

Bioequivalência de medicamentos tópicos dermatológicos: o cenário brasileiro e os desafios para a vigilância sanitária

Bioequivalence of dermatological topical medicines: the Brazilian scenario and the challenges for health surveillance

Kelen Carine Costa Soares^{1,2}
Marcelo Vogler Moraes^{1,2}
Guilherme Martins Gelfuso¹
Taís Gratieri¹

Abstract *The comparative evaluation required for the registration of generic topical medicines in Brazil is conducted by means of a pharmaceutical equivalence study, which merely assesses the physical/chemical and microbiological parameters of the formulations. At the international level, clinical or pharmacodynamic studies are now being required to prove the efficacy and safety of semisolid topical generic formulations. This work presents a comparison of the different requirements for the registration of topical formulations, taking into consideration the various regulatory authorities, and presents a survey of topical medicines registered in Brazil prior to 2013. The survey revealed that in comparison with the USA there were many more copies of these formulations registered in Brazil. This fact, together with the large number of studies in the literature showing the lack of bioequivalence of topical medication, is clear proof of the major importance of the need to realign Brazilian legislation with respect to the technical requirements for the registration of generic and similar medication for dermatological topical application in Brazil.*

Key words *Bioequivalence, Topical medicine, Anvisa (Brazilian Health Surveillance Agency)*

Resumo *A avaliação comparativa exigida para registro das formulações tópicas genéricas no Brasil é feita por meio do estudo de equivalência farmacêutica que avalia apenas os parâmetros físico-químicos e microbiológicos dos medicamentos. Internacionalmente, estudos clínicos ou farmacodinâmicos vêm sendo exigidos para comprovar a eficácia e a segurança das formulações genéricas tópicas semissólidas. Este trabalho apresenta uma comparação entre os diferentes requerimentos para registro de uma formulação tópica, considerando diferentes autoridades regulatórias, e faz um levantamento dos produtos tópicos dermatológicos registrados no Brasil até 2013. Tal levantamento demonstrou haver uma grande quantidade de cópias desse tipo de formulação no Brasil em comparação com os EUA. Este fato, associado à grande quantidade de estudos encontrados na literatura demonstrando bioinequivalência de medicamentos tópicos, evidencia a grande importância de uma readequação da legislação brasileira no que se refere aos requisitos técnicos para o registro de medicamentos genéricos e similares de aplicação tópica dermatológica no Brasil.*

Palavras-chave *Bioequivalência, Medicamento tópico, Anvisa*

¹ Laboratório de Tecnologia de Medicamentos, Alimentos e Cosméticos (LTMAC), Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro s/n, Asa Norte. 70910-900 Brasília DF Brasil.
kelen.soares@anvisa.gov.br
² Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Gerência Geral de Medicamentos, Coordenação de Equivalência Terapêutica, Setor de Indústria e Abastecimento (SIA).

Introdução

Medicamentos genéricos e similares são comparáveis a um inovador, e geralmente são produzidos após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade. Para um medicamento ser registrado como genérico ou similar, deve ser demonstrado o mesmo grau de eficácia, segurança e qualidade que o produto inovador¹. A comprovação da eficácia e segurança desses produtos é dada por meio dos estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência¹. A bioequivalência entre os dois produtos farmacêuticos pode ser demonstrada por meio de quatro tipos de estudos diferentes: farmacocinético, farmacodinâmico, clínicos comparativos ou *in vitro*¹.

Os medicamentos de aplicação tópica (aqueles não destinados a efeitos sistêmicos) que contenham o mesmo fármaco, na mesma concentração, além de excipientes de mesma função em relação ao de referência, são bioisentos pela RDC 37/2011, ou seja, os de uso tópico não precisam comprovar sua eficácia e segurança por meio dos estudos de bioequivalência². Sendo assim, o estudo de equivalência farmacêutica é o único comparativo exigido para registro das formulações tópicas genéricas no Brasil. Este estudo avalia apenas os parâmetros físico-químicos e microbiológicos estabelecidos em farmacopeias, preferencialmente a brasileira. Muitas vezes, os testes realizados se resumem a determinação de aspecto, teor, identificação, peso médio, pH, viscosidade e densidade³, de modo que nem a liberação do fármaco a partir da formulação, nem a permeabilidade cutânea do fármaco, são avaliadas no momento do registro.

Considerando que a penetração do fármaco no estrato córneo da pele é um processo complexo e dependente, entre outros fatores, das suas propriedades físico-químicas, do tipo de formulação e tipo de associação estabelecida com a formulação, podemos esperar que a eficácia clínica de um produto tópico dermatológico dependa amplamente dos componentes da formulação. Assim sendo, é de grande importância a comprovação da bioequivalência de duas formulações distintas que pretendem ter o mesmo grau de segurança e eficácia⁴.

