

## O novo contexto da intercambialidade de medicamentos no Brasil: Medicamentos Similares e suas bases técnico-científicas

### The new context of interchangeability of medicine drugs in Brazil: Similar medicine drug and scientific approach

Danilo Cesar Galindo Bedor<sup>1\*</sup>.

<sup>1,2</sup> Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Recife, Pernambuco, Brasil.

\* Autor correspondente:

Endereço: Centro de Biodisponibilidade/Bioequivalência, Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosmético da Universidade Federal de Pernambuco

E-mail: danilo.bedor@nudfac.com.br

---

#### RESUMO

A Política de Medicamentos Genéricos no Brasil, inserida na Política Nacional de Medicamentos é o principal instrumento que direciona as ações do Ministério da Saúde na área de produtos farmacêuticos. A lei dos medicamentos Genéricos (Lei nº 9.787/99) entrou em vigor com o objetivo de estimular a concorrência e a variedade de oferta ao mercado de medicamentos, melhorar a qualidade dos mesmos, reduzir os preços e facilitar o acesso da população aos tratamentos. A evolução regulatória se deu de acordo com os avanços científicos desde a Lei 6.360 de 23 de setembro de 1976 até as resoluções específicas da ANVISA que descrevem os aspectos técnicos para registro de medicamentos genéricos e similares. Um dos objetivos desta política é garantir a intercambialidade no ato da dispensação dos medicamentos e para isso foram estabelecidos critérios para exigência de estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência como garantia de segurança e eficácia quando comparados como medicamento de referência. Estes estudo têm sua bases técnico-científicas de acordo com a teoria dos sistema LADMER (liberação, absorção, distribuição, metabolização, eliminação e resposta biológica). Podemos concluir que a população brasileira contará com mais uma opção de melhoria de acesso ao medicamento de qualidade e que os Medicamentos similares atenderão aos critérios de política sanitária, bem como atuarão no controle do mercado de medicamentos no Brasil.

**Palavras-chave:** Intercambialidade, Medicamentos Similares, LADMER.

#### ABSTRACT

The Politics of Generic Drugs in Brazil, part of the National Drug Policy is the main instrument that directs the actions of the Ministry of Health in the area of pharmaceuticals. The law of Generic medicines (Law No. 9.787/99) came into force with the aim of stimulating competition and variety of supply of medicines to market, improve their quality, reduce prices and facilitate people's access to treatment. Regulatory evolution took place in accordance with the scientific advances since the 6360 Act of September 23, 1976 until the specific resolutions of ANVISA describing the technical aspects for registration of generic medicines and the like. One objective of this policy is to ensure interchangeability for dispensing of medicines and this requirement criteria for studies of pharmaceutical equivalence and bioequivalence to ensure safety and efficacy when compared to the reference drug were established. These studies have their technical-scientific basis according to the theory of LADMER (release, absorption, distribution, metabolism, elimination and biological response) system. We can conclude that the Brazilian population will have one more option for improving access to quality medicine and Similar Medicines meet the criteria for health policy and will act in the control of the pharmaceutical market in Brazil.

**Keywords:** Interchangeability, Similar Medicine Drugs, LADMER

## POLÍTICA DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS NO BRASIL

A Política de Medicamentos Genéricos no Brasil, inserida na Política Nacional de Medicamentos é o principal instrumento que direciona as ações do Ministério da Saúde na área de produtos farmacêuticos (CURTIVO, et al., 2007).

A lei dos medicamentos Genéricos (Lei nº 9.787/99) entrou em vigor com o objetivo de estimular a concorrência e a variedade de oferta ao mercado de medicamentos, melhorar a qualidade dos mesmos, reduzir os preços e facilitar o acesso da população aos tratamentos (BEDOR, 2011).

A implantação desta política envolveu várias medidas articuladas entre si para a garantia de eficiência no alcance dos objetivos propostos: i) reprodutibilidade de lotes dos medicamentos produzidos, ii) qualidade farmacêutica do produto, iii) segurança e eficácia clínica, iv) dispensação dos medicamentos e v) comercialização. Tais medidas visaram o aprimoramento da fabricação, controle e garantia da qualidade de medicamentos no país, introduzindo conceitos como, boas práticas de fabricação (BPF), equivalência farmacêutica (EQFAR), biodisponibilidade (BD) e bioequivalência (BQV).

