Brasil

01.10.2007

**IMPACTO DO POLIMORFISMO NA BIOEQUIVALÊNCIA
E BIODISPONIBILIDADE DE MEDICAMENTOS**

Profa. Dra. Sílvia Storpirtis

- ***Professora Associada da Faculdade de Ciências Farmacêuticas e do Hospital Universitário da USP***
- ***Consultora Técnica da ANVISA
Unidade de Avaliação de Estudos de Biodisponibilidade e Bioequivalência de Medicamentos (1999 – 2006)***



CONTEÚDO DA APRESENTAÇÃO

- *Contexto Técnico-Científico*
- *Histórico e Origem dos Estudos de Biodisponibilidade*
- *Biodisponibilidade e Bioequivalência - Conceito e Aplicações*
- *Polimorfismo e Desenvolvimento Farmacotécnico*
- *Impacto do Polimorfismo sobre a Biodisponibilidade e Bioequivalência de Medicamentos*
- *Aspectos Regulatórios*
- *Conclusões e Perspectivas*

*Profa. Dra. Sílvia Storpirtis
FCF-HU-USP*



BIOFARMÁCIA OU BIOFARMACOTÉCNICA

BIOFARMACOTÉCNICA É A CIÊNCIA QUE AVALIA A RELAÇÃO ENTRE AS CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DO FÁRMACO, A FORMA FARMACÊUTICA E A VIA DE ADMINISTRAÇÃO SOBRE A VELOCIDADE E A EXTENSÃO DA ABSORÇÃO

PORTANTO, O DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO DE FORMULAÇÕES É FUNDAMENTAL PARA ASSEGURAR A QUALIDADE, EFICÁCIA E SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS

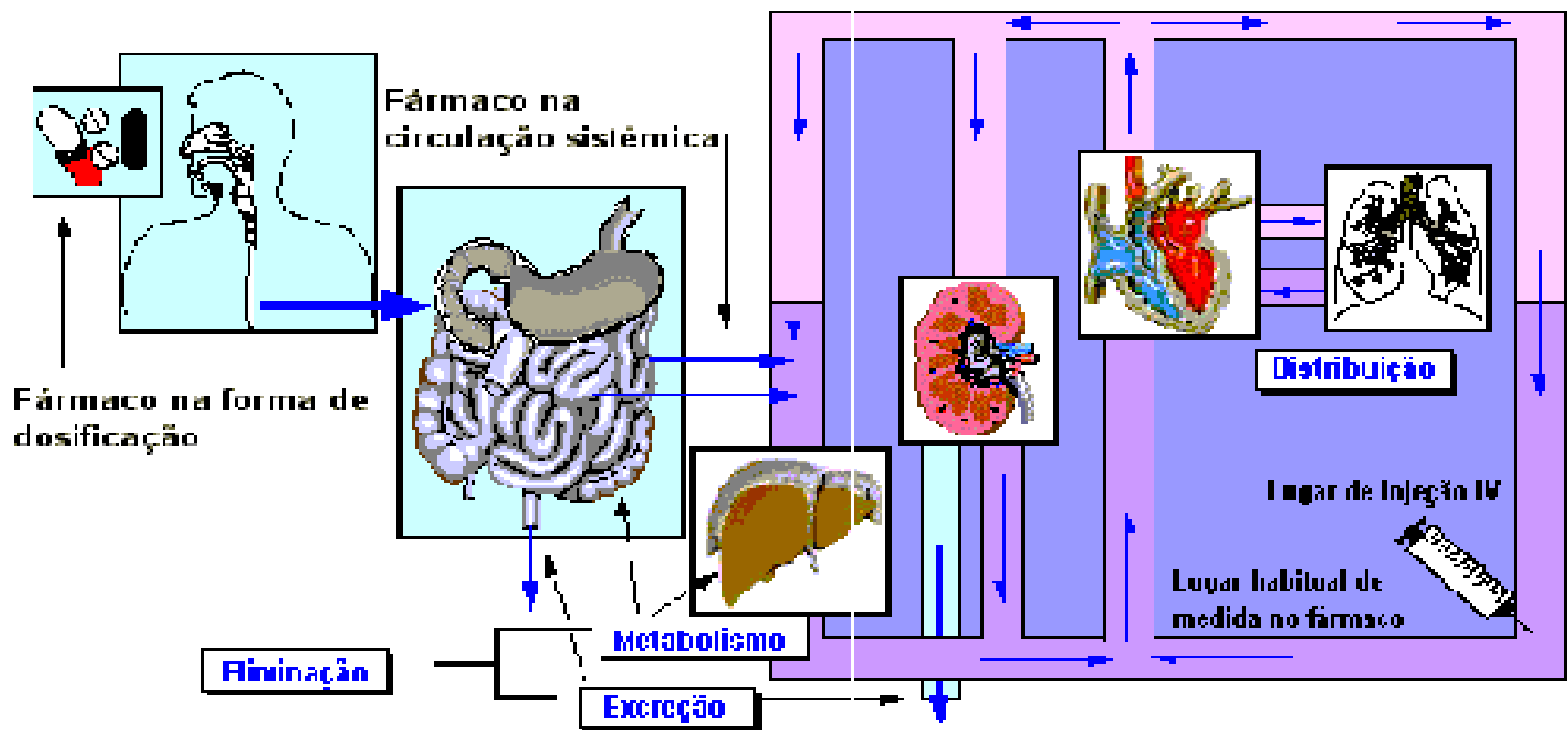
**Profa. Dra. Sílvia Storpirtis
FCF-HU-USP**