Os medicamentos de uso tópico dermatológico possuem limitada absorção sistêmica, não sendo aplicável a avaliação da farmacocinética tradicional para comprovação da bioequivalência. Porém, além dos estudos clínicos, os farmacodinâmicos podem ser aplicáveis para algumas

classes farmacêuticas e os testes *in vitro*, utilizando células de difusão de Franz, também podem ser utilizados para avaliar a liberação e a permeabilidade do produto⁵.

Considerando que, no Brasil, os excipientes presentes nos medicamentos cópia podem diferir qualitativamente e quantitativamente do que serve de referência, existem no mercado brasileiro produtos considerados genéricos e similares com variações na sua composição. Estas variações, somadas ao fato de os medicamentos de aplicação tópica serem bioisentos pela RDC 37/2011, agravam a dúvida sobre a igualdade da eficácia dessas formulações.

Assim, este trabalho teve como objetivo fazer um levantamento minucioso de todos os medicamentos tópicos registrados no Brasil até o ano de 2013 e comparar os estudos necessários para o seu registro com o que é exigido internacionalmente para o mesmo fim. O trabalho pretende, dessa forma, apontar o que precisa ser revisto na legislação brasileira em relação aos estudos exigidos no momento do registro de medicamentos genéricos e similares de uso tópico dermatológico.

Métodos

O levantamento dos medicamentos de uso tópico com registro válido até dezembro de 2013 foi realizado por meio da base de dados i-Helps e do sistema Datavisa.

O i-Helps é uma base de dados que reúne as publicações do Diário Oficial da União, que contém todos os medicamentos registrados no Brasil desde 1978. Essa base permite filtrar os medicamentos com registros atualmente válidos (IR-produtos consolidados) e realizar buscas com palavras chaves. O levantamento nessa base de dados foi realizado filtrando apenas os medicamentos com registros válidos utilizando as seguintes palavras chaves correspondentes às formulações tópicas: creme, pomada, gel, emulsão, loção, pó, solução, suspensão, adesivo, esmalte, aerossol, óvulo, sabonete, xampu e supositório. Foram encontrados 189 fármacos isolados e 143 associações de fármacos, presentes em mais de 2.000 formulações diferentes.

O sistema Datavisa é o sistema interno de informação da Anvisa, que reúne dados sobre o cadastro de produtos e empresas além de controlar a tramitação e o arquivo dos documentos na Agência. Produtos sob regulamentação da Anvisa têm sua composição descrita nesse sistema. No caso de medicamentos, há informações sobre a

composição de sua formulação, forma farmacêutica, apresentações registradas, empresa detentora do registro, validade deste, especificações de embalagem, cuidados de conservação, restrições de venda, entre outras informações. O sistema Datavisa foi utilizado para confirmar os dados levantados na base i-Helps, utilizando na busca os nomes dos 189 fármacos isolados e das 143 associações encontradas.

Os medicamentos tópicos foram divididos em duas classes de medicamentos: contendo um único fármaco (simples) e contendo dois ou mais fármacos em associação. Os medicamentos simples de uso tópico foram classificados conforme sua forma farmacêutica e de acordo com sua classe farmacêutica. Considerando apenas os medicamentos simples de uso tópico registrados pela Anvisa, foi realizada uma busca, utilizando o nome do fármaco, no *Orange Book*, disponível no *website* da agência americana Food Drug and Administration (FDA)⁶, de forma a comparar o número dos registros concedidos pelos dois órgãos reguladores (FDA e Anvisa).

Resultados

Foi encontrado um total de 2.220 medicamentos de uso tópico (dermatológico, oftálmico, nasal, capilar, ginecológico, retal e otológico) registrados pela Anvisa, sendo 1.573 simples e 647 contendo fármacos associados. Nesse universo, 19,4% são medicamentos inovadores, 34,3% genéricos, 41,3% similares e 5% em que não se aplica o conceito de bioequivalência, ou seja, fitoterápicos, dinamizados, específicos e biológicos (Gráfico 1).

Dos 1.573 medicamentos contendo um único fármaco, 900 são destinados ao uso dermatológico, sendo 708 deles registrados como cópias (medicamentos genéricos ou similares) e 193 medicamentos referência. Considerando apenas os medicamentos semissólidos, em que a permeação do fármaco é dependente de sua liberação pela base dermatológica, tem-se 625 cópias com registros concedidos pela Anvisa e 62 novos. Percebe-se com isso o grande predomínio dos medicamentos semissólidos cópias registrados no Brasil, uma média de 10,25 cópias para cada de referência (Gráfico 2).

