



Daniela Filipa Pires Martinho

DESENVOLVIMENTO FARMACÊUTICO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS PARA APLICAÇÃO TÓPICA: DESAFIOS E PERSPETIVAS FUTURAS

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Daniela Filipa Pires Martinho

DESENVOLVIMENTO FARMACÊUTICO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS PARA APLICAÇÃO TÓPICA: DESAFIOS E PERSPETIVAS FUTURAS

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Daniela Filipa Pires Martinho, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012109371, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 9 de setembro de 2016.

(Daniela Filipa Pires Martinho)

A tutora da monografia

(Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino)

A Aluna

(Daniela Filipa Pires Martinho)

AGRADECIMENTOS

É difícil agradecer a todos os que, direta ou indiretamente contribuíram para a minha formação académica e para a realização desta monografia. Foram cinco anos de muito trabalho, *stress*, lágrimas e sorrisos. Por me terem acompanhado ao longo deste percurso quero agradecer em especial:

À minha orientadora, Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino, pela ajuda, disponibilidade e empenho demonstrados, pela compreensão para com as minhas limitações de tempo, bem como pela orientação científica e revisão crítica;

A todos os professores da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pelos conhecimentos transmitidos e por terem contribuído para a minha formação académica;

À cidade de Coimbra, pelo seu encanto, pela vida académica e pelo crescimento a que me proporcionou;

Às minhas amigas, pelo companheirismo, interajuda e amizade nos momentos de maior desespero e por todos os momentos que partilhámos durante estes cinco anos de curso;

Ao meu namorado, Bruno, pela paciência, compreensão, força e motivação para concluir esta meta final;

Aos meus pais e irmão, pelo carinho e apoio nas horas mais difíceis.

A todos, um muito obrigado!

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	6
RESUMO.....	7
ABSTRACT	8
Capítulo I - A PELE COMO VIA DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS.....	9
1.1 Histologia da pele	9
1.2 Administração de fármacos através da pele	10
1.3 Vantagens da administração de fármacos através da pele	11
1.4 A pele e as suas funções.....	11
Capítulo II - DESENVOLVIMENTO FARMACÊUTICO DE MEDICAMENTOS PARA APLICAÇÃO TÓPICA.....	12
2.1 Pré-formulação.....	12
2.1.1 Forma farmacêutica.....	12
2.1.2 Local de ação.....	12
2.1.3 Questões/problemas associados ao desenvolvimento de uma nova formulação tópica.....	13
2.2 Desenvolvimento de formulações tópicas genéricas.....	14
2.2.1 Conceção da formulação.....	14
2.2.1.1 Considerações a ter em conta no perfil de qualidade.....	16
2.2.1.1.1 Formas farmacêuticas do tipo emulsão	16
2.2.1.1.2 Estabilidade.....	17
2.2.1.1.3 Conservantes.....	17
2.2.1.1.4 Antioxidantes	18
2.2.1.1.5 Embalagem	18
2.2.1.1.6 Outras Considerações	19
2.2.2 Processo de desenvolvimento.....	19
2.3 Qualidade de produtos para aplicação tópica.....	21
2.3.1 <i>Quality by Testing versus Quality by Design</i>	21
2.3.2 <i>Quality by Design</i>	22
Capítulo III - EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA EM MEDICAMENTOS GENÉRICOS TÓPICOS.....	24
3.1 Abordagens possíveis para a determinação da bioequivalência de produtos dermatológicos tópicos.....	25
3.1.1 Estudos de bioequivalência com base em <i>endpoints</i> de ensaios clínicos	25

3.1.2 Estudos de bioequivalência com base em <i>endpoints</i> farmacodinâmicos	26
3.1.3 Estudos de bioequivalência com base em <i>endpoints</i> farmacocinéticos	27
3.1.4 Estudos dermatofarmacocinéticos <i>in vivo</i>	27
3.1.4.1 <i>Tape stripping</i>	27
3.1.4.2 Microdiálise dérmica	28
3.1.4.3 Microperfusão de fluxo aberto	29
3.1.5 Estudos de bioequivalência com base em <i>endpoints in vitro</i>	29
3.1.6 Dispensa de estudos de bioequivalência	30
3.2 Situação atual	31
3.3 Árvore de <i>Strawman</i>	31
CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
ANEXOS	36

LISTA DE ABREVIATURAS

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANDA	<i>Abbreviated New Drug Application</i> /Pedido Abreviado de Registo de um Novo Medicamento
CMAs	<i>Critical Materials Attributes</i> /Atributos Críticos dos Materiais
CPPs	<i>Critical Process Parameters</i> /Parâmetros Críticos do Processo
CQAs	<i>Critical Quality Attributes</i> /Atributos Críticos de Qualidade
DoE	<i>Design Of Experiments</i> /Planeamento Experimental
DPK	<i>Dermatopharmacokinetics</i> /Dermatofarmacocinética
EMA	<i>European Medicines Agency</i> /Agência Europeia do Medicamento
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IVRT	Teste De Libertação <i>In Vitro</i>
OFM	<i>Open Flow Microperfusion</i> /Microperfusão de Fluxo Aberto
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAT	Tecnologias Analíticas Em-Processo
PQRI	<i>Product Quality Research Institute</i> /Instituto de Investigação e Qualidade do Produto
Q1	Mesmos componentes que o RLD
Q2	Mesmos componentes na mesma concentração que o RLD
Q3	Mesmos componentes, na mesma concentração e com a mesma microestrutura que o RLD
QbD	<i>Quality by Design</i>
QbT	<i>Quality by Testing</i>
QTTP	<i>Quality Target Product Profile</i> /Perfil de Qualidade do Produto Alvo
RLD	<i>Reference-Listed Drug</i> /Medicamento Referência Listado
SA	Substância Ativa
TP	<i>Tape-stripping</i>

RESUMO

A pele é o maior órgão do sistema tegumentar. Esta está suscetível a vários distúrbios e lesões, tornando os produtos dermatológicos tópicos uma boa opção para o tratamento de um vasto leque de doenças. Dependendo das propriedades físico-químicas da substância ativa (SA), do tipo de formulação e do processo de fabrico, a biodisponibilidade da SA no local de ação pode ser afetada.

Prever a equivalência terapêutica de medicamentos para aplicação tópica representa um desafio aquando da submissão do pedido de autorização de introdução no mercado (AIM) ou de alterações aos termos de AIM, uma vez que pequenas alterações na formulação, na forma farmacêutica ou no processo de fabrico podem influenciar a eficácia e segurança destes medicamentos.

Atualmente, está a ser implementada pela indústria farmacêutica a abordagem de *Quality by Design* como estratégia de qualidade, na conceção e desenvolvimento de formulações e processos de fabrico, uma vez que esta permite reduzir a variação do produto, melhorando a eficiência do processo e reduzindo os custos nas diferentes fases do mesmo.

Relativamente à demonstração da equivalência farmacêutica de medicamentos tópicos, são várias as abordagens possíveis, entre elas: estudos de bioequivalência com base em *endpoints* de ensaios clínicos, *endpoints* farmacodinâmicos, farmacocinéticos, *in vitro*, estudos dermatofarmacocinéticos *in vivo* e dispensa de estudos de bioequivalência.

Infelizmente, ainda existem poucos esclarecimentos no que diz respeito à melhor via a seguir para obter o sucesso regulamentar deste tipo de produtos. Por isso, foi organizado em 2013 um *workshop*, pelo Instituto de Investigação e Qualidade do Produto, onde foi proposta uma árvore de decisão, “árvore de *Strawman*”, com o objetivo de orientar os requerentes no caminho a seguir para a demonstração da bioequivalência.

Palavras-chave: Bioequivalência, Genérico, Pele, QbD, Tópico.

ABSTRACT

The skin is the largest organ of the integumentary system. This is susceptible to several disorders and injuries, making topical dermatological products a good option for the treatment of a variety of diseases. Depending on active substance's physicochemical properties, topical formulation design and manufacturing process, bioavailability of the active substance at the site of action can be affected.

Prediction of therapeutic equivalence of topical dermatological products at time of marketing authorization application or during management of variations to marketing authorizations after approval represents a challenge, since small changes in the formulation, dosage form or manufacturing process may influence efficacy and safety of these products.

Currently, *Quality by Design* approach is being implemented by pharmaceutical industry as a quality strategy to design and develop formulations and manufacturing processes, since it can reduce the product variation, improve the efficiency of the process and reduce the costs at different stages.

Concerning to the demonstration of therapeutic equivalence for generic topical products, several approaches are available, including bioequivalence studies with clinical endpoints, pharmacodynamics, pharmacokinetic and *in vitro* endpoints, *in vivo* dermatopharmacokinetic studies and waiver from bioequivalence studies.

Unfortunately, only a few explanations exist about the appropriate approach to ensure regulatory success. Thus, in 2013, it was proposed on a workshop organized by Product Quality Research Institute, the implementation of a decision tree, Strawman tree, in order to guide applicants on the decision of what is required for demonstrating therapeutic equivalence.

Keywords: Bioequivalence, Generic, QbD, Skin, Topical.

Capítulo I - A PELE COMO VIA DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS

I.1 Histologia da pele

A pele é o maior órgão do sistema tegumentar (Figura 1). Esta cobre todo o corpo e tem uma área de superfície de aproximadamente 2 m², com uma espessura normalmente compreendida entre 0,5 e 4 mm (Chang *et al.*, 2013a).