BIOFARMACOTÉCNICA

FASE DE ABSORÇÃO

FASE DE DISPOSIÇÃO



Ref. - AMIDON, G. et al. - Curso Internacional de Biofarmácia (2005)

Profa. Dra. Sílvia Storpirtis
FCF-HU-USP



HISTÓRICO E ORIGEM DOS ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE

***Profa. Dra. Sílvia Storpirtis
FCF-HU-USP***



BIODISPONIBILIDADE - HISTÓRICO

- **1.912 – PRIMEIROS ESTUDOS SOBRE ABSORÇÃO DE COMPOSTOS EXÓGENOS**
- **1.945 – ABSORÇÃO DE VITAMINAS A PARTIR DE FORMAS FARMACÊUTICAS**

“ DISPONIBILIDADE FISIOLÓGICA ”



ORIGEM DOS ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE/BIOEQUIVALÊNCIA

***CASOS DE INEFICÁCIA CLÍNICA E DE INTOXICAÇÕES
COM MEDICAMENTOS***

ESTUDOS COLABORATIVOS

***REGULAMENTAÇÃO TÉCNICA
(EUA, CANADÁ, EMEA)***

***Profa. Dra. Sílvia Storpirtis
FCF-HU-USP***



BIODISPONIBILIDADE E BIOEQUIVALÊNCIA - CONCEITOS E DEFINIÇÕES

***Profa. Dra. Sílvia Storpirtis
FCF-HU-USP***



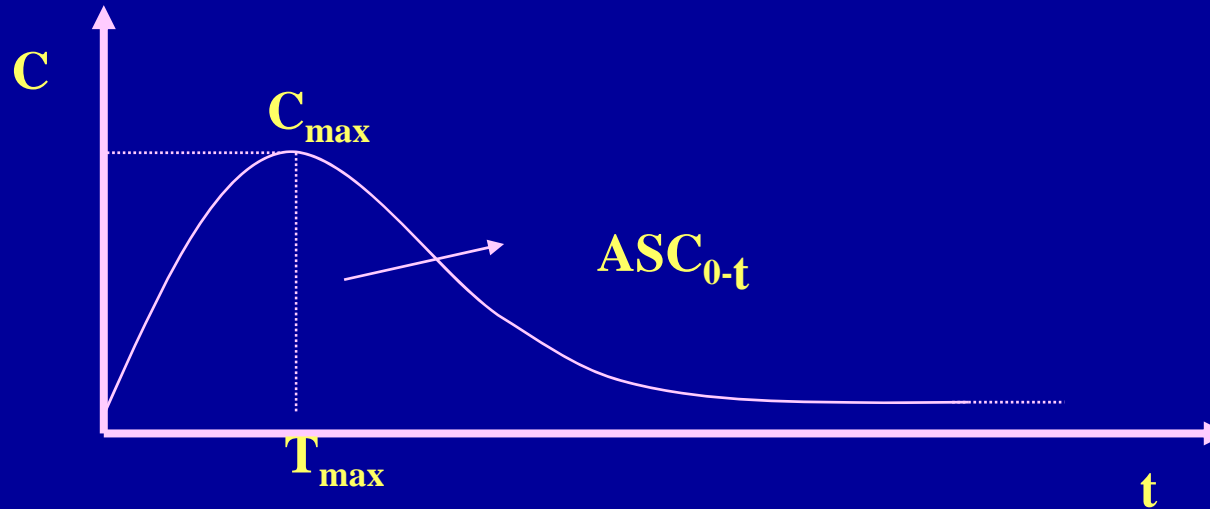
BIODISPONIBILIDADE - CONCEITO

REFERE-SE À VELOCIDADE E À EXTENSÃO PELAS QUAIS UM FÁRMACO É ABSORVIDO A PARTIR DE UMA FORMA FARMACÊUTICA E SE TORNA DISPONÍVEL NO SÍTIO DE AÇÃO

A FRAÇÃO OU PORCENTAGEM DA DOSE ADMINISTRADA QUE EFETIVAMENTE ALCANÇA A CIRCULAÇÃO SISTÊMICA É CHAMADA DE BIODISPONIBILIDADE ABSOLUTA OU SISTÊMICA



PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DA BIODISPONIBILIDADE



A ASC_{0-t} expressa a quantidade absorvida (ou a extensão da absorção) e C_{max} (relacionado a t_{max}) reflete a velocidade do processo

*Profa. Dra. Sílvia Storpirtis
FCF-HU-USP*



BIOEQUIVALÊNCIA - CRITÉRIO

É UM CASO PARTICULAR DA BIODISPONIBILIDADE RELATIVA, OU SEJA, É O ESTUDO COMPARATIVO DAS BIODISPONIBILIDADES DE MEDICAMENTOS, EMPREGANDO-SE O CRITÉRIO DA BIOEQUIVALÊNCIA (quando os intervalos de confiança 90% das razões $\log A_{SCo-t} (T) / \log A_{SCo-t} (R)$ e $\log C_{max} (T) / \log C_{max} (R)$ estão entre 80 e 125%)



APLICAÇÕES DA BIODISPONIBILIDADE E DA BIOEQUIVALÊNCIA NA ÁREA DE MEDICAMENTOS

***Profa. Dra. Sílvia Storpirtis
FCF-HU-USP***



REGISTRO DE FÁRMACOS E MEDICAMENTOS (FDA-USA)