A lista dos medicamentos semissólidos de uso tópico dermatológico que possuem registro de cópias no Brasil está apresentada na Tabela 1. O número de medicamentos genéricos (G) representa aqueles em que, no momento do regis-

tro, tiveram apresentados os estudos *in vitro* de equivalência farmacêutica. Os medicamentos similares (S) foram registrados sem qualquer estudo de comparabilidade e devem apresentar, até o momento da sua segunda renovação, os mesmos estudos de equivalência farmacêutica exigidos no momento do registro do medicamento genérico. Os medicamentos inovadores (N) são aqueles em que se apresentou algum estudo clínico no momento do seu registro. A Tabela 1 apresenta ain-

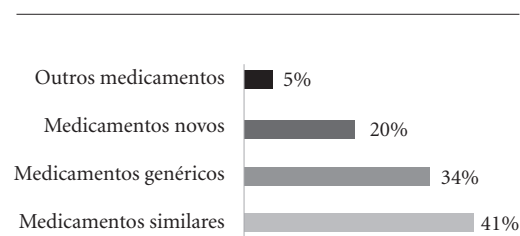


Gráfico 1. Formulações tópicas registradas na Anvisa até o ano de 2013.

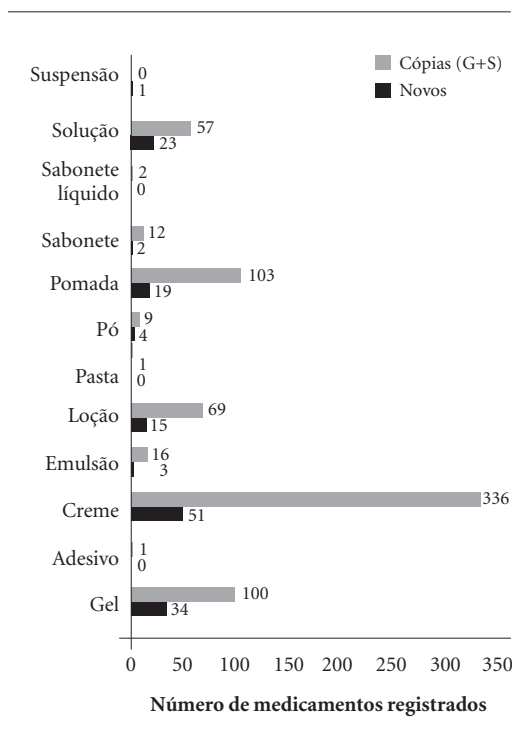


Gráfico 2. Formulações tópicas dermatológicas simples registradas na Anvisa até o ano de 2013 de acordo com a forma farmacêutica.

da, a quantidade de medicamentos tópicos dermatológicos semissólidos registrados pelo FDA. Os estudos exigidos para concessão do registro de medicamentos novos e genéricos, bem como os exigidos após o registro, estão apresentados na Tabela 2.

O Gráfico 3 apresenta o número de medicamentos tópicos semissólidos dermatológicos registrados no Brasil e nos EUA conforme sua classe farmacêutica. Pode-se observar que os glicocorticoides são a classe mais expressiva, tanto no Brasil quanto no mercado dos Estados Unidos.

Tabela 1. Medicamentos semissólidos de uso tópico dermatológico que possuem registro de cópias no Brasil e FDA, classificados segundo classe terapêutica e forma farmacêutica.

