



**Modalidade do trabalho:** Relatório técnico-científico

**Evento:** XX Seminário de Iniciação Científica

## **A BIOFARMÁCIA E OS PRINCÍPIOS DA CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA<sup>1</sup>**

**Aline Tais Fries<sup>2</sup>, Laura Maria Marchionatti Kliemann Hass<sup>3</sup>, Daniela Cristina Pereira<sup>4</sup>.**

<sup>1</sup> Resumo elaborado através de revisões, desenvolvido no curso de Habilitação de Farmácia Industrial de Medicamentos da UNIJUI

<sup>2</sup> Curso de Habilitação em Farmácia Industrial de Medicamentos da UNIJUI

<sup>3</sup> Farmacêutica Industrial, mestre, docente do Departamento de Ciências da Vida (DCVida) da UNIJUI

<sup>4</sup> Farmacêutica Industrial, Responsável Técnica da Farmácia Escola da UNIJUI do DCVida

**Resumo:** A qualidade biofarmacêutica de medicamentos é uma grande preocupação há mais de 100 anos. Entretanto, no passado era comum associar a eficácia clínica de medicamento apenas à atividade farmacológica intrínseca ao fármaco, sem considerar a influência dos fatores físicos e físico-químicos ligados ao fármaco e à forma farmacêutica sobre os efeitos do medicamento no organismo. O estudo da Biofarmacotécnica preconiza que o medicamento deve atingir o objetivo terapêutico liberando o fármaco com o máximo de biodisponibilidade e o mínimo de efeitos adversos. Um dos avanços mais representativos na área Biofarmacotécnica foi a criação do Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB), o qual de acordo com as características de permeabilidade e solubilidade apresentado pelos fármacos os divide em quatro classes. Desde seu surgimento, o SCB tem tido grande impacto não somente no nível regulatório, mas também na indústria, que obteve vantagem com as bioesenças e também, nos princípios do SCB aplicáveis em todas as etapas do desenvolvimento de novos produtos. Tendo também impacto significativo na diminuição de custos dos programas de desenvolvimento clínico dos fármacos, assim como o desenvolvimento de medicamentos genéricos.

**Palavras-chave:** Qualidade; Biodisponibilidade; Bioequivalência.

### **Introdução**

O desenvolvimento farmacotécnico constituiu um fator primordial na área de medicamentos, uma vez que determina a qualidade, eficácia e segurança desses produtos. Desenvolver uma nova formulação requer amplo conhecimento sobre as propriedades físico-químicas do fármaco e dos excipientes empregados no processo de fabricação (STORPIRTIS et al., 2009).

A qualidade biofarmacêutica de medicamentos é uma grande preocupação há mais de 100 anos. As pílulas friáveis de Upjohn's, nos idos de 1880, eram dispensados com a recomendação de serem reduzidos a pó pelos polegares. Tal fato enfatiza que a liberação de fármacos era, desde aquela época, uma preocupação na área farmacêutica (BUENO, 2005).

Entretanto, no passado era comum associar a eficácia clínica de medicamento apenas à atividade farmacológica intrínseca ao fármaco, porém, várias evidências demonstraram que os excipientes e as técnicas de fabricação utilizadas podem gerar tanto medicamentos ineficazes quanto tóxicos, o que





**Modalidade do trabalho:** Relatório técnico-científico

**Evento:** XX Seminário de Iniciação Científica

colaborou para a criação de uma disciplina que estuda a influência dos fatores físicos e físico-químicos ligados ao fármaco e à forma farmacêutica sobre os efeitos do medicamento no organismo, a Biofarmácia ou Biofarmacotécnica (STORPIRTIS et al., 2009).

O conceito de Biofarmácia ou Biofarmacotécnica surgiu em 1973 sendo definida como “estudo dos fatores que influenciam a biodisponibilidade do fármaco no homem e nos animais e o uso dessa informação para otimizar a atividade terapêutica e farmacológica dos medicamentos em seu uso clínico” (BUENO, 2005).

Segundo Storpirtis et al. (2009), a experiência advinda dos estudos biofarmacêuticos ou biofarmacotécnicos comprovou que o conceito de qualidade de um medicamento vai além dos aspectos técnicos considerados essenciais, tais como a identidade, a pureza, o teor, a potência, entre outros, sendo indispensável que o medicamento libere o fármaco na quantidade e na velocidade adequadas ao objetivo terapêutico pretendido.

