



## DISCIPLINA: TÓPICOS ESPECIAIS – BIOEQUIVALÊNCIA DE PRODUTOS TÓPICOS

PROFESSORES RESPONSÁVEIS: Profa. Leila Bastos Leal e Prof. Davi Pereira de Santana

CRÉDITOS: 02

CARGA HORÁRIA: 30 HORAS

CÓDIGO:

NÍVEL: MESTRADO E DOUTORADO

PROFESSORES PARTICIPANTES DA DISCIPLINA:

Profa. Maria Begona Delgado Charro (University of Bath)- 5h

Profa. Leila Bastos Leal (UFPE)- 10h

Prof. Davi Pereira de Santana (UFPE)- 10h

Profa. Ana Amélia Moreira Lira (UFS)- 5h

### EMENTA

O FDA exige, por lei, a identificação dos procedimentos que possam facilitar a comercialização de medicamentos genéricos. Em relação à liberação via oral, a abordagem é baseada, principalmente, nos perfis de níveis plasmáticos (velocidade e extensão da absorção). Para medicamentos tópicos, exceto os corticosteróides, o ensaio clínico é essencialmente o único caminho para a aprovação de um produto genérico ou para a substituição de um produto dermatológico já aprovado, mas que tem mudanças significativas na sua composição. Ensaio clínico comparativos são demorados e caros; para assegurar poder estatístico suficiente para garantir a confiabilidade dos resultados, estes estudos podem exigir um grande número de voluntários.

Atualmente, os principais métodos para a determinação da biodisponibilidade (BD) e da bioequivalência (BE) tópica, segundo a abordagem utilizada, são classificados em estudos *in vivo* e *in vitro*. Considerando a inabilidade que o IVRT tem em correlacionar-se com os resultados *in vivo*, a utilização desta abordagem não pode nos informar sobre como se dá a interação entre a formulação (incluindo os excipientes) com a pele e, em particular, com o estrato córneo (SC).

No Brasil, as legislações vigentes para registro de medicamentos genéricos e similares de uso tópico cutâneo não solicitam a apresentação de estudos de bioequivalência ou estudos clínicos para candidatos a genérico. A bioequivalência pode ser substituída pela equivalência farmacêutica para medicamentos de aplicação tópica sem absorção sistêmica, desde que apresentem mesma concentração em relação ao medicamento de referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis. A única exceção a esta regra aconteceu no ano de 2022, após a publicação da RDC nº 742, que obrigou o uso de ensaios farmacodinâmicos para os corticoides tópicos.

Em 2010, com a publicação da Resolução RDC nº 31, a ANVISA que dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo e mais recentemente a RDC nº 749/2022 que trata da isenção de estudos de bioequivalência/biodisponibilidade.

Diante disto, o uso dos estudos farmacodinâmicos, Dermatofarmacocinética (DPK) e da microdiálise cutânea tem sido cada dia mais utilizada buscando determinar o perfil de biodisponibilidade e bioequivalência de produtos tópicos.

## **CONTEÚDO PROGRAMÁTICO**

- Atualização de regulamentações nacionais e internacionais sobre bioequivalência de produtos tópicos;
- Equivalência Farmacêutica/ Equivalência Terapêutica;
- Dermatofarmacocinética (DPK);
- Microdiálise Cutânea;
- Ensaio farmacodinâmico (*Human Skin Blanching Assay* – HSBA);
- Ensaios de liberação e permeação in vitro.

## **AVALIAÇÃO**

A avaliação será realizada a partir da análise crítica e discussão de artigos científicos e da apresentação de seminários.

## **REFERÊNCIAS**

Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº742. Dispõe sobre os critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos.. Brasília, DF, de 10 de agosto 2022.

Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº749. Dispõe sobre isenção de estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa. Brasília, DF, de 05 de setembro 2022.

Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº31. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Brasília, DF, de 11 de agosto 2010.

D. Mc Cleverty, R. Lyons, B. Henry. Microdialysis sampling and the clinical determination of topical dermal bioequivalence. *International Journal of Pharmaceutics* 308 (2006) 1–7

Franz, T.J. (1978). The finite dose technique as a valid *in vitro* model for the study of percutaneous absorption in man. *Curr Probl Dermatol*, 7:58-68.

Mendendorp, J; Yedluri, J; Hammell, D C; Ji T; Lodder, RA; and Stinchcomb, A L (2006). Near-infrared spectrometry for the quantification of dermal absorption of econazole nitrate and 4-cyanophenol. *Pharm Res*, 23:835-843.

US FDA (1998). Topical Dermatological Drug Product NDAs and ANDAs —In Vivo Bioavailability, Bioequivalence, In Vitro Release, and Associated Studies. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). June 1998.

Wiedersberg, S. Dermatopharmacokinetics and pharmacodynamics of topical glucocorticoids. Thesis submitted for a degree of Doctor of Philosophy. University of Bath. Department of Pharmacy and Pharmacology, November, 2006.

Leal, L.B. et al. Bioequivalence Methodologies for Topical Drug Products: In Vitro and Ex Vivo Studies with a Corticosteroid and an Anti-Fungal Drug. *Pharmaceutical Research*. 2017.