Fármaco	Classe Terapêutica	Referência	Concentração	Forma Farmacêutica	G	S	N	FDA
Aceclofenaco	Anti-inflamatório	Proflam® - Eurofarma	15mg/g	creme	3	3	1	-
Aciclovir	Antiviral	Zovirax® - Glaxo	50mg/g	creme	20	18	1	1 N
Adapaleno	Antiacne	-	1mg/g	gel	5	4	1	1N + 2G
Azelaico ácido	Antiacne	Azelan® - Intendis	150mg/g	gel	-	1	1	1N
Benzila Benzoato	Antiparasitário	-	250mg/ml	emulsão	-	14	-	-
		Míticoçan® - Aché	0,2ml/ml	emulsão	-	2	1	-
		-	100mg/ml	loção	-	1	-	-
Benzocaína	Anestésico local	-	200mg/g	gel	-	1	-	-
Benzoila peróxido	Antiacne	-	100mg/g	gel	-	1	1	-
		-	50mg/g	gel	-	1	1	-
		-	25mg/g	gel	-	1	-	-
		-	1mg/g	creme	8	5	1	2N + 2G
Betametasona valerato	Glicocorticoide	Betnovate® - GlaxoSmithKline	1mg/g	pomada	8	5	1	1N + 1G
			1mg/g	loção	1	-	1	1N + 2G
			1mg/g	loção	1	-	1	1N + 2G
Betametasona dipropionato	Glicocorticoide	Diprosone® - Aché	0,5mg/g	creme	3	1	1	1N + 2G
			0,5mg/g	pomada	3	-	1	1N + 2G
			0,5mg/ml	loção	3	-	1	4G
Calcipotriol	Glicocorticoide	-	50µg/g	pomada	-	1	1	1G
Cetoconazol	Antimicótico	Nizoral® - Janssen	20mg/g	creme	17	20	1	3G
Cetoprofeno	Anti-inflamatório e antirreumático	Profenid® - Sanofi	25mg/g	gel	4	3	1	-
Ciclopirox olamina	Antimicótico	Loprox® - Sanofi-Aventis	10mg/g	creme	7	7	1	-
Clindamicina fosfato	Antiacne	Clinagel® - Stiefel	10mg/g	gel	2	1	1	2N + 1G
Clobetasol propionato	Glicocorticoide	Psorex® - GlaxosmithKline	0,5mg/g	creme	11	6	1	2N + 6G
			0,5mg/g	pomada	11	6	1	1N + 4G
Clotrimazol	Antimicótico	Canesten® - Bayer	10mg/g	creme	10	12	1	3G
Deltametrina	Antiparasitário	-	0,2mg/ml	loção	-	7	1	-
Desonida	Glicocorticoide	-	0,5mg/g	creme	7	6	-	2N + 1G
		-	0,5mg/g	pomada	3	3	-	1N + 3G
		-	0,5mg/g	loção	3	2	-	2G
Dexametasona acetato	Glicocorticoide	-	1mg/g	creme	9	21	-	-
Dexclorfeniramina maleato	Antialérgico	Polaramine® - Mantecorp	10mg/g	creme	9	4	1	-
Diclofenaco dietilamônio	Anti-inflamatório	Cataflam emugel® - Novartis	11,6mg/g	gel	14	13	1	-
Diclofenaco sódico	Anti-inflamatório	Diclofenaco sódico - EMS	10mg/g	gel	3	3	1	1N
Diclofenaco potássico	Anti-inflamatório	-	10mg/g	gel	-	2	1	-