Histologicamente, é composta por três camadas principais de tecido - epiderme, derme e hipoderme, sendo que a epiderme pode subdividir-se em:

Camada córnea - camada mais externa da epiderme. As células migram da junção derme-epiderme na base da epiderme para a camada córnea (Jepps *et al.*, 2013) ao longo de aproximadamente 15 a 30 dias, dependendo do local

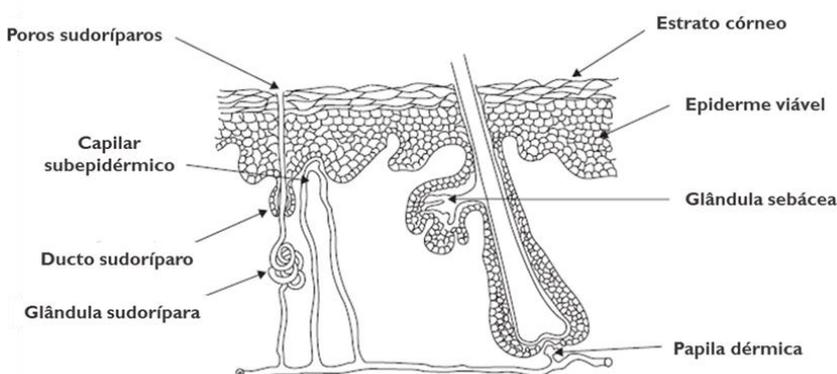


Figura 1 - Corte transversal da pele (adaptado de Benson e Watkinson, 2012).

e da idade da pessoa (Junqueira e Carneiro, 2008), segundo um processo denominado descamação. A fase final da descamação envolve a diferenciação dos queratinócitos em corneócitos. Os corneócitos compreendem uma densa rede de filamentos de queratina que suportam a sua forma; uma série de compostos higroscópicos que ajudam a manter a hidratação da camada córnea; e membranas celulares constituídas por proteínas insolúveis em água. A matriz lipídica intercelular compreende principalmente uma mistura de ceramidas, colesterol, triglicéridos e ácidos gordos, organizados em lamelas de lípidos.

Epiderme viável – caracteriza-se por um ambiente avascular, constituído principalmente por queratinócitos e aproximadamente 40% de proteínas, 40% de água e 15 a 20% de lípidos. As camadas epidérmicas inferiores são, portanto, denominadas de epiderme viável, em contradição às células da camada córnea que são anucleadas. Imediatamente abaixo da epiderme, a derme é a camada mais espessa da pele, até 4 mm de profundidade. A camada superior, a derme papilar com 100 a 200 µm de espessura, consiste em finos feixes de colagénio, fibras elásticas, fibrócitos e substância fundamental que inclui água, eletrólitos, proteínas plasmáticas e complexos polissacáridos-polipeptídeos. Abaixo desta camada encontra-se a derme reticular, constituída predominantemente por feixes de colagénio densos e fibras elásticas. Protegida pela barreira epidérmica, a derme aloja vasos sanguíneos,

vasos linfáticos e nervos, assim como glândulas anexas. Abaixo da derme reticular situa-se a hipoderme (tecido subcutâneo adiposo), a qual apresenta uma espessura de alguns milímetros. Para além dos adipócitos e de colagénio fibroso, também abriga vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos, e tem como função armazenar energia, isolar e conectar a pele às estruturas subjacentes, como os músculos e os ossos, permitindo o movimento sobre estes (Jepps *et al.*, 2013).

1.2 Administração de fármacos através da pele

O transporte de fármacos através da camada córnea ocorre fundamentalmente por difusão passiva, sendo que uma substância aplicada topicamente tem duas possibilidades para penetrar na pele: pela via transepidérmica (através da via transcelular e/ou intercelular) e pela via transanexial (através da via folicular, das glândulas sebáceas anexas ou das glândulas sudoríparas) (Tran, 2013).

A passagem através da camada córnea conduz o fármaco a uma série de outras camadas da pele – a epiderme viável, a derme e a hipoderme. A permeação através da derme vascularizada (a qual contém também vasos linfáticos) e de tecidos mais profundos oferece a possibilidade de distribuição do fármaco a nível sistémico. A natureza altamente vascularizada dos folículos pilosos e das glândulas anexas também sugere a possibilidade de ocorrer distribuição sistémica do fármaco a partir destas vias, cujo mecanismo de transporte ainda é pouco conhecido (Jepps *et al.*, 2013). A via transfolicular tem sido ignorada devido ao facto dos folículos pilosos representarem apenas 0.1% do total da pele. Não obstante, esta via de penetração apresenta um elevado potencial para o tratamento de doenças da pele, devido ao facto de favorecer uma penetração e absorção mais profundas dos compostos do que a via transepidérmica, além de conseguir afetar também as estruturas anexas (Tran, 2013). Além disso, as características lipofílicas do sebo fornecem uma via natural para a difusão de fármacos lipofílicos através dos folículos pilosos e das glândulas sebáceas, o que representa uma barreira para os fármacos hidrofílicos.

Dada a importância há muito tempo reconhecida da camada córnea como barreira principal à penetração de muitos fármacos, é importante considerar que as camadas da pele abaixo da camada córnea também podem desempenhar um papel importante na penetração e distribuição de fármacos administrados topicamente. As camadas inferiores da pele são importantes, por exemplo, quando consideramos a entrega de fármacos lipofílicos, ou fármacos cujo alvo é a derme, tecidos profundos, ou a circulação sistémica (Jepps *et al.*, 2013).

Vários fatores influenciam a permeação dos fármacos através da pele, incluindo: área de contacto (local e extensão), duração da exposição, lipofilia, peso molecular e concentração do fármaco, integridade da camada córnea e espessura da epiderme. É também preciso ter em linha de conta que as propriedades hidrofílicas da pele aumentam à medida que a profundidade face à superfície da pele aumenta (Karadzovska *et al.*, 2013).

Relativamente à administração do fármaco, o gradiente de concentração entre a formulação e o local de ação, fornece a força motriz necessária para a penetração do fármaco através da pele. Assim, a saturação do fármaco num veículo, tendo uma atividade termodinâmica igual à unidade fornece uma maior força motriz para transportar o fármaco através da pele do que uma fração de saturação mais pequena. Condições de supersaturação, em que a atividade termodinâmica é superior à unidade, podem aumentar ainda mais a entrega do fármaco na pele. Contudo, um fármaco numa solução supersaturada encontra-se num estado meta-estável, e por conseguinte, pode converter-se na sua forma estável, alterando assim o fluxo através da pele (Chang *et al.*, 2013a).

1.3 Vantagens da administração de fármacos através da pele

A pele oferece uma interface indolor e compatível com a administração de fármacos através da via cutânea. Quando comparada com a via injetável e a via de administração oral, a via cutânea melhora a adesão do doente à terapêutica, evita o metabolismo hepático, promove uma administração controlada por longos períodos de tempo, concentra os agentes ativos no local da doença e previne os efeitos secundários sistémicos (Tran, 2013).

1.4 A pele e as suas funções

A pele está ainda envolvida numa série de funções, tais como: constitui uma barreira protetora face ao ambiente externo (ex., defendendo contra infeções microbianas, inibindo a entrada de químicos e toxinas, prevenindo a desidratação), desempenha importantes funções sensoriais (recepção de estímulos táteis, térmicos e dolorosos) e de síntese (vitamina D, lípidos, proteínas...), regula a temperatura do corpo, entre outras. É também o órgão mais exposto do corpo humano e, por isso, está sujeita ao *stress* físico e ambiental. Além disso, autoimunidade, desregulações na regeneração da camada córnea, hipersensibilidade induzida por fármacos e muitas outras variáveis podem resultar em doenças de pele (Chang *et al.*, 2013a). Uma vez que a pele está suscetível a vários distúrbios e lesões, os produtos dermatológicos para aplicação tópica apresentam-se como uma boa opção no tratamento de

várias doenças, já que são facilmente administrados e práticos em termos de portabilidade. (Chang *et al.*, 2013a).

Capítulo II - DESENVOLVIMENTO FARMACÊUTICO DE MEDICAMENTOS PARA APLICAÇÃO TÓPICA

2.1 Pré-formulação

A pré-formulação consiste na etapa de investigação e desenvolvimento, onde as propriedades físico-químicas da SA e a forma farmacêutica desejada, juntamente com o mecanismo de ação desta e a doença alvo são consideradas.

2.1.1 Forma farmacêutica

As formas farmacêuticas tópicas podem ser classificadas como líquidas (ex., emulsões, suspensões, sprays, soluções), semissólidas (ex., cremes, pomadas, espumas, geles) ou sólidas (ex., supositórios, emplastros, pós). A seleção da forma farmacêutica a usar é, na maioria das vezes, dependente das propriedades físico-químicas da SA, da doença alvo, das propriedades estéticas e cosméticas, da transposição de escala, dos custos e do perfil do produto alvo (Benson e Watkinson, 2012).

2.1.2 Local de ação

Os produtos tópicos são medicamentos de uso cutâneo aplicados localmente em diversas superfícies externas do corpo que podem representar uma barreira fisiológica à absorção do medicamento, ex., pele, olhos, ouvidos.

Dependendo das propriedades físico-químicas da SA, do tipo de formulação e do processo de fabrico, a biodisponibilidade da SA no local de ação pode ser afetada. A SA pode exercer a sua ação a nível externo (isto é, nas camadas superficiais dos tecidos), a nível interno (diretamente na barreira fisiológica) ou em camadas mais profundas, a nível regional, atuando sobre tecidos adjacentes (CHMP, 2014). Por exemplo, algumas preparações tópicas podem ser concebidas para limitar a sua atividade à superfície da pele sem penetração na camada córnea, como é o caso dos repelentes e dos tratamentos químicos da pediculose. Nestes casos, são usados excipientes que impedem a penetração na pele, de forma a reter o fármaco na camada superficial da pele. A camada córnea atua como uma barreira natural, limitando a entrada de fármacos na circulação sistémica. No entanto, se o objetivo do fármaco é atuar local ou sistemicamente, este deve penetrar nesta camada. Devido à excelente permeabilidade transdérmica de alguns fármacos e/ou a adequadas modificações na

formulação, algumas preparações semissólidas (ex., nitroglicerina a 2%*m/m* em base de lanolina-vaselina, cloreto de oxibutinina a 10%*m/m* em gel alcoólico, testosterona a 1%*m/m* ou 1.62%*m/m* em gel) têm sido usadas para administrar o fármaco de forma a que este atinja a circulação sistêmica, evitando o efeito destrutivo do metabolismo de primeira passagem no fígado. Para promover a biodisponibilidade sistêmica dos fármacos, devem ser usados promotores químicos de penetração, de forma a aumentar o seu transporte através da pele. Contudo, a administração sistêmica de fármacos através da aplicação tópica apresenta vários problemas, incluindo, a inconveniência da administração, a falta de exatidão da dose administrada, dificuldades na remoção de formulação residual da pele, e razões estéticas (Chang *et al.*, 2013a).

Embora tradicionalmente a estabilidade e compatibilidade da SA com o veículo, assim como a aceitabilidade por parte do doente sejam os principais pontos a ter em conta na formulação, atualmente sabe-se que a escolha do excipiente, cuja função é a entrega do agente terapêutico à pele, também afeta o destino do ativo na pele, o qual não deve comprometer irreversivelmente a função barreira da pele (ex., os cremes necessitam de emulgentes, estabilizadores e conservantes para se manterem estáveis, que na maioria das vezes são irritantes para a pele e potenciais sensibilizantes) (Mugglestone, Mariz e Lane, 2012).