- **INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATION (IND)** – Fármaco novo – **observar polimorfismo**
- **NEW DRUG APPLICATIONS (NDA)** – Solicitação de registro para uma aplicação (medicamento novo)
- **ABBREVIATED NEW DRUG APPLICATIONS (ANDA)** – Solicitação de registro de medicamento genérico (processo abreviado)



MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

(Inovador)

(Síntese/Purificação/Caracterização)



Ensaio Pré-Clínico
(animais)



Ensaio Clínico
(voluntários sadios e pacientes)

D
E
S
E
N
V
O
L
V
I
M
E
N
T
O



F
A
R
M
A
C
O
T
É
C
N
I
C
O

- Farmacocinética
- Biodisponibilidade
- Eficácia Clínica
- Efeitos adversos



Informações (bula): posologia para determinada indicação terapêutica

MEDICAMENTO GENÉRICO (G) OU SIMILAR (S)

NÃO REQUERIDO

DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO

- mesmo fármaco
- mesma dosagem
- mesma forma farmacêutica



MESMA POSOLOGIA E INDICAÇÃO TERAPÊUTICA

IND = Investigational New Drug Application
NDA = New Drug Application

ANDA = Abbreviated New Drug Application
(após comprovação da Bioequivalência)

Brasil = Resolução RDC nº 136/03

Brasil = RDC nº 135/03(G), 133 e 134/03(S)



MEDICAMENTO INOVADOR

- **ENSAIOS CLÍNICOS – FASE I , II, III**
- **DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO – *avaliação do impacto do polimorfismo sobre a manufatura***
- **DEFINIÇÃO DAS FORMAS FARMACÊUTICAS/VIAS DE ADMINISTRAÇÃO**
- **AVALIAÇÃO DA *BIODISPONIBILIDADE ABSOLUTA* PARA TODAS AS FORMAS FARMACÊUTICAS DE ADMINISTRAÇÃO POR VIAS EXTRAVASCULARES**



MEDICAMENTO GENÉRICO

- *Estudo comparativo de BD entre o genérico e o produto de referência (inovador), empregando-se parâmetros PK (ASC, C_{max}, T_{max}), ou seja:*

Estudo de BIODISPONIBILIDADE RELATIVA empregando-se o critério da BIOEQUIVALÊNCIA para o registro do medicamento



INTERCAMBIALIDADE

EF

+

BE

=

ET

EF = Equivalência Farmacêutica (in vitro)

BE = Bioequivalência (in vivo)

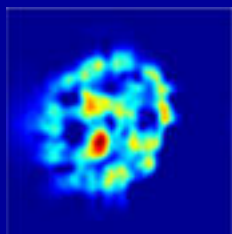
ET = Equivalência Terapêutica

A BIOEQUIVALÊNCIA É O TESTE INDIRETO DA EFICÁCIA CLÍNICA E DA SEGURANÇA DO MEDICAMENTO GENÉRICO

**Profa. Dra. Sílvia Storpirtis
FCF-HU-USP**



POLIMORFISMO E DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO



Características farmacocinéticas do princípio ativo (fármaco)