A aplicação prática de tais conceitos, aliada ao cumprimento das boas práticas de fabricação fornecem bases técnicas e científicas para assegurar a intercambialidade entre o genérico e seu respectivo medicamento de referência (STORPIRTS et al., 2004; ZAPATER & HORGA, 1999).

### EVOLUÇÃO REGULATÓRIA

No mesmo ano da publicação da Lei dos Genéricos houve a publicação da Lei 9.782/99 que Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e dá outras providências (BRASIL, 1999a). O órgão máximo de regulação sanitária do País é encarregado, dentre outras atividades, de elaborar e publicar a regulamentação específica de assuntos relacionados aos medicamentos à luz das bases técnico-científicas mais recentes através da publicação de Resoluções de Diretoria Colegiada (RDC) e Resoluções Específicas (RE)..

A lei 9.787/99 traz em seu texto as definições das três grandes classes de medicamentos a serem discutidas neste artigo:

*Medicamento Similar – aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma*

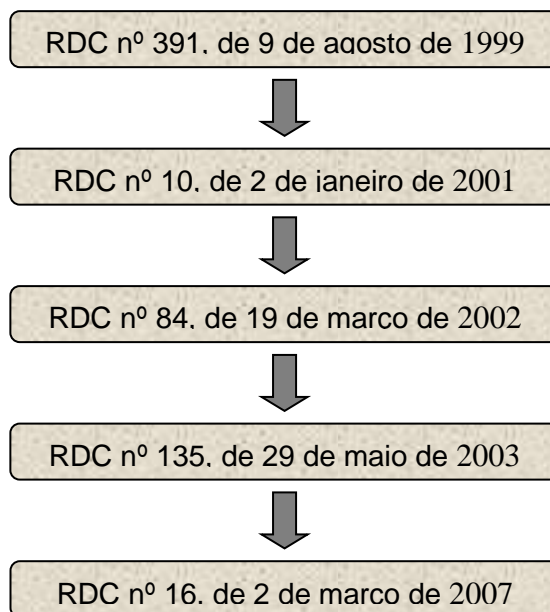
*farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca (BRASIL, 1999b);*

*Medicamento Genérico – medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI (BRASIL, 1999b);*

*Medicamento de Referência – produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro (BRASIL, 1999b).*

Em relação ao assunto em tela temos a evolução da RDC que aprova o regulamento técnico para registro de medicamentos genéricos de acordo com a Figura 1.

Figura 1 – Evolução regulatória dos aspectos técnicos para medicamentos genéricos.



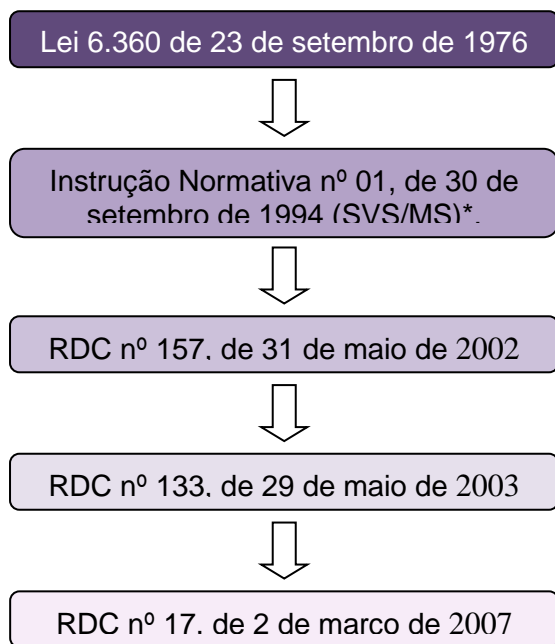
Alguns aspectos merecem destaque na evolução da regulamentação para medicamentos genéricos a exemplo da notoriedade dada a temas como Bioisenção e Correlação *in vitro in vivo* (CIVIV) que inicialmente figuravam como anexos

nas primeiras resoluções foram segregados a partir de 2002. A Bioisenção passou a ser regulamentada pela RE nº 481, de 19 de março de 2002 e a regulamentação da CIVIV passou a ser descrita na RE nº 482, de 19 de março de 2002.