As formulações farmacêuticas tópicas raramente contêm apenas um único excipiente, pelo que é importante evitar interações não desejadas entre os excipientes usados na fórmula. Por exemplo, um tensoativo aniônico pode reagir com um fármaco carregado positivamente ou vice-versa (Chang *et al.*, 2013a).

O efeito terapêutico desejado de um medicamento dermatológico tópico é baseado num processo sequencial. O processo é o seguinte: (1) libertação da SA do veículo, (2) penetração/difusão da SA através da pele, (3) ativação do efeito terapêutico desejado, e (4) manutenção de um nível terapêutico no tecido alvo por um período de tempo suficiente para obter o efeito terapêutico desejado. A extensão da absorção da SA é dependente da interação entre o fármaco, veículo e a pele (Braddy *et al.*, 2015).

2.1.3 Questões/problemas associados ao desenvolvimento de uma nova formulação tópica

Facilmente se percebe que existem várias questões/problemas associados ao desenvolvimento de uma nova formulação tópica:

- Qual a formulação ótima?
- Qual é a concentração ótima de SA?

- A SA precisa de ser absorvida para exercer efeito terapêutico a nível sistémico ou a sua atividade é apenas a nível local? Se for apenas a nível local qual(ais) a(s) camada(s) onde se pretende que exerça efeito?

- O que acontece após absorção da SA em termos farmacocinéticos e toxicocinéticos *in situ*?

- A SA e os excipientes são estáveis na formulação?

- A SA e os excipientes serão localmente tóxicos? Serão irritantes ou causarão reações de sensibilidade e reações alérgicas? Uma vez que vai ser aplicado na pele existe algum potencial para fototoxicidade ou fotossensibilização?

- Relativamente ao sistema embalagem-fecho foram tomadas as considerações adequadas?

- Como avaliar a eficácia e segurança da formulação (Muggleston, Mariz e Lane, 2012)?

Desta forma, durante o desenvolvimento de formulações tópicas é necessário considerar que pequenas alterações na formulação, na forma farmacêutica ou no processo de fabrico, podem influenciar significativamente a eficácia e/ou a segurança destas. O desafio torna-se ainda maior, quando o objetivo dos formuladores é desenvolver formulações tópicas genéricas, uma vez que se torna difícil prever a equivalência terapêutica do medicamento genérico no momento do pedido de autorização de introdução no mercado (AIM) e na gestão de alterações a AIMs após aprovação (CHMP, 2014).

2.2 Desenvolvimento de formulações tópicas genéricas

2.2.1 Conceção da formulação

Um medicamento genérico é desenvolvido para ser similar/equivalente a outro medicamento que já recebeu uma AIM (medicamento referência listado – RLD) (EMA, 2012). É um produto com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substância(s) ativa(s) e a mesma forma farmacêutica que o RLD, cuja bioequivalência com este foi demonstrada através de estudos de biodisponibilidade apropriados. Diferentes sais, ésteres, éteres, isómeros, misturas de isómeros, complexos ou derivados de uma substância ativa são considerados a mesma substância ativa, a menos que difiram significativamente em propriedades que digam respeito à segurança e/ou eficácia (EMA, 2010).

Estabelecer a equivalência farmacêutica e terapêutica de um medicamento genérico tópico face ao RLD é um processo complicado. A equivalência farmacêutica garante que o medicamento genérico contém quantidades idênticas da mesma SA correspondentes à

mesma via de administração, na mesma forma farmacêutica, com um mecanismo de libertação semelhante e uma velocidade e extensão de absorção semelhante ao RLD, enquanto a equivalência terapêutica diz respeito ao mesmo perfil de efeito clínico e segurança do RLD.

De forma a assegurar a equivalência farmacêutica e terapêutica, as fórmulas de genéricos, tendem a mimetizar a fórmula do RLD. É prudente utilizar a informação presente no folheto informativo, na patente e na literatura publicada do RLD, juntamente com dados gerados pela engenharia reversa a fim de chegar à fórmula genérica inicial. A engenharia reversa do RLD permite minimizar potenciais problemas a nível dos atributos críticos do produto, estabilidade, e eficácia de um produto genérico.

Se possível, o principal objetivo de uma formulação genérica tópica é conseguir alcançar igualdade qualitativa (Q1, mesmos componentes que o RLD), e igualdade quantitativa (Q2, mesmos componentes na mesma concentração que o RLD) em relação ao RLD. Contudo, mesmo que haja uniformidade Q1/Q2, é necessário tomar especial atenção à classe dos excipientes, porque diferentes classes de excipientes podem ter impacto significativo nos atributos de qualidade do medicamento. Por exemplo, um excipiente com baixo ponto de fusão pode fundir sob condições de estabilidade acelerada, e um excipiente de elevado ponto de fusão pode suportar condições de temperatura de armazenamento superiores; inversamente excipientes de elevado grau de viscosidade têm uma melhor capacidade de dar consistência a preparações semissólidas, comparativamente a excipientes com baixo grau de viscosidade (Chang *et al.*, 2013a; Sivaraman e Banga, 2015). Desta forma, os formuladores devem assegurar-se que os excipientes e as quantidades usadas na formulação se encontram listados na Farmacopeia Europeia ou na lista de excipientes da *Food And Drug Administration*¹ (FDA) com a mesma via de administração e na quantidade listada. No caso de um novo excipiente, é essencial gerar dados relativamente às suas propriedades físico-químicas e desempenho no medicamento, assim como dados toxicológicos e farmacológicos apropriados, de forma a suportar o seu uso na formulação do medicamento, o que se torna mais dispendioso (Chang *et al.*, 2013a; CHMP, 2014).

Habitualmente, não é exigido pela agência regulamentar que os produtos tópicos tenham uma formulação Q1/Q2 igual à do RLD para submissão de um pedido abreviado de registo de um novo medicamento (ANDA). Por várias razões (ex., proteção por patente ou atributos do produto não desejáveis na formulação do RLD) o laboratório de genéricos pode escolher formular um produto genérico com uma composição de excipientes diferente do produto de marca (Chang *et al.*, 2013a). Este pode escolher reformular com o objetivo

¹ <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>

de melhorar os atributos daquele produto (Sivaraman e Banga, 2015). Nestes casos, o laboratório de genéricos terá de enfrentar um maior escrutínio regulamentar, podendo ser necessário realizar uma otimização da formulação usando o planejamento experimental, dependendo da extensão do desvio face à fórmula do RLD. Além da otimização da formulação, estudos do desenvolvimento do processo de fabrico podem também ser necessários para alcançar uma microestrutura similar à do RLD (Q3), a qual permite assegurar similaridade dos atributos críticos de qualidade em relação ao RLD (Chang *et al.*, 2013a).

Durante o desenvolvimento do produto genérico, é necessário justificar: modificações da fórmula RLD em termos de substituição de excipientes, classe de excipientes, ou quantidade de excipientes usados na formulação, etc..

A origem e a qualidade da SA desempenham um papel importante na conceção de uma formulação tópica genérica. A degradação da SA é uma das principais preocupações de estabilidade, pelo que o conhecimento detalhado da via de degradação desta através de estudos de degradação forçada é uma ferramenta valiosa durante o desenvolvimento do produto (Sivaraman e Banga, 2015).

Normalmente, uma eventual sobredosagem não é permitida, a menos que esta se deva a perdas durante o processo de fabrico. O uso da “sobredosagem de estabilidade” deve ser apenas usada em último recurso, sendo fortemente desencorajada. Contudo, alguns RLDs contêm quantidades significativas de sobredosagem com o objetivo de compensar a perda de SA decorrente da sua degradação. Em tais casos, a sobredosagem pode ser permitida até ao valor presente no RLD, mas a investigação completa das características do RLD não pode ser subestimada.

2.2.1.1 Considerações a ter em conta no perfil de qualidade

2.2.1.1.1 Formas farmacêuticas do tipo emulsão

Formulações tópicas do tipo emulsão são termodinamicamente instáveis, necessitando de um sistema de emulsificação adequado de forma a dispersar a SA na fase dispersante e produzir o tipo de emulsão (O/A ou A/O) desejado, com uma aparência e consistência final satisfatórias. Por isso, quando se desenvolve uma formulação é sensato manter o agente emulsivo, o valor do balanço hidrofílico-lipofílico (HLB) e a proporção de emulgentes similar à do RLD (Chang *et al.*, 2013a; Sivaraman e Banga, 2015).

2.2.1.1.2 Estabilidade

A modificação da viscosidade é uma parte importante das formulações semissólidas. Contudo, a viscosidade do medicamento genérico não necessita de ser idêntica à do RLD, desde que a viscosidade não seja um atributo crítico de qualidade do produto. Teoricamente, a viscosidade, pode ter impacto na retenção da forma farmacêutica na pele e na penetração da SA na pele. Por isso, é prudente fornecer dados de estudos *in vitro* de permeação na pele bem delineados, demonstrando que o fluxo é similar entre o produto testado e o RLD. Além disso, as propriedades de retenção da pele e a aceitação do doente precisam de ser tidas em conta para avaliar se o produto testado com uma diferente viscosidade do RLD tem um impacto negativo nesses atributos. Devido ao seu efeito multidimensional e dificilmente previsível, a viscosidade e espalhabilidade são considerados atributos de qualidade críticos numa fase inicial de desenvolvimento do produto (Chang *et al.*, 2013a). Para além da viscosidade, outras propriedades físicas da forma farmacêutica influenciam a capacidade de retenção na pele, tais como: tamanho das partículas dispersas, tamanho da SA (se dispersa), tensão interfacial, coeficiente de partição da SA, reologia do produto e temperatura do processo (Sivaraman e Banga, 2015).

Ainda durante o desenvolvimento, a volatilidade e velocidade de penetração dos excipientes da fórmula são fatores importantes a serem considerados. Como resultado da evaporação do solvente, a absorção do veículo pela pele pode ficar comprometida, assim como o seu desempenho e estabilidade. Por exemplo, devido à evaporação do solvente, o estado físico da SA pode alterar-se (ex., cristalização, dissolução, polimorfismo) resultando numa alteração da permeação e retenção na pele. Por isso, a proporção de excipientes voláteis e não voláteis usados na formulação teste e no RLD, bem como os seus efeitos têm de ser cautelosamente avaliados (Chang *et al.*, 2013a; Sivaraman e Banga, 2015).