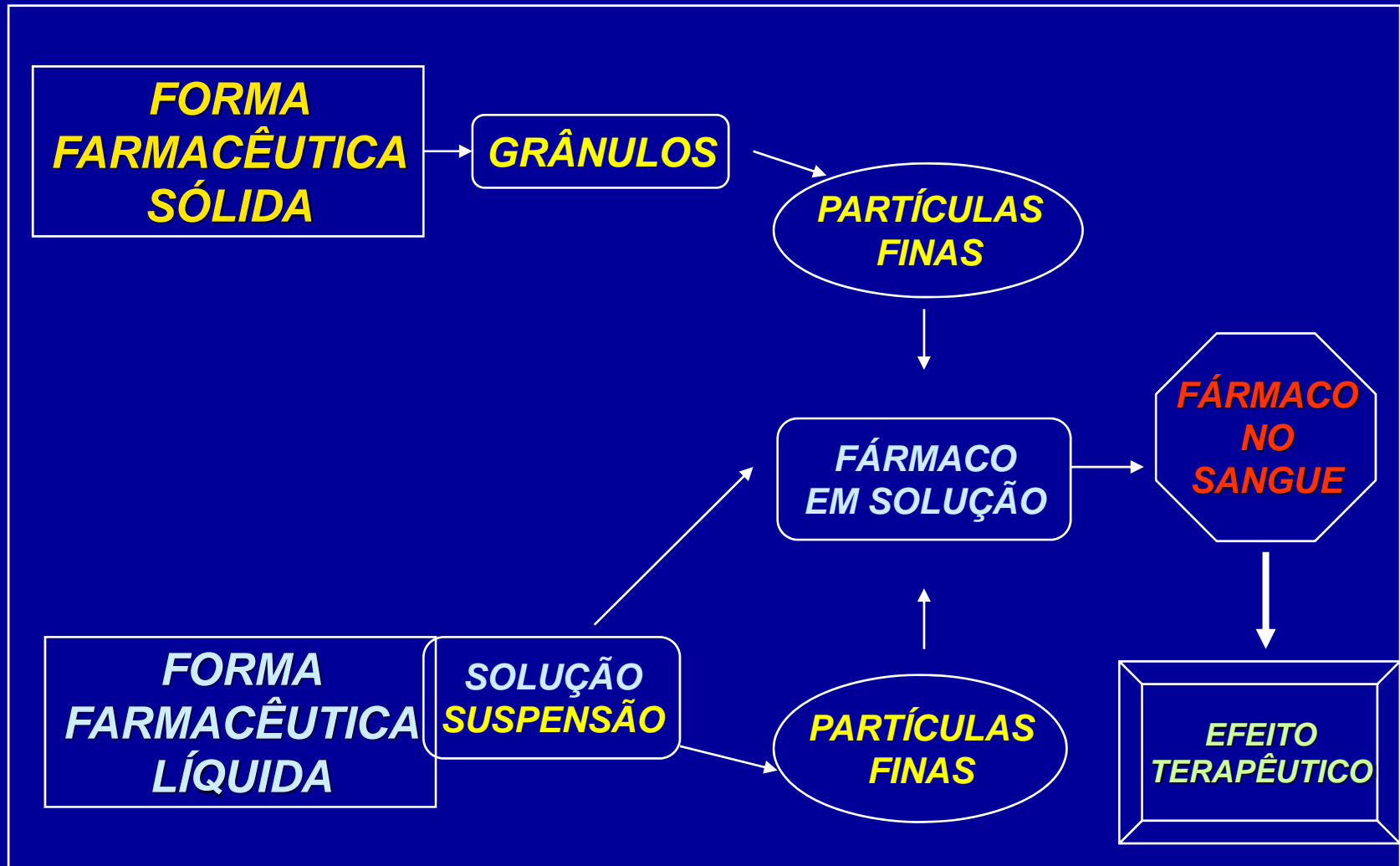


*Características da Formulação/Forma farmacêutica: fármaco (**observar polimorfismo**) + excipientes + processo produtivo + forma farmacêutica*

*Profa. Dra. Sílvia Storpirtis
FCF-HU-USP*



DISSOLUÇÃO, ABSORÇÃO E BIODISPONIBILIDADE



IMPACTO DO POLIMORFISMO SOBRE A BIODISPONIBILIDADE E BIOEQUIVALÊNCIA

Ocorrência de POLIMORFISMO pode ser determinante quando a *diferença na solubilidade dos polimorfos* for muito acentuada, o que pode implicar em diferenças na BD e, conseqüentemente, na BE

Entretanto, a motilidade do SGI e a permeabilidade do fármaco através da membrana intestinal são fatores que também podem alterar a BD, razão pela qual o *Sistema de Classificação Biofarmacêutica* deve ser considerado



SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA (SCB)

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

Ref. - AMIDON, G. et al. - Pharm. Res., v.12, n.3, p. 413-420, 1995

Profa. Dra. Sílvia Storpirtis
FCF-HU-USP



SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA (SCB)

Segundo o SCB, um fármaco é considerado altamente solúvel quando a maior dosagem se dissolve em 250 ml de um meio aquoso de pH entre 1 – 7,5

Ex. tartarato de metoprolol (AS – AP) – padrão interno para o SCB nos estudos de permeabilidade

Não há requisitos para polimorfismo nesse caso porque o fármaco é muito solúvel em pHs relevantes



SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA (SCB) e POLIMORFISMO

Para fármacos da Classe II e IV - absorção limitada pela dissolução - grandes diferenças na solubilidade dos polimorfos poderão causar impacto na BD

Quando a absorção for limitada pela permeabilidade intestinal - Classes I e III - as diferenças na solubilidade dos polimorfos terão menor influência sobre a BD



IMPACTO DO POLIMORFISMO SOBRE A BIODISPONIBILIDADE E BIOEQUIVALÊNCIA

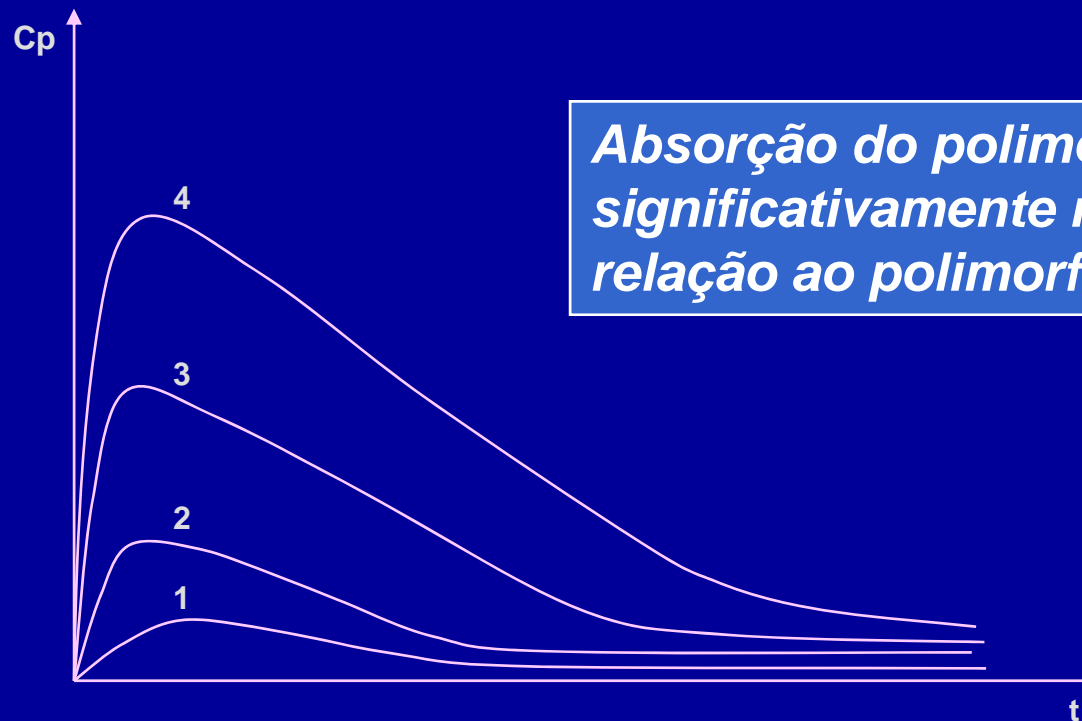
Casos clássicos (décadas de 1.940, 1.950 e 1.960):