O tema da Bioisenção evoluiu com a inclusão de novas considerações, principalmente com referências e inclusão do sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) como argumento técnico-científico para isentar medicamentos dos estudos de biodisponibilidade/bioequivalência. Trataremos deste assunto na seção de bases biofarmacêuticas.

A regulamentação específica para registro de medicamentos similares também evoluiu com as normas citadas na Figura 2.

Figura 2 – Evolução regulatória dos aspectos técnicos para medicamentos similares.



\*SVS/MS – Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde

Frente ao assunto da intercambialidade é importante ressaltar que as exigências de BPF, EQFAR e BQV se fizeram valer para os medicamentos similares da mesma forma que para os medicamentos genéricos.

Já em 1999 ficou estabelecida uma ordem de prioridade para que as indústrias produtoras de medicamentos submetessem seus produtos à estudos de EQFAR e BQV

## INTERCAMBIALIDADE

A definição de intercambialidade de medicamentos até o momento era a segura

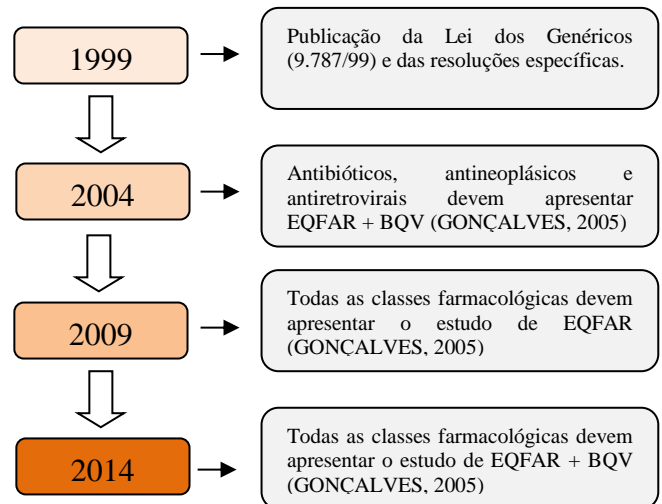
substituição do medicamento de referência pelo seu genérico. Um medicamento é considerado um produto farmacêutico intercambiável quando o mesmo é equivalente terapêutico de um medicamento de referência, comprovados, essencialmente, os mesmos efeitos de eficácia e segurança (BRASIL, 1999b).

O ato da intercambialidade até o presente o momento é facultado, ao farmacêutico, pela legislação entre o medicamento de referência e o medicamento genérico não sendo estendido ao medicamento similar, mesmo sendo as exigências de renovação de registro.

O ciclo de renovação de registro de medicamentos no Brasil é de 5 anos, ou seja, a revalidação do registro deverá ser requerida no 1º (primeiro) semestre do último ano do quinquênio de validade, considerando-se automaticamente revalidado nos termos da Lei n.º 6.360, de 23 de setembro de 1976 (BRASIL, 1976).

A Figura 3 mostra os intervalos de renovação de registro desde o surgimento dos medicamentos genéricos no Brasil.

Figura 3 – Ciclo de renovação de registros de medicamentos genéricos e similares.



A apresentação dos testes de biodisponibilidade relativa para os medicamentos similares já registrados seguiu uma ordem de prioridade, ou seja, medicamentos considerados de maior risco, como antibióticos, antineoplásicos, antiretrovirais e alguns medicamentos com princípios ativos realizaram esta adequação na primeira renovação (2004). Os demais medicamentos deverão apresentar o teste de biodisponibilidade relativa na segunda renovação do registro, e até 2014 todos os medicamentos similares já terão a comprovação da biodisponibilidade relativa.

Baseada nesta evidência legal a ANVISA motivada pela manifestação de representantes do

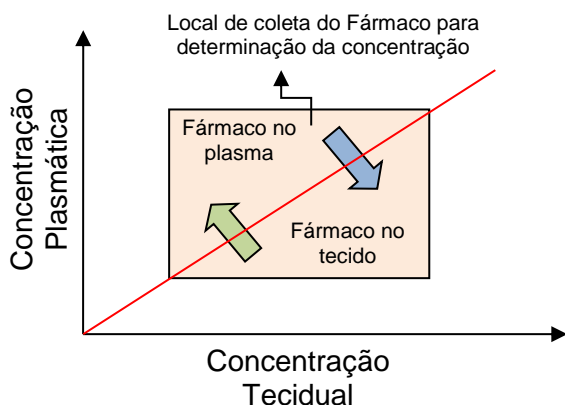
setor produtivo de medicamentos lançou o edital de chamamento nº 04/2013 que se destinava a discutir com a sociedade a Proposta de Resolução (RDC) que dispõe sobre medidas a serem adotadas junto à ANVISA pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência. Através da Consulta Pública nº 01/2014. O objetivo da consulta foi i) definir o posicionamento Institucional da ANVISA em relação à intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência; ii) definir a forma de divulgação desse posicionamento ao público potencialmente interessado; iii) identificar eventuais ajustes necessários quanto à regulação econômica de medicamentos similares em razão dessas medidas (BRASIL, 2014).