2.2.1.1.3 Conservantes

A maioria das preparações tópicas, especialmente aquelas baseadas em água têm potencial para contaminação por várias bactérias. Consequentemente, são usados conservantes antimicrobianos para inibir o crescimento de bactérias e fungos. A seleção de conservantes para um produto genérico semissólido é tipicamente baseada no RLD, contudo, outros conservantes podem ser usados, se necessário (Chang *et al.*, 2013a; Sivaraman e Banga, 2015). A utilização de metilparabeno e propilparabeno é a combinação de conservantes mais usada, em concentrações tipicamente variáveis entre 0,01% e 0,3%. Em algumas circunstâncias pode haver preocupações acerca do uso de alguns conservantes nos fármacos de aplicação tópica. Por exemplo, os conservantes que libertam formaldeído como

a imidureia e a hidantoína são conhecidos por terem tendência para causarem dermatite de contacto alérgica.

2.2.1.1.4 Antioxidantes

Outros excipientes como antioxidantes ou a combinação destes com um agente quelante são adicionados a preparações semissólidas para prevenir a degradação oxidativa (Chang *et al.*, 2013a; Sivaraman e Banga, 2015). A adição de um agente quelante e a incorporação de um antioxidante no RLD dá-nos uma indicação da instabilidade do fármaco na matriz da formulação. Alguns excipientes como a vaselina branca podem também oxidar a temperaturas elevadas durante o processo de fabrico do produto, podendo resultar em diferentes subprodutos a acrescentar aos potenciais produtos de degradação oxidativa da SA.

2.2.1.1.5 Embalagem

O material de embalagem, isto é, o sistema recipiente-fecho deve ser compatível com os componentes da formulação. A lixiviação proveniente do recipiente e do sistema de fecho

Tabela I – Aspetos a serem considerados na conceção de formulações tópicas (adaptada de Chang *et al.*, 2013).

Aspetos	Considerações
SA	Qualidade da SA e <i>Drug Master File</i> adequado
	Solventes residuais
	Estado físico da SA
	Solubilidade da SA no veículo
	Custo e disponibilidade
Excipientes	Matéria-prima compendial vs. matéria-prima não compendial
	Solventes residuais
	Estado físico dos excipientes
	Equilíbrio hidrofílico-lipofílico e tipo de emulgentes
	Função
Propriedades físico-químicas do medicamento	Forma farmacêutica, viscosidade, pH, dosagem, perfil de libertação, velocidade de permeação <i>in vitro</i> , homogeneidade, etc.
Sistema recipiente-fecho	Seleção do sistema de fecho do recipiente o mais semelhante ao RLD
	Compatibilidade da embalagem
Estabilidade Química e Física	Consistência das propriedades físico-químicas ao longo do tempo
Fabrico e Transposição de Escala	Equipamento de processamento
	Parâmetros do processo, tais como velocidade de agitação, tempo de mistura, temperatura, etc.
Eficácia dos Conservantes	Seleção dos conservantes
	Otimização da concentração de conservantes
	Prova de eficácia dos conservantes
Aceitação por parte do doente	Viscosidade/Espalhabilidade da preparação
	Perceção sensorial antes, durante e após aplicação

pode aumentar o número de substâncias de degradação desconhecidas, pelo que é mais sensato que o fabricante de genéricos use o mesmo material que o RLD (Sivaraman e Banga, 2015).

2.2.1.1.6 Outras Considerações

No desenvolvimento de formulações dermatológicas tópicas genéricas, se possível, os formuladores devem considerar componentes hipoalergénicos, sem perfume, corantes artificiais, glúten, amendoim, álcool, conservantes, látex, ou o tensioativo etoxilato, de forma a tornar os medicamentos menos agressivos para a pele e a transmitir menos preocupações ao consumidor final. Alguns emulgentes, especialmente quando usados em grandes quantidades podem também causar irritação da pele. Sempre que existirem dúvidas acerca do potencial de irritação e sensibilização cutâneas, os excipientes devem ser testados recorrendo a modelos animais ou modelos *in vitro*. Além das considerações acima mencionadas, muitos outros aspetos listados na tabela I precisam de ser contemplados exaustivamente (Chang *et al.*, 2013a).

2.2.2 Processo de desenvolvimento

Durante o processo de desenvolvimento podem ocorrer falhas a nível da uniformidade de mistura, variação do tamanho de partícula, incompatibilidade dos excipientes, contaminação microbiana, separação de fases, alterações de pH e viscosidade (Sivaraman e Banga, 2015).

Os parâmetros críticos do processo precisam de ser identificados e cuidadosamente controlados de forma a produzir lotes de qualidade consistente. Tempo e temperatura são as duas principais variáveis no processo de fabrico de preparações semissólidas. O tempo de homogeneização e a pressão de vácuo são fatores do processo importantes que podem afetar a estabilidade física (ex., coalescência das gotículas, separação de fases) e a homogeneidade. Devem também ser avaliados o efeito da ordem e da velocidade de adição da SA na qualidade do produto. A fase de introdução da SA na mistura semissólida pode ser crítica, uma vez que pode ocorrer recristalização. Além disso, uma vez que a velocidade de arrefecimento afeta a qualidade do produto final, devem ser investigadas velocidades diferentes de arrefecimento após os passos de fusão, mistura e emulsificação, uma vez que são processos variáveis.

Na preparação de geles, a temperatura de processamento, o pH da dispersão e o tempo necessário para promover o intumescimento do material gelificante são parâmetros críticos do processo. Outras variáveis do processo, tais como a ordem da mistura e a

remoção de ar aprisionado, também precisam de ser avaliadas durante o processo de desenvolvimento do medicamento.

A inspeção visual é um passo confirmatório simples e útil para assegurar que todos os sólidos se dissolveram/fundiram ou que a fase está uniforme antes de passar para o próximo passo. Devem ser também realizadas análises microscópicas para determinação do tamanho de partícula ou de gotícula, entre outros aspetos, para otimização da velocidade e tempo de homogeneização necessários para o produto final, de forma a permitir uma incorporação apropriada da SA na base e uma aproximação à aparência microscópica do RLD.

Assim, para além dos excipientes usados na conceção da formulação genérica, a administração da SA na pele a partir de um medicamento tópico pode ser bastante sensível às alterações no processo de fabrico. Isto deve-se ao facto do processo de fabrico poder ter um profundo impacto na microestrutura da formulação. Assim o objetivo do processo de desenvolvimento de produtos genéricos é alcançar uma microestrutura semelhante ao RLD (isto é, Q3), tal como referido anteriormente. A similaridade da microestrutura Q3 inclui, reologia idêntica, tipo de emulsão (emulsão O/A, emulsão A/O, e tamanho dos glóbulos), e estado físico do fármaco no sistema semissólido (forma polimórfica, fármaco solubilizado *versus* fármaco sólido disperso, tamanho de partícula do fármaco) comparativamente à do RLD. Mais especificamente, para medicamentos contendo uma dispersão de partículas de fármaco, deve ser criada uma tabela comparativa relativamente ao tamanho de partícula do medicamento teste e do RLD para suportar a equivalência. Também é prudente fornecer informação que chame a atenção para o facto do processo de fabrico do medicamento poder alterar a forma polimórfica das partículas. Para além disso é razoável fornecer informação para lidar com a possibilidade de uma situação de supersaturação da SA e problemas de estabilidade relacionados com a condição de supersaturação.

Assim, é essencial durante o processo de desenvolvimento do medicamento genérico explorar o efeito das variáveis do processo nos atributos de qualidade do produto através de um planeamento experimental e identificar uma série de parâmetros críticos do processo cujo controlo contribua para um fabrico robusto. É importante estar alerta para problemas e obstáculos relacionados com a não equivalência Q1/Q2/Q3 relativamente ao RLD para que possam ser apropriadamente solucionados de forma a assegurar o sucesso técnico e regulamentar (Chang *et al.*, 2013a).

2.3 Qualidade de produtos para aplicação tópica

Nos últimos anos, a avaliação dos produtos tópicos evoluiu. Tornou-se mais evidente que a qualidade precisa de ser minuciosamente compreendida, suportada por um processo de fabrico robusto e uma estratégia de controlo (CHMP, 2014).

Um medicamento cujos requisitos de qualidade estejam em falta não pode ser considerado um medicamento terapêutico e também não pode ser aprovado ou prescrito. Como definido pela FDA, um produto livre de contaminação e que de forma reprodutível produz o benefício terapêutico reclamado no rótulo ao consumidor é considerado um medicamento de elevada qualidade. Assegurar e corresponder aos requisitos de qualidade enquanto o medicamento está a ser desenvolvido é o critério mais importante durante a fase de desenvolvimento do produto (Sivaraman e Banga, 2015).

2.3.1 Quality by Testing versus Quality by Design

O conceito de *Quality by Design* (QbD) tem mais de 25 anos e está relativamente bem estabelecido noutras indústrias igualmente regulamentadas e tecnologicamente de ponta como a indústria farmacêutica, cujos produtos têm obrigatoriamente de obedecer a requisitos de qualidade, segurança e desempenho ou eficácia, comparáveis aos da indústria farmacêutica (ex., indústria aeronáutica) (Menezes e Gouveia, 2014). Nos últimos anos, a FDA enfatizou o QbD como uma iniciativa de boas práticas de fabrico para o século XXI (Chang *et al.*, 2013b).

A *guideline* ICH Q8 de 2005 e a sua versão mais atual de 2009 definem objetiva e detalhadamente QbD e fornecem exemplos de implementação simples. Esta *guideline* juntamente com a ICH Q9 e Q10 estão na génese do novo paradigma de qualidade. A FDA propôs em 2011 a ICH Q11, que consiste num documento síntese mais recente e completo, considerando já os conceitos da validação e verificação continuadas ao longo do ciclo de vida.