- ✓ ***cloranfenicol (palmitato)***
- ✓ ***ácido mefenâmico***
- ✓ ***oxitetraciclina***
- ✓ ***carbamazepina***

Caso mais recente:

- ✓ ***ritonavir***



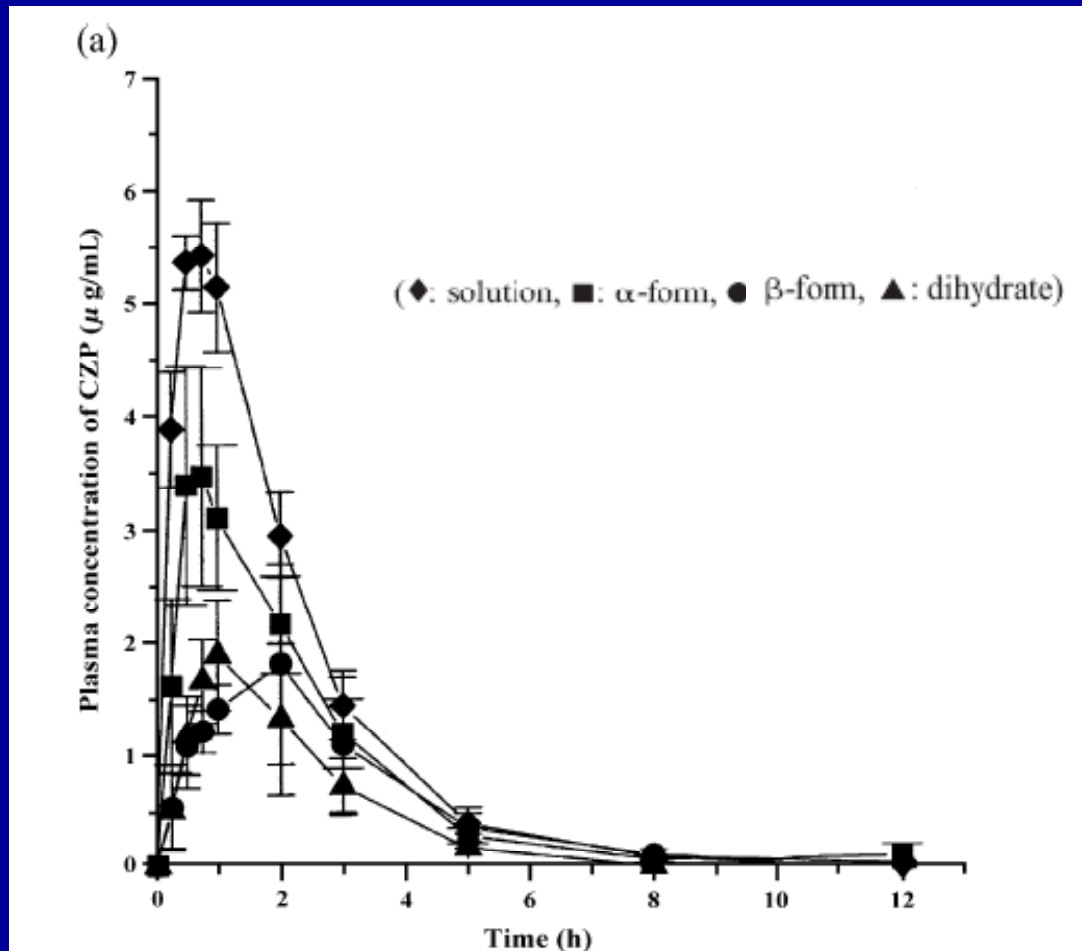


Absorção do polimorfo B foi significativamente maior em relação ao polimorfo A

Níveis plasmáticos médios de CLORANFENICOL em voluntários sadios após administração de drágeas de 500 mg de quatro fabricantes do mercado americano (dados publicados na década de 1.960).