O estudo da Biofarmacotécnica é baseado em princípios científicos fundamentais e metodologia experimental utilizando métodos *in vitro* (dissolução) e *in vivo* (biodisponibilidade). No desenvolvimento de um medicamento, diferentes fatores biofarmacêuticos devem ser levados em conta como considerações relacionadas à farmacodinâmica (reações adversas, toxicidade e terapêutica), paciente (adesão ao tratamento e custo) e formulação (estabilidade, custo, disponibilidade de matéria prima e processo de fabricação). O medicamento deve atingir o objetivo terapêutico liberando o fármaco com o máximo de biodisponibilidade e o mínimo de efeitos adversos (BUENO, 2005).

A biodisponibilidade é um parâmetro relacionado ao processo de absorção e pode ser definida como uma propriedade biológica que se refere à quantidade de fármaco absorvido a partir da forma farmacêutica administrada e à velocidade do processo de absorção. A eficácia clínica e a segurança de um medicamento dependem diretamente da velocidade e extensão dos processos de dissolução e absorção do fármaco, os quais são determinantes de sua biodisponibilidade. Contudo, os estudos de biodisponibilidade estão sujeitos a grande número de fontes de variação como, por exemplo, as variabilidades individuais (intraindivíduos e interindivíduos), que representam alto custo, além de envolverem indivíduos sadios, o que tem promovido uma discussão abrangente sobre as questões éticas destes ensaios (DEZANI, 2010).

Um dos avanços mais representativos na área Biofarmacotécnica foi a criação do Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB). Tal sistema foi criado por Amidon e colaboradores em 1995, e baseia-se nas propriedades fundamentais que regem a absorção de fármacos, principalmente permeabilidade e solubilidade (AMIDON et al., 1995). De acordo com tais características o SCB divide os fármacos em quatro classes: Classe I (fármacos de alta solubilidade e alta permeabilidade); Classe II (fármacos de baixa solubilidade e alta permeabilidade); Classe III (fármacos de alta solubilidade e baixa permeabilidade); e Classe IV (fármacos de baixa solubilidade e baixa permeabilidade) (STORPIRTIS et al., 2009).

O SCB leva em consideração três fatores importantes que afetam a velocidade e extensão da absorção de formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata: dissolução, solubilidade e permeabilidade gastrointestinal. Assim, o objetivo do SCB é estimar o desempenho farmacocinético *in vivo* de um medicamento a partir de dados de permeabilidade e solubilidade *in vitro*, visando com isso ajudar na



**Modalidade do trabalho:** Relatório técnico-científico

**Evento:** XX Seminário de Iniciação Científica

tomada de decisões para os casos onde possa ocorrer a isenção de estudos de bioequivalência (BONAMICI, 2009).

A Food and Drug Administration (FDA) em 2000 publicou o guia para isenção de estudos de biodisponibilidade relativa e bioequivalência baseado no SCB, tanto para medicamentos novos, genéricos ou alterações pós registro. Desde a introdução do SCB as agências regulatórias têm utilizado esse sistema para permitir que testes de dissolução in vitro seja usados para estabelecer bioequivalência no caso de fármacos altamente solúveis e altamente permeáveis (BONAMICI, 2009). Nesse sentido, inúmeros estudos de solubilidade e permeabilidade têm sido desenvolvidos para responder às questões que surgiram com o SCB e permitir o desenvolvimento racional de fármacos e formulações farmacêuticas que atendam aos critérios de eficácia e segurança (DEZANI, 2010).

A solubilidade de um fármaco deve ser determinada pelo método shake-flash, preconizado pela FDA e EMEA. Em relação aos métodos empregados para determinação da permeabilidade, segundo o guia da FDA e EMEA e com objetivo de isenção para os estudos de biodisponibilidade/bioequivalência, são considerados aceitáveis estudos farmacocinéticos em humanos e métodos de permeabilidade intestinal (DEZANI, 2010).

Conforme o SCB, um fármaco possui alta solubilidade quando a maior dose disponível no produto farmacêutico é solúvel em até 250 mL de meio aquoso numa faixa de pH de 1,0 e 7,5 sob temperatura de 37°C. Um fármaco é considerado altamente permeável quando sua extensão de absorção em humanos for igual ou superior a 90%, de acordo com a FDA, e de 85%, segundo a EMEA (STORPIRTIS et al., 2009).