A conceção ou o projeto de um processo capaz de produzir de forma consistente (robusta e fiável) lotes conformes, sem qualquer rejeição, ao longo da totalidade do ciclo de vida do processo ou do produto, é a base e o objetivo primordial do QbD (Menezes e Gouveia, 2014). Isto é, a qualidade deve ser construída com o produto e não a partir de testes ao produto. QbD é uma estratégia para conceber e desenvolver formulações e processos de fabrico de forma a assegurar a qualidade predefinida do produto, (Sivaraman e Banga, 2015) sendo que os atributos de qualidade devem ser estabelecidos a partir do

conhecimento profundo das matérias-primas, da formulação e do processo de fabrico (Chang *et al.*, 2013b).

A abordagem de *Quality by Testing* (QbT) atualmente usada pela indústria farmacêutica para assegurar a qualidade de um medicamento é um processo rígido com especificações apertadas. O conjunto de especificações segundo esta abordagem não é baseado nos atributos críticos de qualidade dos materiais nem nos parâmetros críticos envolvidos no processo de desenvolvimento, mas baseados na observação dos lotes fabricados registados. Os componentes incorporados na formulação durante o processo de fabrico são testados para a sua qualidade. As matérias-primas podem ser usadas no processo de fabrico se tiverem as especificações propostas pelo fabricante e aprovadas, no caso da Europa, pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) de acordo com as normas da Farmacopeia Europeia e pela FDA de acordo com as normas da USP, no caso dos Estados Unidos da América (EUA) (Sivaraman e Banga, 2015). O tamanho da amostra para cada etapa de teste é geralmente insuficiente para assegurar os atributos de qualidade aceitáveis para um lote inteiro. Consequentemente, segundo a abordagem QbD, os testes confirmam os atributos de qualidade aceitáveis, sem uma amostragem muito extensa (Chang *et al.*, 2013b). Adicionalmente, na abordagem de QbT, o espaço para flexibilidade é limitado, uma vez que cada nível de alteração requer uma alteração aos termos de AIM e a submissão de um suplemento à EMA e à FDA, respetivamente. Ao contrário do QbT, o conceito de QbD é uma abordagem moderna com o intuito de assegurar a qualidade dos produtos farmacêuticos, reduzindo a variação do produto, melhorando a eficiência do processo e reduzindo os custos em diferentes fases do mesmo. Esta permite conceber e desenvolver fórmulas através da identificação dos atributos críticos dos materiais (CMAs) e dos parâmetros críticos do processo (CPPs) envolvidos no desenvolvimento do medicamento. A principal diferença entre QbT e QbD no desenvolvimento farmacêutico é apresentada na tabela II (Sivaraman e Banga, 2015).

2.3.2 Quality by Design

As propriedades físico-químicas e biológicas das matérias-primas incluídas na conceção da formulação são determinantes para a qualidade do produto final e são conhecidas como atributos críticos de qualidade (CQAs) (ex., viscosidade, pH, uniformidade, estrutura microscópica). A ICH Q8 define CQAs como as propriedades ou características físico-químicas, biológicas e microbiológicas que devem estar dentro de limites definidos ou distribuídos para assegurar a qualidade desejada do produto. Os CQAs determinam o desempenho do produto.

Tabela II – QbT vs. QbD no desenvolvimento farmacêutico (adaptada de Sivaraman e Banga, 2015).

Quality by Testing	Quality by Design
Qualidade definida por especificações restritas de lotes fabricados.	Qualidade baseada no conhecimento científico dos atributos críticos e no espaço de conceção (<i>design space</i>).
Processo rígido que evita quaisquer alterações; se forem necessárias alterações, são adicionados suplementos, causando mais encargos à FDA; no caso da EMA terão de ser feitas alterações aos termos de AIM.	Processo flexível que aceita alterações dentro do espaço de conceção; não é necessário adicionar suplementos para a FDA; não são necessárias alterações aos termos de AIM.
Direcionada para a reprodutibilidade repetida sem espaço para alterações.	Direcionada para a robustez da metodologia com espaço suficiente para alterações aceitáveis.

A abordagem de QbD (Figura 2) inicia-se com a definição do perfil de qualidade do produto alvo (QTPP), assim como dos seus CQAs. Segue-se a identificação de risco dos CQAs da formulação proposta e do processo de fabrico do medicamento, e a avaliação de risco para identificar os CMAs e os CPPs (ex., tempo de mistura, velocidade de mistura, método de mistura) que precisam de ser investigados. Esta identificação pode ser feita através da ferramenta de planeamento experimental (DoE). O DoE dá-nos uma ideia acerca de um processo de fabrico dentro de uma alteração aceitável para produzir um produto de qualidade consistente (Sivaraman e Banga, 2015). O conhecimento obtido através do DoE permite estabelecer uma estratégia de controlo. Após o estabelecimento de uma estratégia de controlo é encorajado o uso de ferramentas tecnológicas de processamento analítico em-processo (PAT), para que qualquer desvio na qualidade do produto possa ser monitorizado e ajustado ao longo de todo o processo de fabrico (Chang *et al.*, 2013b, Sivaraman e Banga, 2015). Desta forma, DoE, avaliação de risco, e PAT são ferramentas de QbD, que ajudam a estabelecer uma estratégia de controlo para todos os medicamentos com a opção de monitorização contínua, o que permite fazer ajustes nos locais adequados, de modo a evitar um efeito sobre os parâmetros de qualidade do produto final e a melhorar a qualidade do medicamento (Sivaraman e Banga, 2015). É um novo paradigma de controlo de qualidade (por antecipação no processo) de modo a evitar efeitos irreversíveis no produto final (Menezes e Gouveia, 2014).

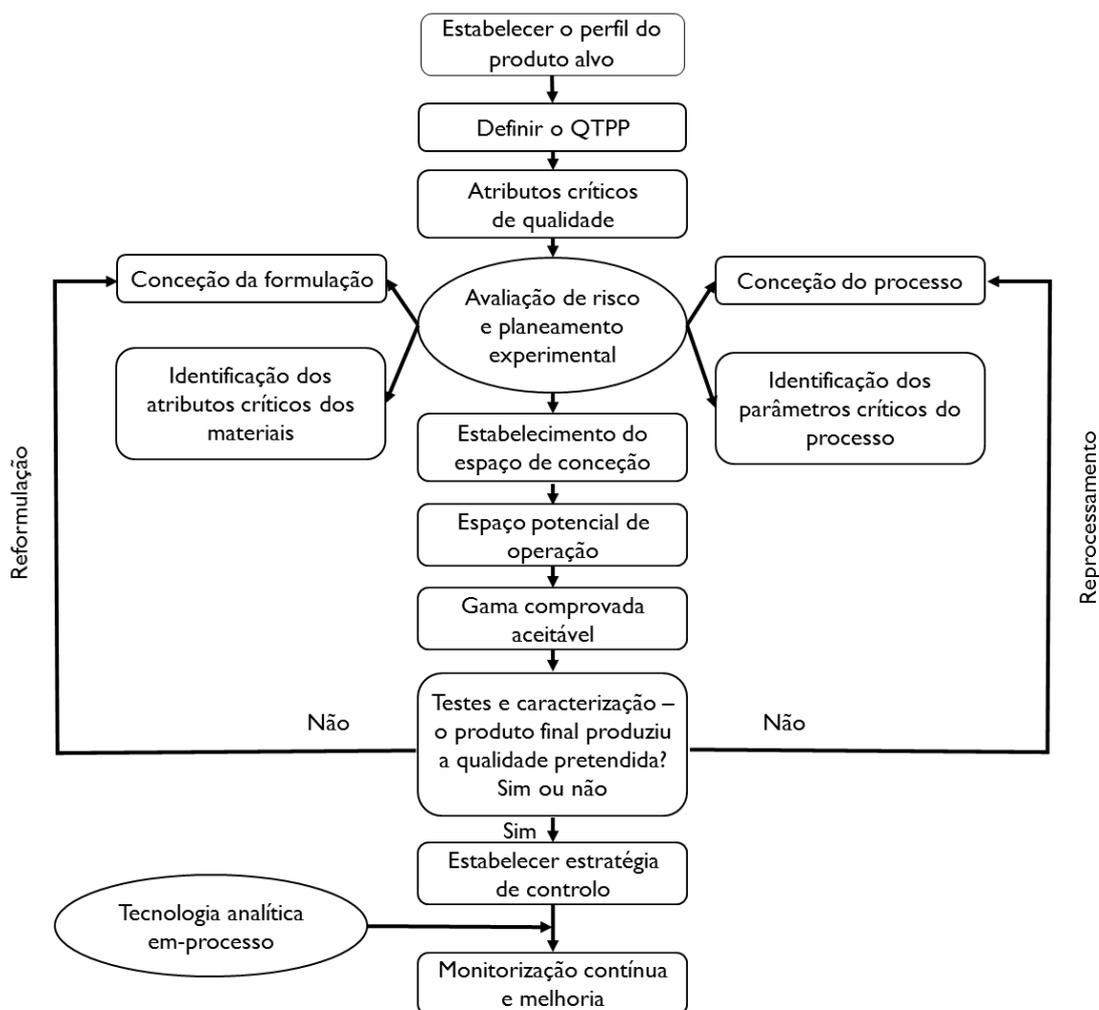


Figura 2 – Abordagem geral de QbD para o desenvolvimento de um produto farmacêutico tópico (adaptada de Sivaraman e Banga, 2015).

Capítulo III - EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA EM MEDICAMENTOS GENÉRICOS TÓPICOS

Para que um novo medicamento genérico seja aprovado por uma agência regulamentar é necessário provar a sua bioequivalência relativamente ao RLD. Para formas farmacêuticas de administração oral, a bioequivalência é demonstrada através da determinação do perfil farmacocinético do medicamento genérico, demonstrando a semelhança das suas características de absorção e eliminação com o RLD. A demonstração da bioequivalência farmacêutica de medicamentos dermatológicos tópicos não é tão simples, uma vez que esta requer uma abordagem multifacetada (Harris, 2015).

A maioria dos medicamentos dermatológicos tópicos são concebidos para entregar a SA na pele e não na circulação sistémica, não conduzindo ou conduzindo normalmente a níveis muito baixos de SA no sangue, à exceção de alguns casos especiais onde ocorre uma

absorção sistêmica significativa, como é o caso dos emplastros de lidocaína (Yacobi *et al.*, 2014). Desta forma, a avaliação dos parâmetros farmacocinéticos no sangue não fornece informação acerca da entrega da SA na pele (Harris, 2015).