**Profa. Dra. Sílvia Storpirtis
FCF-HU-USP**





Mean plasma concentration profiles of carbamazepine polymorphs following oral administration to dogs

Profa. Dra. Sílvia Storpirtis
FCF-HU-USP



RITONAVIR

- ✓ **ANTIRETROVIRAL (NORVIR) - CÁPSULAS – 1996**
- ✓ **1998 – PRECIPITAÇÃO DO RITONAVIR – FALHAS NA DISSOLUÇÃO**
- ✓ **FORMA I SE CONVERTEU NA FORMA II**
- ✓ **RETIRADA DOS LOTES DO MERCADO**



ESTUDO DE CASOS

- ✓ **ENALAPRIL** - (inibidor da ECA)
- ✓ **RANITIDINA** - (antagonista de receptor H2)
- ✓ **TERAZOSINA** - (antagonista seletivo alfa - 1)
- ✓ **WARFARINA** - (anticoagulante)



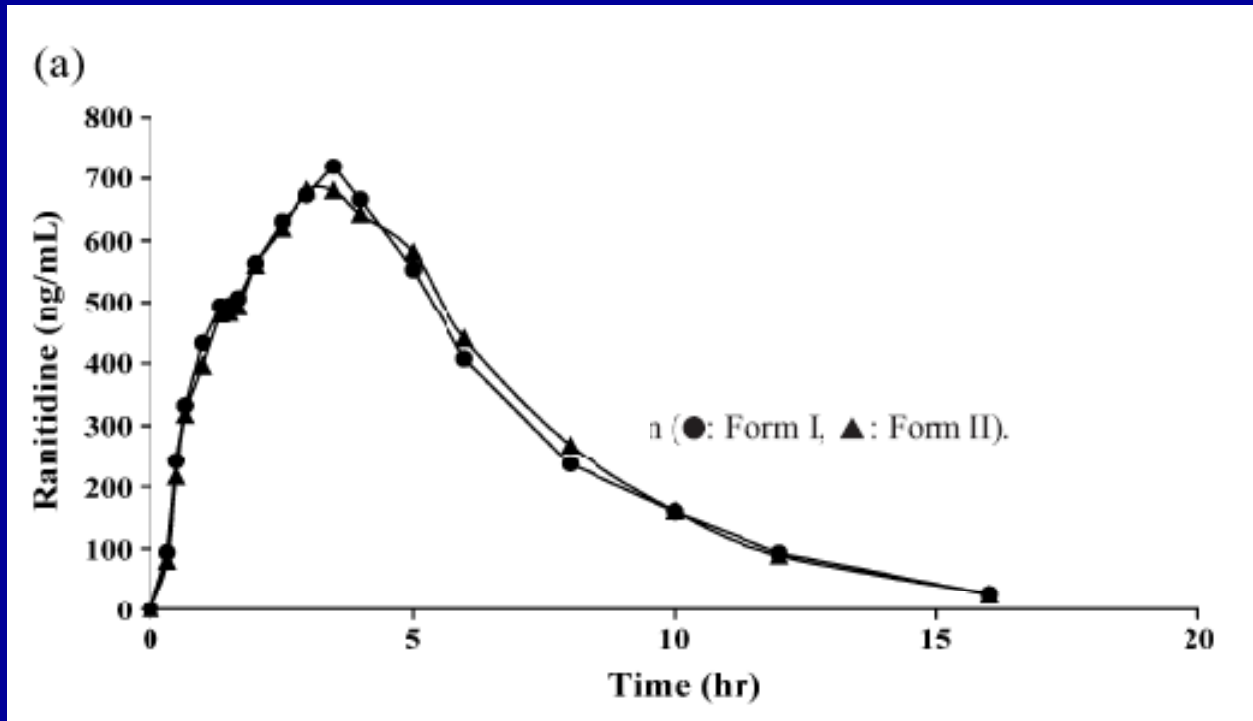
ENALAPRIL

maleato de enalapril: formas I e II (estável)

- ✓ *D. P. Ip et al (1986; 1987) – polimorfos tem propriedades similares (solubilidade, dissolução, IR e Raman, DSC)*
- ✓ *R. Eyjolfsson (2002; 2003) – adição de bicarbonato de sódio ou outro estabilizante na formulação para evitar a modificação da forma I para II*
- ✓ *FDA concedeu registros (ANDAs) para comprimidos de maleato de enalapril sem requerer uma especificação adicional para polimorfos*



RANITIDINA



Taylor & Langkilde – J. Pharm. Sci., 2000

**ALTAMENTE SOLÚVEL (SCB) – REFERÊNCIA (ZANTAC) – FORMA I
GENÉRICOS APROVADOS PELA FDA COM FORMA II (COMPROVAÇÃO
DA BIOEQUIVALÊNCIA)**

**Profa. Dra. Sílvia Storpirtis
FCF-HU-USP**



TERAZOSINA

cloridrato de terazosina

- ✓ *formas anidras I, II e III (patente 1995)*
- ✓ *monohidrato (patente 1996)*
- ✓ *dihidrato (patente 1981 - REFERÊNCIA)*
- ✓ *alta solubilidade (SCB)*
- ✓ *FDA concedeu vários ANDAs para cápsulas desse fármaco tanto na forma anidra como dihidratada (com base na BE)*



WARFARINA SÓDICA

- ✓ **ANTICOAGULANTE (faixa terapêutica estreita)**
- ✓ **FORMAS POLIMÓRFICAS: AMORFA E CRISTALINA**
(clatrato = warfarina sódica: isopropanol: água – 8:4:0 a 8:2:2 – a perda de isopropanol pode levar à forma amorfa)
- ✓ **PRODUTO DE REFERÊNCIA: contém o clatrato**
- ✓ **FDA aprovou ANDAs contendo tanto a forma amorfa quanto a cristalina (as especificações farmacopéicas são suficientes)**