Segundo Almeida (2009), os fármacos classe I, não necessitam de estratégia na formulação, para aumentar a absorção. A estratégia para os fármacos classe II, consiste em aumentar a quantidade de moléculas de fármaco no local de absorção, uma vez que apresentam limitações de dissolução, mas não de absorção. Para os fármacos classe III, a passagem através da membrana, limita a taxa de absorção. A estratégia neste caso, passa por aumentar a permeabilidade da membrana de absorção. A estratégia depende do mecanismo de transporte através da membrana de absorção, isto é transcelular, paracelular, ou mediado pela matriz. Para os fármacos classe IV, tanto a dissolução como a permeabilidade devem ser melhorados. No entanto, o aumento da dissolução é mais efetivo que o aumento da permeabilidade. Deste modo, o potencial para aumentar a absorção pelo aumento da concentração de fármaco, passa por aumentar a solubilidade, mesmo que a permeabilidade seja posteriormente comprometida.

Para fármacos classe I é assegurada a bioequivalência entre o produto e seu respectivo medicamento de referência, que se apresenta na forma farmacêutica sólida de liberação imediata. Assim, a relação entre a permeabilidade/solubilidade do fármaco e a absorção através do trato gastrointestinal sugere que fármacos classe I são altamente absorvidos. A biodisponibilidade oral de fármacos classe III geralmente está entre 40 e 80%, enquanto que fármacos classe IV demonstram absorção incompleta ou ruim. Conforme relatos na literatura, fármacos pertencentes às classes II e IV do SCB apresentam problemas de biodisponibilidade (DEZANI, 2010).

Para fármacos altamente solúveis e altamente permeáveis (classe I), o SCB fornece uma ferramenta regulatória para substituição dos estudos de bioequivalência por ensaios de dissolução in vivo,



**Modalidade do trabalho:** Relatório técnico-científico

**Evento:** XX Seminário de Iniciação Científica

reduzindo, desta forma, a exposição de voluntários sadios aos fármacos candidatos e também os custos e o tempo necessários para o desenvolvimento dos produtos farmacêuticos (BONAMICI, 2009).

A avaliação da permeabilidade e solubilidade dos fármacos, embora indiretamente, oferece objetivas indicações sobre a eficácia dos medicamentos. Contudo, há carência de protocolos padronizados para os estudos de solubilidade e muitos dos dados disponíveis na literatura sobre essas importantes propriedades não são confiáveis ou conclusivos (DEZANI, 2010).

Entretanto, em países em desenvolvimento, onde muitas vezes não há recursos suficientes para a realização dos ensaios de bioequivalência, o emprego do SCB torna-se uma ferramenta importante para assegurar a comparação entre os produtos candidato a genérico e o de referência (DEZANI, 2010).

### Conclusão

A previsão da solubilidade e permeabilidade intestinal dos fármacos pode fornecer dados relevantes sobre a classificação biofarmacêutica e a biodisponibilidade, além de contribuir para o desenvolvimento farmacotécnico, com o objetivo de melhorar a eficácia dos medicamentos.

Desde seu surgimento, o SCB tem tido grande impacto não somente no nível regulatório, mas também na indústria, que obteve vantagem com as bioisenções baseadas no SCB, e, também, nos princípios do SCB aplicáveis em todas as etapas do desenvolvimento de novos produtos. Tendo também impacto significativo na diminuição de custos dos programas de desenvolvimento clínico dos fármacos, assim como o desenvolvimento de medicamentos genéricos.

### Referências Bibliográficas

- ALMEIDA, H. Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas pouco Solúveis (BCS – Classe II). [Dissertação]. Lisboa: Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, 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, p. 413-420, 1995.
- BONAMICI, D. Sistema de Classificação Biofarmacêutica e Bioisenções. [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2009.
- BUENO, M. M. Implantação, evolução, aspectos técnicos e perspectivas da regulamentação técnica de biodisponibilidade relativa e bioequivalência de medicamentos genéricos e similares no Brasil. [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2005.
- DEZANI, A. B. Avaliação in vitro da solubilidade e da permeabilidade da lamivudina e da zidovudina. Aplicações na Classificação Biofarmacêutica. [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2010.
- STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, José E.; CHIANN, C.; GAI, María N. Biofarmacotécnica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.