Três fatores críticos na avaliação da bioequivalência de medicamentos dermatológicos tópicos são (1) o local de ação, (2) a diversidade de classes terapêuticas de SAs e (3) de formas farmacêuticas. (Braddy *et al.*, 2015)

Atualmente, existem várias abordagens que podem ser usadas para demonstrar bioequivalência farmacêutica de medicamentos tópicos, entre elas (anexo 1):

- Estudos de bioequivalência com base em indicadores (*endpoints*) de ensaios clínicos;
- Estudos de bioequivalência com base em *endpoints* farmacodinâmicos;
- Estudos de bioequivalência com base em *endpoints* farmacocinéticos;
- Estudos dermatofarmacocinéticos *in vivo*;
- Estudos de bioequivalência com *endpoints in vitro*;
- Dispensa de estudos de bioequivalência (Harris, 2015).

3.1 Abordagens possíveis para a determinação da bioequivalência de produtos dermatológicos tópicos

3.1.1 Estudos de bioequivalência com base em *endpoints* de ensaios clínicos

Quase todas as autoridades regulamentares exigirão dados provenientes de estudos de bioequivalência com base em *endpoints* de ensaios clínicos para a maioria dos medicamentos genéricos aplicados por via tópica. Ironicamente, estes estudos são em geral considerados a forma menos precisa, menos sensível e menos reprodutível de demonstrar a bioequivalência de produtos aplicados topicamente (Harris, 2015). A avaliação da bioequivalência é baseada em documentação de segurança e eficácia nos doentes. Estes estudos são geralmente aleatórios, sob ocultação e paralelos com recurso a um braço placebo. O braço placebo serve para confirmar que existe uma resposta terapêutica e detetar diferenças entre o genérico proposto e o RLD (Braddy *et al.*, 2015). Estes estudos permitem ainda uma avaliação direta dos participantes, o que é tranquilizador para os clínicos, mas envolvem normalmente uma elevada população de indivíduos ($n > 500$) de forma a fornecer dados para avaliação estatística, o que implica custos e tempo para a realização dos mesmos. Para além disso, a resposta terapêutica a uma SA pode ser bastante variável, em parte devido a fatores fisiopatológicos e ambientais, os quais influenciam a performance do medicamento em estudo. Estes fatores influenciam o efeito provocado pela

SA, particularmente em medicamentos tópicos aplicados na pele em que a dose não está padronizada nem determinada pelos doentes. Para estes medicamentos, a variabilidade da resposta a uma SA é agravada pelo estado da doença, que normalmente se estende de forma não homogénea por uma pequena ou grande área (Yacobi *et al.*, 2014).

Em algumas circunstâncias, devido à falta de sensibilidade destes estudos é necessário fazer testes adicionais (Chang *et al.*, 2013a). As *guidelines* da EMA definem especificamente as condições que potencialmente exigirão estudos adicionais. Uma das condições diz que, se a SA do medicamento genérico tiver uma maior absorção sistémica que a do RLD, serão necessários dados toxicológicos e farmacológicos em humanos para demonstrar que não existem problemas de segurança. Outra das condições faz referência ao facto de também poderem ser necessários ensaios clínicos adicionais, devido a uma possível supressão da glândula pituitária provocada por alguns corticosteróides (Braddy *et al.*, 2015).

3.1.2 Estudos de bioequivalência com base em endpoints farmacodinâmicos

Uma abordagem alternativa largamente aceite para medicamentos corticosteróides de uso tópico é o ensaio de vasoconstrição, também conhecido como ensaio de branqueamento da pele humana, uma vez que os corticosteróides tópicos produzem uma resposta de branqueamento da pele associada à constrição dos vasos sanguíneos cutâneos induzida pelo SA no local da aplicação (Yacobi *et al.*, 2014).

A medição do branqueamento da pele (através de avaliação visual com recurso a uma escala de pontuação ou por deteção instrumental através de leituras num colorímetro ao longo de vários pontos temporais) fornece uma indicação da extensão da absorção e da ação do corticosteróide (Harris, 2015; Braddy *et al.*, 2015). A população em estudo são humanos saudáveis (Braddy *et al.*, 2015).

Apesar de existir muita discussão em relação à fidedignidade dos dados gerados a partir desta abordagem, esta é a mais largamente aceite, além de que é menos dispendiosa que os *endpoints* de ensaios clínicos; contudo, só se aplica a produtos corticosteróides (Harris, 2015).

Neste tipo de abordagem, para além do ensaio de vasoconstrição, a EMA também pode exigir estudos de tolerância local (Braddy *et al.*, 2015).

3.1.3 Estudos de bioequivalência com base em *endpoints* farmacocinéticos

Não é comum serem exigidos estudos de farmacocinética para produtos dermatológicos tópicos. Este tipo de estudos pode ser pedido por duas razões possíveis, ou por motivos de segurança com base numa exposição sistêmica não intencional ou quando o medicamento se destina a absorção sistêmica. Em ambos os casos é necessário proceder à determinação das concentrações de SA na matriz biológica. A EMA exige que seja demonstrado que não existe diferença na exposição sistêmica entre o medicamento genérico e o RLD, isto é, o intervalo de confiança a 90% não deve exceder o limite superior de aceitação de 125% (80,00-125,00%) para todos os parâmetros farmacocinéticos (Braddy *et al.*, 2015)

3.1.4 Estudos dermatofarmacocinéticos *in vivo*

3.1.4.1 *Tape stripping*

Estudos dermatofarmacocinéticos *in vivo* podem ser usados para demonstrar a bioequivalência através de medidas de absorção da SA na pele (Harris, 2015). A quantidade de SA absorvida pela pele é avaliada apenas no estrato córneo. Este é o princípio subjacente à técnica dermatofarmacocinética (DPK) por *tape stripping* (TP). O estrato córneo exposto ao medicamento é removido através da aplicação sequencial e consequente remoção de bandas de fita adesiva (Figura 3). A partir destas é determinado o conteúdo em SA (Yacobi *et al.*, 2014).

Este método, ao contrário do ensaio de vasoconstricção, é aplicável a todas as classes terapêuticas de SAs (Harris, 2015).

Há uma série de limitações associadas à abordagem com base nestes estudos de DPK. A concentração da SA no local de ação não é determinada para SAs cujo alvo não é o estrato córneo e, portanto, a biodisponibilidade não é avaliada (Yacobi *et al.*, 2014). Mesmo que o local alvo da SA seja o estrato córneo, esta abordagem DPK não distingue entre a quantidade de SA que está terapeuticamente disponível, isto é, em solução, e a que cristalizou na pele. A SA cristalizada deixa de estar imediatamente disponível para exercer o seu efeito terapêutico, apesar de ainda estar biodisponível para dissolução lenta ao longo do tempo (Mugglestone, Mariz e Lane, 2012). Para além disso, a avaliação DPK é conduzida

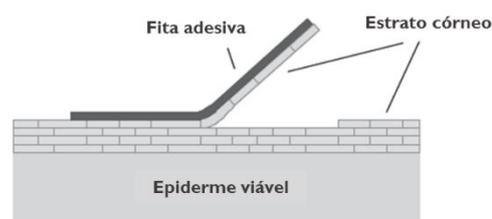


Figura 3 – Representação esquemática da técnica de *tape-stripping* (adaptado de Benson e Watkinson, 2012).

sobre pele saudável. A área e a pressão de aplicação devem ser normalizadas, de forma a contribuir para diminuir a variabilidade observada nos estudos DPK anteriores. A atenção também se centra na própria fita utilizada para remover o estrato córneo. A falta de garantia da "equivalência da fita" de um lote, ano de fabrico, e fabricante, para outro, é um dos principais problemas em termos de reprodutibilidade. A fita selecionada pode variar dependendo do investigador ou laboratório; pode haver mudanças relacionadas com a idade da fita adesiva, bem como mudanças no próprio sistema adesivo implementadas pelos fabricantes. Todos estes fatores e um processo para os controlar devem ser considerados como parte de qualquer estratégia de validação (Yacobi *et al.*, 2014).

A aceitação desta abordagem ainda levanta muitos obstáculos devido a problemas na metodologia e na conceção do estudo. O Japão e a África do Sul são atualmente as únicas autoridades regulamentares que poderão aceitar estudos de DPK (Braddy *et al.*, 2015).

3.1.4.2 Microdiálise dérmica

A microdiálise dérmica (Figura 4) tem sido utilizada com sucesso para quantificar a absorção de moléculas endógenas e exógenas. Mais recentemente, a mesma tem sido usada para avaliar a permeação da SA tanto em pele saudável como danificada e para determinar a bioequivalência de determinadas formulações tópicas (Yacobi *et al.*, 2014).

O método consiste em posicionar uma sonda muito fina e semipermeável na derme e perfundir a mesma com um tampão estéril compatível com o tecido (solução fisiológica de Ringer ou tampão fosfato salino) a uma velocidade de perfusão baixa (entre 0,1 e 5 $\mu\text{L}/\text{min}$) por meio de uma bomba de microdiálise (Harris, 2015; Yacobi *et al.*, 2014). A sonda funciona como um “vaso artificial” na derme, fazendo troca de moléculas difusíveis entre a sonda e o tecido (Yacobi *et al.*, 2014). A técnica permite medições diretas e contínuas do transporte de SA não ligada para a derme. É de ressaltar que a SA aplicada na pele precisa de permear o estrato córneo, para conseguir difundir para o interior do vaso (Harris, 2015).

A microdiálise é mais invasiva comparativamente à técnica de *tape stripping*. Por outro lado, para a maioria dos SAs, os dados da DPK obtidos através de TP, podem não se correlacionar com a quantidade de SA no local de ação, enquanto a microdiálise consegue

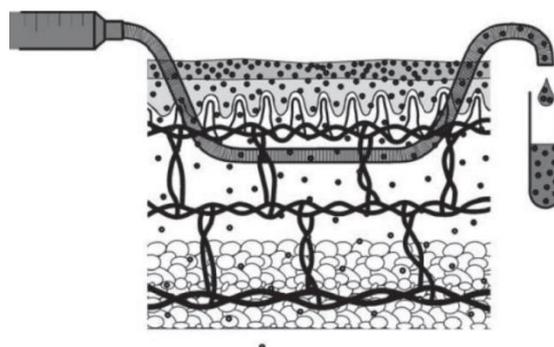


Figura 4 – Representação esquemática da técnica de microdiálise dérmica (adaptado de Benson e Watkinson, 2012).

fornecer dados farmacocinéticos cronologicamente detalhados. Mais importante ainda, estas observações podem ser obtidas a partir de indivíduos com a própria doença, sem ser necessário efetuar extrapolações de pele normal, como no caso de TP. Para além disso, para a microdiálise, vários locais de amostragem podem ser estudados ao mesmo tempo no mesmo voluntário. O método pode ser desafiante quando usado para amostragem de fármacos muito lipofílicos ou com elevada ligação às proteínas, devido à baixa recuperação dessas moléculas. Uma opção para medição destas moléculas lipofílicas é usar uma emulsão lipídica de perfusão em vez do tampão aquoso convencional. É necessária formação do pessoal do laboratório para garantir uma baixa variabilidade (Yacobi *et al.*, 2014).