ASPECTOS REGULATÓRIOS

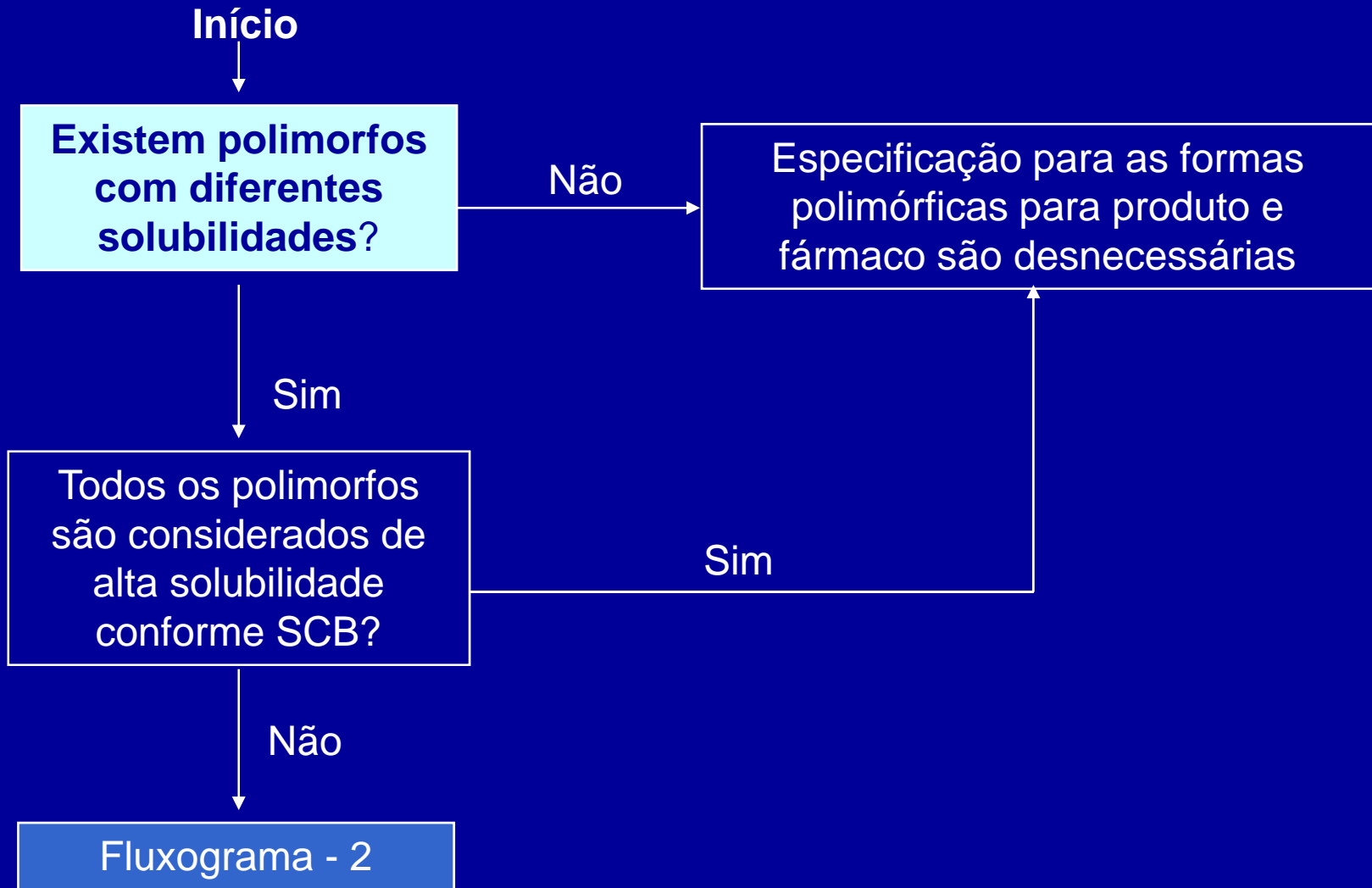
Do ponto de vista do órgão regulatório, o polimorfismo deve ser considerado quando há evidências de que afeta a Biodisponibilidade/Bioequivalência entre medicamentos: IMPACTO NA EFICÁCIA E SEGURANÇA

FERRAMENTA ÚTIL:

✓ **ÁRVORE DE DECISÕES (FLUXOGRAMAS 1, 2 e 3)**



FLUXOGRAMA - 1



FLUXOGRAMA - 2

Início



Existe uma especificação para polimorfos nos compêndios oficiais (ex: ponto de fusão)?

Não

Sim

A especificação existente é relevante e adequada?