## BASES BIOFARMACÊUTICAS PARA A INTERCAMBIALIDADE

Diversos fatores estão relacionados com a velocidade e quantidade de fármaco que chega à corrente sanguínea, dentre eles a qualidade farmacêutica do medicamento e do IFA, atendimento aos requisitos de qualidade físicos, físico-químicos e microbiológicos (AALTONEN et al., 2009; STORPIRTS et al., 1999).

A base inicial é dada quando analisamos um fármaco de farmacocinética homogênea que torna possível descrever a relação da concentração plasmática do fármaco e sua concentração no local de ação (tecido/receptor) onde o efeito farmacológico ocorre (ROWLAND & TOZER, 2009), de acordo com a Figura 4.

Figura 4 – Relação entre as concentrações teciduais e plasmáticas de um fármaco.



As alterações na concentração do fármaco no plasma refletem as alterações nas concentrações no receptor, bem como em outros

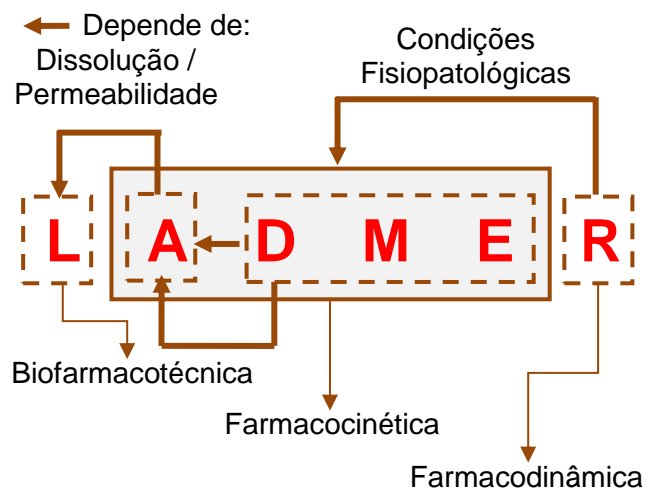
tecidos. À medida que a concentração do fármaco no plasma aumenta, a concentração do fármaco na maioria dos tecidos aumentará proporcionalmente (ROWLAND & TOZER, 2009).

A primeira etapa da Farmacocinética é influenciada diretamente pela liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica. A absorção sistêmica de um fármaco é decorrente de uma sucessão de etapas presentes após a administração da forma farmacêutica. Para uma forma sólida, como um comprimido, o processo é constituído pela desintegração do produto, pela dissolução do fármaco em um meio biológico (aquoso) e a absorção através das membranas celulares até atingir a circulação sistêmica (SHARGEL & YU, 1999).

A taxa de absorção será determinada pela etapa mais lenta deste processo e, portanto limitante para a absorção. Para um fármaco com baixa solubilidade em água, a taxa na qual o fármaco se dissolve é a mais lenta portanto, a dissolução é a etapa limitante. De forma contrária, para um fármaco com alta solubilidade em água, a dissolução é a etapa mais rápida e a taxa na qual o fármaco atravessa ou permeia as membranas celulares é a etapa limitante (CARDOT; BEYSSAC & ALRIC, 2007).

O sistema denominado LADMER (Liberação; Absorção, Distribuição; Metabolização, Eliminação e Resposta biológica) (PANCHAGNULA & THOMAS, 2000) conferem as bases que dão sustentabilidade à exigência dos ensaios de EQFAR e BQV para renovação de registro de medicamentos genéricos e similares levam em consideração as etapas que interferem na liberação do fármaco, além explicarem as exigências para enquadramento nas regras de Bioisenção como descrito na Figura 5.