3.1.4.3 Microperfusão de fluxo aberto

A microperfusão de fluxo aberto (OFM) aplicada a amostras dérmicas surgiu em 2011. A velocidade de fluxo típica é $\geq 0,5\mu\text{L}/\text{min}$. Em contraste com as sondas usadas na microdiálise, o design das sondas de OFM permite uma área de trocas aberta e, assim, uma amostragem direta no fluido intersticial. Por esta razão, a OFM não tem as mesmas limitações da microdiálise no que diz respeito ao tamanho molecular, ligação da SA às proteínas e lipofilia. Assim, idealmente, poderia ser usada para estabelecer a relação entre a quantidade de SA na derme e a resposta farmacológica medindo simultaneamente o fármaco e marcadores farmacodinâmicos (ex., níveis de citocinas na pele). Contudo, as sondas de OFM necessitam de bombas *push-pull* ativas de forma a evitar a perda de solução de perfusão para o tecido e o risco de formação de edema. Uma vez que a OFM pode oferecer vantagens em relação à variedade de substâncias amostra, estas são geralmente mais complexas que as amostras da microdiálise, requerendo pré-tratamento antes da análise (Yacobi *et al.*, 2014).

3.1.5 Estudos de bioequivalência com base em *endpoints in vitro*

De forma a suportar os estudos *in vivo* ou pedidos de dispensa de estudos de bioequivalência é comum a realização de estudos adicionais *in vitro* para comparar o medicamento genérico com o RLD (Harris, 2015; Braddy *et al.*, 2015).

Os estudos de bioequivalência com base em *endpoints in vitro* assentam na caracterização *in vitro* do medicamento genérico proposto e do RLD. Existem múltiplos testes que podem ser aplicados nesta abordagem. Esses testes incluem testes reológicos *in vitro*, os quais são usados para avaliar as propriedades físico-químicas (Q3) da formulação. Os testes para avaliação físico-química incluem pH, viscosidade, densidade, tensão superficial,

capacidade tampão (se aplicável), tamanho de gotícula (se aplicável), e distribuição de tamanho de partícula (se aplicável). Outra abordagem *in vitro* consiste na realização de ensaios *in vitro* de libertação (IVRT) e de permeação. Esta abordagem usa células de difusão, tais como o sistema de células de difusão de Franz (Braddy *et al.*, 2015). Este sistema é composto por membranas sintéticas ou amostras de pele, consoante se trate de ensaios de libertação ou permeação, respetivamente, normalmente montadas em células de difusão vertical que são firmemente fixadas entre um compartimento dador e um recetor. O compartimento dador está aberto à atmosfera. A quantidade de formulação semissólida aplicada no compartimento dador deve simular uma aplicação típica clínica onde o doente aplica $\sim 2 \text{ mg/cm}^2$ de pele. O compartimento recetor contém um fluido que mimetiza o meio fisiológico, mantido a uma temperatura adequada de forma a assegurar que a temperatura da pele ($32 \text{ }^\circ\text{C}$) é mantida. A membrana deve ser compatível com a formulação e não interferir com a recuperação da SA. A solubilidade da SA na fase recetora deve ser suficiente de forma a permitir as condições *sink* (Yacobi *et al.*, 2014).

A abordagem IVRT pode ser usada para estimar a velocidade de libertação da SA da formulação. Diferenças na libertação da SA podem refletir alterações nas características da formulação ou nas propriedades termodinâmicas da SA. Em geral, a abordagem IVRT consegue refletir o efeito combinado de vários parâmetros físicos e químicos, incluindo solubilidade e tamanho de partícula da SA, em conjunto com as propriedades reológicas da forma farmacêutica (Braddy *et al.*, 2015). Da mesma forma, os ensaios de permeação *in vitro* são importantes para estimar a velocidade de absorção da SA através da pele, uma vez que esta poderá diferir da velocidade de libertação testada em membranas sintéticas.

3.1.6 Dispensa de estudos de bioequivalência

Também é possível obter dispensa de estudos comparativos de bioequivalência pela maioria das autoridades regulamentares (Braddy *et al.*, 2015). Esta situação geralmente apenas se aplica a produtos tópicos em solução cujas formulações são idênticas à do RLD. Contudo, existem alguns casos em que o mesmo pedido pode ser apropriado, quando o medicamento alega ser Q1 e Q2 equivalente ao RLD e é acompanhado de dados de suporte que demonstrem que os atributos físico-químicos do medicamento genérico (ex., pH, tamanho de partícula, viscosidade, etc.) assim como a sua libertação *in vitro* é equivalente à do RLD (Harris, 2015; Chang *et al.*, 2013a).

Algumas autoridades regulamentares permitem pequenas alterações nos excipientes, contudo essas diferenças não devem modificar a absorção da SA ou o impacto na segurança

e/ou eficácia do medicamento, pois podem levar à rejeição do pedido ou à necessidade de submeter estudos adicionais de bioequivalência *in vivo* e/ou *in vitro* (Braddy *et al.*, 2015).

3.2 Situação atual

Braddy *et al.*, após avaliação de 15 jurisdições e organizações internacionais observou que atualmente apenas o Canadá, a EMA, o Japão e os EUA têm *guidelines* específicas para medicamentos tópicos. De entre todas as autoridades regulamentares e organizações as três abordagens consistentemente exigidas são (1) estudos de bioequivalência com *endpoint* clínico para a maioria dos medicamentos tópicos; (2) estudos de farmacodinâmica *in vivo*, em particular o ensaio de vasoconstrição para os corticosteróides tópicos; e (3) dispensa de estudos de bioequivalência para soluções tópicas. O Japão, a África do Sul, os EUA e a Organização Mundial de Saúde (OMS) estão também a fazer avanços no sentido de aceitar outras abordagens de bioequivalência tais como estudos de farmacocinética *in vivo*, estudos de DPK *in vivo* e/ou estudos de bioequivalência com *endpoints in vitro* (Braddy *et al.*, 2015). Em anexo (Anexo 2), encontra-se um quadro-resumo contendo as vantagens e desvantagens de cada método.

3.3 Árvore de *Strawman*

Uma vez que a escolha da abordagem mais adequada para demonstrar a bioequivalência de um medicamento genérico tópico não é um processo simples, várias iniciativas têm sido levadas a cabo no intuito de harmonizar a regulamentação dos medicamentos genéricos tópicos (Harris, 2015). Em 2013, foi organizado pelo instituto de investigação de qualidade do produto (PQRI) um *workshop* com esse mesmo intuito, de onde resultou uma proposta de uma árvore de decisão “árvore de *Strawman*” com o objetivo de servir de guia na decisão do caminho a seguir para a demonstração da bioequivalência de um determinado medicamento genérico tópico após a validação destes métodos ser alcançada (Yacobi *et al.*, 2014; Harris, 2015). A árvore de *Strawman* está orientada como indicado na figura 5.

O processo de decisão deve começar com a avaliação de Q1, Q2 e Q3 do genérico e do RLD. Por exemplo, se o genérico é Q1 e Q2 equivalente ao RLD, o teste de caracterização e performance *in vitro* devem ser suficientes para demonstrar a equivalência de Q3, e os testes *in vivo* podem ser dispensados dependendo dos resultados *in vitro*. Se o genérico é Q1 equivalente mas não é Q2, então são necessários testes *in vivo*. Quando o produto não é Q1 nem Q2, então são necessários testes *in vitro* e *in vivo* (Yacobi *et al.*, 2014).

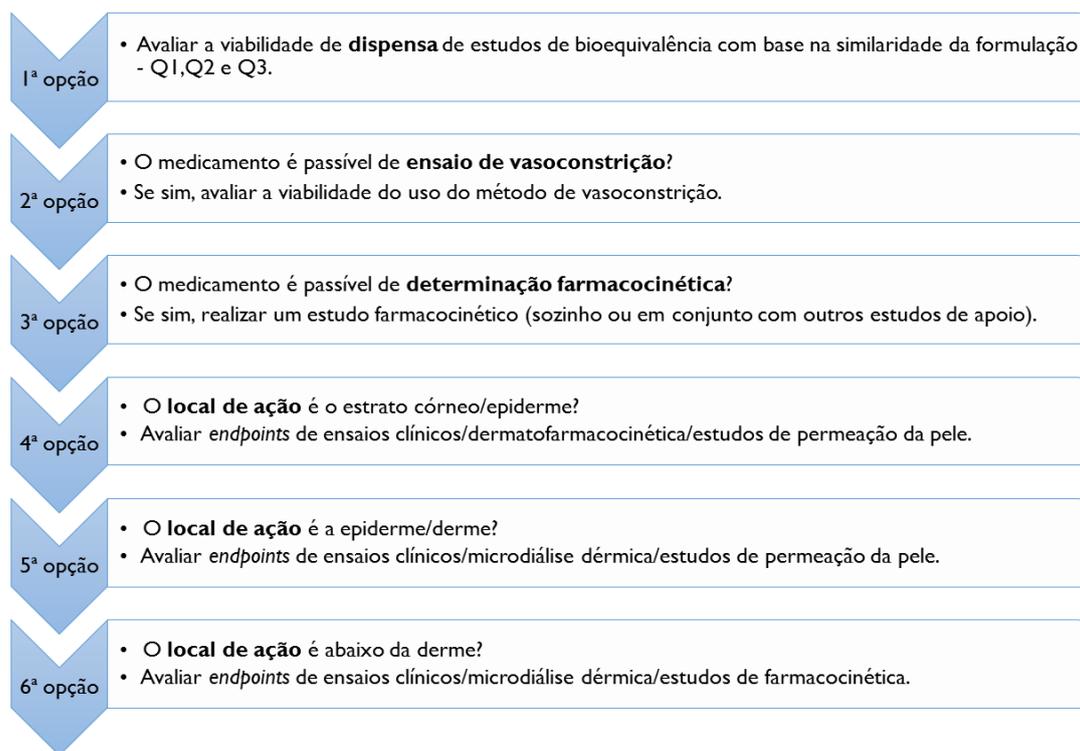


Figura 5 – Árvore de decisão de *Strawman* (adaptado de Harris, 2015).