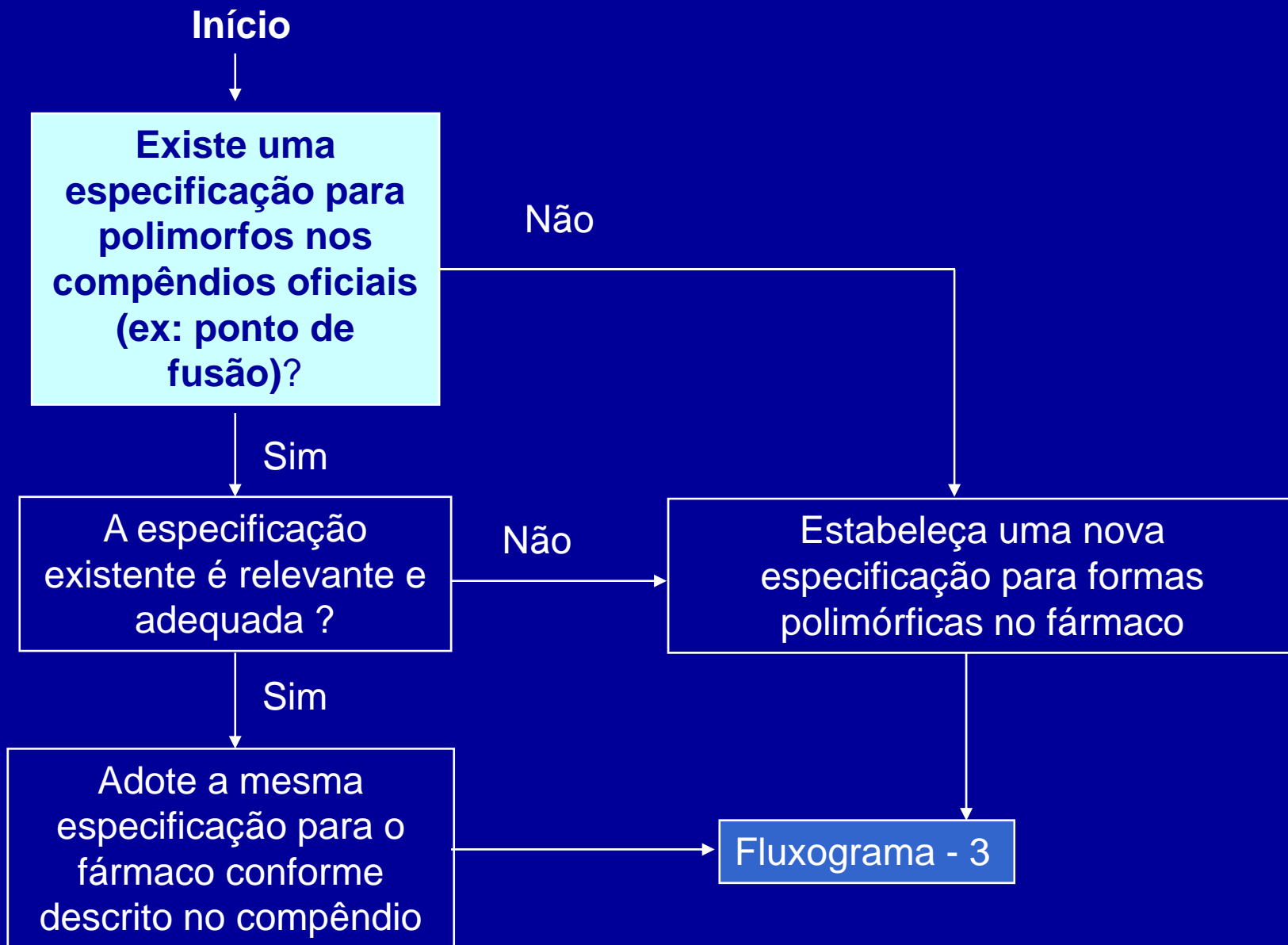
Não

Estabeleça uma nova especificação para formas polimórficas no fármaco

Sim

Adote a mesma especificação para o fármaco conforme descrito no compêndio

Fluxograma - 3



FLUXOGRAMA - 3

Início



Há justificativas suficientes para se estabelecer uma especificação de polimorfismo no produto ?

Não

Uma especificação para polimorfos para o produto é desnecessária

Sim

Os testes de performance no produto (ex: teste de dissolução) propiciam um adequado controle (se a razão entre diferentes polimorfos se altera no produto)?

Sim

Estabeleça uma especificação para avaliação da performance do produto (ex: teste de dissolução) como um meio alternativo de avaliação do polimorfismo para o produto

Não

Estabeleça uma especificação para formas polimórficas no produto utilizando outras técnicas, como um método de caracterização de compostos no estado sólido

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Do ponto de vista dos fabricantes de medicamentos genéricos e similares: informação sobre polimorfismo para o desenvolvimento farmacotécnico / investimento (novas técnicas para caracterização e controle)

Do ponto de vista do órgão regulatório: o polimorfismo deve ser considerado quando há evidências de que afeta a Biodisponibilidade/Bioequivalência entre medicamentos (árvore de decisões - SCB)

Importante para o registro e o pós-registro de medicamentos genéricos (e similares)

Questão a ser considerada pelos países latinoamericanos (normatização recente ou ausente)



CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Finalizando...

Preocupação em relação aos medicamentos elaborados pelas Farmácias de Manipulação (países latinoamericanos):

- ✓ **origem das matérias-primas**
- ✓ **especificações das matérias-primas**
- ✓ **potenciais problemas de eficácia e segurança relacionados a polimorfismo**



RAW, A. S. et al. - Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in ANDAs. *Adv. Drug Deliv. Reviews*, v.56, p.397-414, 2.004.

SNIDER, D. A. - Polymorphism in generic drug product development. *Adv. Drug Deliv. Reviews*, v. 56, p. 391-395, 2.004.

VERBEECK, R.K. et al. - Generic substitution: the use of medicinal products containing different salts and implications for safety and efficacy. *Eur. J. Pharm. Sci.*, v. 28, p. 1-6, 2.006.

SINGHAL, D.; CURATOLO, W. – Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. *Adv. Drug Deliv. Reviews*, v. 56, p. 335 – 347, 2004.

International Conference on Harmonization Q6A Guideline: Specifications for New Drug Substances and Products, 1999.

Guidance for Industry – ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism. Chemistry, Manufacturing, and Controls Information. CDER. FDA. 2007.

Obrigada !!!

silvia.storpirtis@hu.usp.br