Figura 5 – Sistema LADMER



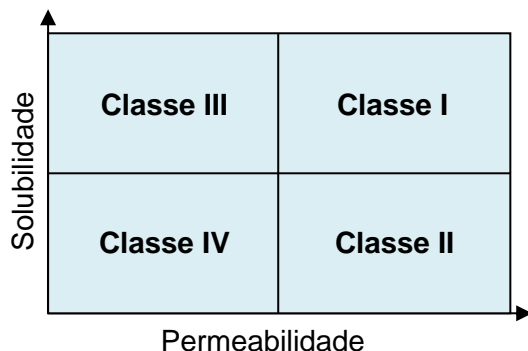
O sistema faz a relação entre as etapas a

partir das características físico-químicas do fármaco, das características da forma farmacêutica e das condições fisiopatológicas do usuário do medicamento (GIBALDI, 1991).

As exigências para Bioisenção no Brasil segue três eixos fundamentais: i) demais dosagens; ii) forma farmacêutica e iii) sistema de classificação biofarmacêutica (SCB).

O SCB diferencia os fármacos em quatro classes diferentes, levando em consideração os parâmetros de solubilidade aquosa e permeabilidade intestinal em dois diferentes níveis: alto e baixo, segundo a Figura 6 (AMIDON, 1995).

Figura 6 - Sistema de classificação biofarmacêutica (Adaptado de AMIDON et al, 1995).



A classificação biofarmacêutica tem sido bastante utilizada como ferramenta de auxílio na decisão sobre a isenção de estudos de biodisponibilidade (bioisenção) para registro de medicamentos. O FDA admite a bioisenção para fármacos de classe I, de acordo com critérios de ensaios de dissolução, já a OMS amplia a bioisenção para fármacos de classe II e III e a comunidade europeia restringe para fármacos da classe III, sempre com critérios de dissolução definidos (EMA, 2007; FDA, 2000)

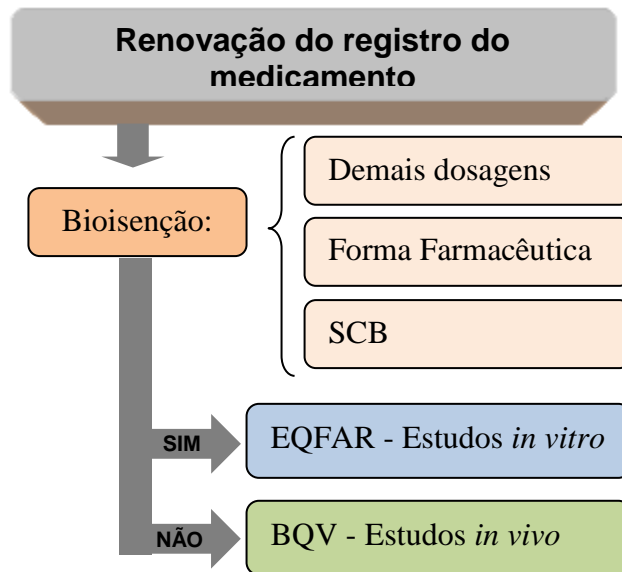
No Brasil, a ANVISA lançou a RDC Nº 37, de 3 de agosto de 2011 que dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências:

(...) Seção III - Da bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB)

Art. 7º A bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica é aplicável a medicamentos genéricos e similares, bem como a medicamentos novos (assim considerados apenas os previstos no parágrafo único do art. 3º desta Resolução) orais de liberação imediata que contenham fármacos presentes na Instrução Normativa nº 2 de 14 de março de 2013 que dispõe sobre a lista de fármacos candidatos à

bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica, formulados com excipientes que não apresentem impacto sobre a biodisponibilidade e que apresentem rápida dissolução *in vitro* (...).

Figura 7 – EQFAR, Bioisenção e BQV no Brasil.



A Bioisenção das demais dosagens segue condições bioéticas ligadas ao risco e benefício do fármaco em estudo, bem como limitações da biodisponibilidade por conta da saturação do mecanismo de absorção da molécula e/ou saturação da metabolização/eliminação no organismo (BRASIL, 2011).