CONCLUSÃO

O desenvolvimento de medicamentos genéricos para aplicação tópica continua a ser um desafio para a indústria farmacêutica e para as autoridades regulamentares.

A estratégia de desenvolvimento de medicamentos genéricos assenta principalmente no conceito de engenharia reversa. Durante o desenvolvimento, os formuladores devem avaliar o desempenho da formulação, avaliando as propriedades reológicas, o pH, o índice de espalhabilidade e o desempenho *in vitro* (testes de libertação e de permeação). Devem ainda garantir os atributos de qualidade do medicamento. A tendência atual centra-se na abordagem QbD, a qual representa uma mais valia no desenvolvimento de medicamentos, uma vez que possibilita a deteção de problemas durante o desenvolvimento e o fabrico do medicamento, permitindo o desenvolvimento de estratégias de controlo, de forma a produzir medicamentos genéricos de maior confiança e qualidade.

A grande dificuldade está em provar a equivalência destas formulações. A velocidade e a extensão de absorção do medicamento genérico têm de ser equivalentes às do RLD. O problema coloca-se essencialmente no controlo da velocidade de absorção, isto porque, controlar a velocidade de libertação não significa conseguir controlar a velocidade de absorção. Atualmente, as três abordagens consistentemente aceites pelas autoridades regulamentares para provar a equivalência destas formulações são os estudos de bioequivalência com base em *endpoints* clínicos, os estudos farmacodinâmicos *in vivo* e a dispensa de estudos de bioequivalência para soluções. Contudo, existe uma série de métodos promissores que devem ser avaliados e considerados como alternativa aos estudos de bioequivalência baseados em *endpoints* clínicos, uma vez que é essencial criar alternativas mais rápidas, menos dispendiosas e mais reprodutíveis e sensíveis às variações entre medicamentos.

Desta forma, é urgente a elaboração de uma *guideline* que inclua orientações de qualidade e equivalência para este tipo de produtos, esclarecendo qual o método ou combinação de métodos que devem ser empregados para provar a equivalência terapêutica de medicamentos genéricos de aplicação tópica. Para isso, seria útil criar uma árvore de decisão semelhante à já existente, mas ainda não aprovada, árvore de *Strawman*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRADDY, April C. *et al.* - Survey of International Regulatory Bioequivalence Recommendations for Approval of Generic Topical Dermatological Drug Products. *The AAPS Journal*. ISSN 1550-7416. 17:1 (2015), 121–133.

BENSON, Heather A.E.; WATKINSON, Adam C. - *Transdermal and Topical Drug Delivery: Principles and Practice*. 1ª Edição. New Jersey: Wiley, 2012. ISBN 978-0-470-45029-1. p. 14-29; 34-35; 118-136; 140-157; 255–286.

CHANG, Rong-Kun *et al.* (2013a) - Generic development of topical dermatologic products: formulation development, process development, and testing of topical dermatologic products. *The AAPS Journal*. ISSN 1550-7416. 15:1 (2013), 41–52.

CHANG, Rong-Kun *et al.* (2013b) - Generic development of topical dermatologic products, Part II: quality by design for topical semisolid products. *The AAPS journal*. ISSN 1550-7416. 15:3 (2013) 674–83.

CHMP - Concept paper on the development of a guideline on quality and equivalence of topical products. EMA/CHMP/QWP/245108/2015. Acedido a 5 Março 2016. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/>

EMA - Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **. Acedido a 5 Março 2016. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/>

EMA - Questions and answers on generic medicines. EMA/393905/2006 Rev. 1. Acedido a 10 Abril 2016. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/>

HARRIS, Robert - Demonstrating Therapeutic Equivalence for Generic Topical Products. *Pharmaceutical Technology*. 39:11 (2015), 26–27, 51.

JEPPS, Owen G. *et al.* - Modeling the human skin barrier - Towards a better understanding of dermal absorption. *Advanced Drug Delivery Reviews*. ISSN 0169409X. 65:2 (2013), 152–168.

JUNQUEIRA, Luiz C.; CARNEIRO, José - *Histologia Básica*. 11ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. ISBN 978-85-277-1402-0. pg.360.

KARADZOVSKA, Daniela *et al.* - Predicting skin permeability from complex vehicles. *Advanced Drug Delivery Reviews*. ISSN 0169409X. 65:2 (2013), 265–277.

MENEZES, José Cardoso; GOUVEIA, Francisca Folque - *QUALITY BY DESIGN (QbD)*:

MANUFACTURING-SCIENCES PARA O SÉC. XXI. ROF 112, Julho/Setembro (2014), 1–2.

MUGGLESTONE, Christopher J.; MARIZ, Segundo; LANE, Majella E. - The development and registration of topical pharmaceuticals. *International Journal of Pharmaceutics*. ISSN 03785173. 435:1 (2012), 22–26.

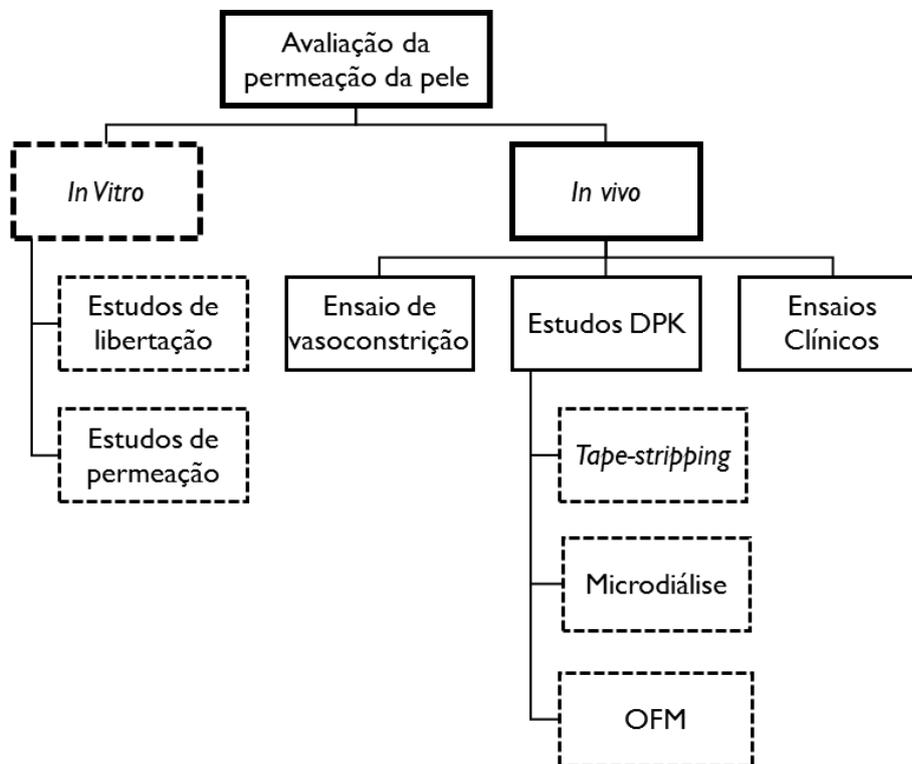
SIVARAMAN, Arunprasad; BANGA, Ajay - Quality by design approaches for topical dermatological dosage forms. *Research and Reports in Transdermal Drug Delivery*. ISSN 2253-1580. 2015:4 (2015), 9–21.

TRAN, Thanh-Nga T. - Cutaneous Drug Delivery: An Update. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. ISSN 10870024. 16:1 (2013), S67–S69.

YACOBI, Avraham *et al.* - Current challenges in bioequivalence, quality, and novel assessment technologies for topical products. *Pharmaceutical Research*. ISSN 1573904X. 31:4 (2014), 837–846.

ANEXOS

Anexo I – Abordagens possíveis para avaliação da permeação da pele. Os métodos a tracejado ainda estão sob avaliação das autoridades regulamentares (adaptado de Benson e Watkinson, 2012).



Anexo 2 – Vantagens e desvantagens das várias abordagens possíveis para determinação da bioequivalência de produtos dermatológicos tópicos.

ABORDAGEM	VANTAGENS	DESVANTAGENS
ENSAIOS CLÍNICOS	Observação da resposta terapêutica Avaliação direta dos participantes	Pouco preciso Pouco sensível Pouco reprodutível Elevada população de indivíduos Dispendioso e moroso
ENDPOINTS FARMACODINÂMICOS	Aceite pelas autoridades regulamentares Fácil de executar Menos dispendioso que ensaios clínicos (custo e tempo) Reprodutível	Aplicável apenas a medicamentos corticosteróides
ENDPOINTS FARMACOCINÉTICOS	Avaliação da segurança	Aplicável apenas a medicamentos que atinjam a circulação sistêmica
DPK TAPE STRIPPING	Aplicável a todas as classes terapêuticas de SA Técnica simples e pouco invasiva	Conduzido apenas sobre pele saudável Só avalia conteúdo em SA no estrato córneo “Equivalência da fita” Pouco reprodutível (área de aplicação, quantidade de estrato córneo removido na fita, variabilidade interindividual)
DPK MICRODIÁLISE DÉRMICA	Conduzido sobre pele saudável e danificada Informação cronológica <i>in vivo</i> em tempo real Vários locais de amostragem Permite testar genérico e RLD ao mesmo tempo no mesmo indivíduo Reprodutível	Técnica invasiva Limitado pelo tamanho molecular, ligação da SA às proteínas e lipofilia da SA.
DPK MICROPERFUSÃO DE FLUXO ABERTO	Avalia conteúdo em SA na derme Permite amostragem direta no fluido intersticial Medição simultânea do fármaco e marcadores farmacodinâmicos Avalia conteúdo em SA na derme	Necessidade de bombas de <i>push-pull</i> ativas
ENDPOINTS IN VITRO	Não invasivo Pouco dispendioso	Correlação <i>in vitro/in vivo</i>
DISPENSA	Rapidez	Válido apenas para soluções e formulações Q1, Q2 e Q3