As questões referentes à forma farmacêutica estão ligadas à fase de liberação do sistema LADMER, pois leva em consideração o estado físico da matéria do fármaco, onde formulações que no ato da administração a molécula terapeuticamente ativa esteja no estado líquido (soluções orais, xaropes, pós para reconstituição em soluções, etc.), gases medicinais e medicamentos de uso oral destinados à ação local e de aplicação tópica. Para estes casos a EQFAR é um teste que reflete a equivalência terapêutica, pois as interferências biofarmacotécnicas são minimizadas com a formulação farmacêutica, eliminando a influência da etapa de liberação na absorção do fármaco.

## CONCLUSÕES

Em consonância com os: i) objetivos da Política Nacional de Medicamentos Genéricos; ii) a evolução dos marcos regulatórios para renovação de registros de medicamentos genéricos e similares; iii) o critérios de intercambialidade com garantia de qualidade, segurança e eficácia para o

usuário do medicamento que foram expostas nas bases biofarmacêuticas para a intercambialidade, podemos concluir que a população brasileira contará com mais uma opção de melhoria de acesso ao medicamento de qualidade e que os Medicamentos Similares atenderão aos critérios de política sanitária, bem como atuarão no controle do mercado de medicamentos no Brasil.

Para tanto se faz necessário uma ação continuada da ANVISA para que as BPF das empresas fabricantes de medicamentos (nacionais ou estrangeiras) que atendem à população brasileira mantenham a reprodutibilidade da qualidade de todos os lotes fabricados quando comparados ao Biolote (aquele que foi submetido aos estudos de EQFAR e BQV).

## AGRADECIMENTOS:

Ao Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosmético da Universidade Federal de Pernambuco.

## REFERÊNCIAS

AALTONEN, J.; ALLESØ, M.; SABIRUDDIN, M.; KORADIA, V.; GORDON, K.C.; RANTANEN, J. Solid form screening – A review. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.71, n.1, 2009;

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

BEDOR, D.C.G. **Desenvolvimento e validação de métodos bioanalíticos para dosagem de antimicrobianos em plasma humano**. Mestrado. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco. Recife. 2007;

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 23 set. 1976;

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Lei 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência

Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 26 jan. 1999a;

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 10 fev. 1999b;

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 37, de 3 de agosto de 2011 que dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 03 ago. 2011;

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Justificativa Consulta Pública Intercambialidade. Disponível em <[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/a786cc0042acddeaac3cefa824db78e0/Justificativa\\_CP\\_Intercambialidade\\_Final.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/a786cc0042acddeaac3cefa824db78e0/Justificativa_CP_Intercambialidade_Final.pdf?MOD=AJPERES)>. Acesso em 31 de março de 2014;

CARDOT, J.M.; BEYSSAC, E.; ALRIC, M. In Vitro–In Vivo Correlation: Importance of Dissolution in IVIVC. **Dissolution Technologies**, v.14, 2007;

CURTIVO, C.P.; MELO, E.B.; DONADUZZI, C.M.; BEDOR, D.C.G.; MOTA, T.G.; SANTANA, D.P. A bioequivalence study analyzed in face of the Brazilian generic drugs policy. **Latin American Journal of Pharmacy**, v.26, n.6, 2007;

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Committee for medicinal products for human use (CHMP), Concept paper on bcs-based biowaiver**. Disponível em <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003010.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003010.pdf)>. Acesso em 31 de março de 2014;

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – 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**. Disponível em <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceCo>

plianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070246.pdf>. Acesso em 31 de março de 2014;

GIBALDI, M. **Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics**. 4 ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991;

PANCHAGNULA, R.; THOMAS, N.S. Biopharmaceutics and pharmacokinetics in drug research. **International Journal of Pharmaceutics**, v.201, n.2, 2000;

ROWLAND, M.; TOZER, T.N. **Introdução a Farmacocinética e a Farmacodinâmica. As Bases Quantitativas da Terapia Farmacológica**. 1 ed. Artmed, 2009;

STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P.G.; RODRIGUES, D.; MARANHO, D. Considerações biofarmacêuticas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.35, n.1, 1999;

STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO, F.S.; VILANOVA, C.M.A. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. **Infarma**, v.16, n.9-10, 2004;

SHARGEL, L.; YU, A. B. C. Biopharmaceutic consideration in drug product design. **Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics**. 4 ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999;

ZAPATER, P.; HORGA, J.F. Los estudios de bioequivalência. I. Una aproximación a sus bases teóricas, diseño y realización. **Revista de Neurologia**, v.29, 1999.