continua

Tabela 1. continuação

Fármaco	Classe Terapêutica	Referência	Concentração	Forma Farmacêutica	G	S	N	FDA
Eritromicina	Antiacne	Ilosone® - Valeant	20mg/g	gel	-	2	-	1N + 2 G
Fluoruracila	Antineoplásico	Farmacêutica	50mg/g	creme	-	1	-	1N + 2 G
Fludrocortida	Glicocorticoide	-	0,125mg/g	creme	-	1	-	-
		-	0,125mg/g	pomada	-	1	-	-
Fusídico ácido	Anti-infeccioso	Verutex® - Roche	20mg/g	creme	1	2	1	-
Gentamicina sulfato	Anti-infeccioso	Garamicina® - Mantecorp	1mg/g	creme	4		1	3G
Hidrocortisona acetato	Glicocorticoide	Berlison® - Intendis	10mg/g	creme	3	4	1	5G
			10mg/g	pomada	4	2	1	4G
Hidroquinona	Desmelanizante	Claripel® - Stiefel	40mg/g	creme	4	6	1	-
			40mg/g	gel	4	4	1	-
Imiquimode	Imunomodulador	-	50mg/g	creme	3	6	1	1N + 7G
Isoconazol nitrato	Antimicótico	Icaden® - Schering do Brasil	10mg/g	creme	6	1	1	-
Isotipendil cloridrato	Antialérgico	-	7,5mg/g	gel	-	1	-	-
Isotretinoína	Antiacne	Isotrex® - Stiefel	0,5mg/g	gel	1	-	1	-
Lidocaína	Anestésico local	Xylocaína pomada® - Astrazeneca	50mg/g	pomada	5	8	1	3G
		Dermomax® - Biosintética	40mg/g	creme	3	4	1	-
		Xylocaína geléia® - Astrazeneca	20mg/ml	gel	5	3	1	1N + 3G
Lisozima cloridrato	Produto não enquadrado em classes terapêuticas	-	20mg/g	pomada	-	1	-	-
Miconazol nitrato	Antifúngico	Daktazol® - Brainfarma	20mg/ml	loção	11	9	1	-
		-	20mg/g	creme	11	11	-	-
Mometasona furoato	Glicocorticoide	Elocom® - Mantecorp	1mg/g	creme	7	4	1	2N + 5G
			1mg/g	pomada	6	4	1	1N + 5G
Mupirocina	Antibiótico	Bactroban® - GlaxoSmithKline	20mg/g	pomada	3	4	1	2N + 5G
		-	20mg/g	creme	-	2	1	1N + 1G
Neomicina sulfato	Antibiótico	-	5mg/g	pomada	-	3	-	-
		-	3,5mg/g	pomada	1	3	-	-
Nimesulida	Anti-inflamatório	Nisulid® - Aché	20mg/g	gel	6	6	1	-
Nitrofurural	Anti-infeccioso	-	2mg/g	pomada	1	2	1	-
Nitrofurazona	Anti-infeccioso	Furacin® - Mantecorp	2mg/g	pomada	-	2	-	-
Oxiconazol nitrato	Antimicótico	Oceral® - Bayer	10mg/g	creme	2	2	1	1N
Permetrina	Antiparasitário	Nedax® - Stiefel	50mg/ml	loção	-	7	-	-
		Kwell® - GlaxoSmithkline	10mg/ml	loção	1	12	1	-
Piroxicam	Anti-inflamatório	Feldene® - Pfizer	5mg/g	gel	5	1	1	-
Podofilotoxina	Antivirótico	-	1,5mg/g	creme	-	1	-	-
Prata sulfadiazina	Outros produtos com ação na pele e mucosas	-	10mg/g	creme	3	6	-	4N
Prometazina	Antialérgico	Crema Fenegan® - Sanofi Aventis	20mg/g	creme	2	4	1	-
Salicilato de metila	Analgésico	-	0,044ml/g	pomada	-	1	-	-
Salicílico ácido	Antiacne	-	0,28g/g	pasta	-	1	-	-
Tacrolimo	Imunomodulador	Protopic® - Roche	0,3mg/g	pomada	1	1	1	1N
		Protopic® - Roche	1mg/g	pomada	1	1	1	1N
Terbinafina	Antimicótico	Lamisil® - Novartis	10mg/g	creme	9	3	2	-
Tiabendazol	Antiparasitário	-	50mg/g	pomada	4	6	-	-
		-	50mg/ml	loção	1	2	-	-

continua

Tabela 1. continuação

Fármaco	Classe Terapêutica	Referência	Concentração	Forma Farmacêutica	G	S	N	FDA
Tioconazol	Antimicótico	-	10mg/ml	creme	4	3	1	-
		Tralen® - Pfizer	10mg/ml	loção	3	4	-	-
Tretinoína	Antiacne	-	1mg/g	gel	-	1	-	1N + 1G
		-	0,25mg/g	creme	-	1	2	2N + 1G
		Vitanol A® - Stiefel	0,5mg/g	creme	-	1	2	2N + 1G
Tromantadina cloridrato	Antivirótico	-	10mg/g	gel	-	1	-	-
Ureia	Emoliente	Nutraplus® - Galderma	100mg/g	creme	-	1	1	-
		Ureadin® - Medley	200mg/g	creme	-	1	1	-
		Nutraplus® - Galderma	100mg/ml	loção	-	1	1	-

G, medicamento genérico; S, medicamento similar; N, medicamento referência.

Tabela 2. Comparação das exigências requeridas para registro de medicamentos tópicos genéricos pelas agências reguladoras do Brasil, EUA, Canadá, Europa e Austrália.

Agência	Resolução/Ano	Estudos <i>in vitro</i> exigidos para o registro	Estudos <i>in vivo</i> exigidos para o registro	Estudos exigidos no pós registro
Anvisa (Brasil)	RDC 37/2011	Ensaio físico-químicos e microbiológicos	Nenhum	Ensaio físico-químicos, microbiológicos e estudo de permeação (ainda sem regulamentação específica)
FDA (EUA)	CDER/1998	Ensaio físico-químicos	Estudo farmacodinâmico ou estudo clínico	Ensaio físico-químicos, ensaio de liberação (para alterações de nível 2), estudo clínico (para alteração de nível 3)
Health Canada (Canadá)	HC/1990	Ensaio físico-químicos e de liberação	Estudo farmacodinâmico ou estudo clínico	Ensaio físico-químicos, ensaio de liberação, estudo farmacodinâmico ou estudo clínico
EMA (Europa)	CPMP/1995	Ensaio físico-químicos	Estudo farmacodinâmico ou estudo clínico	Estudo farmacodinâmico ou estudo clínico
TGA (Austrália)	CPMP/1995	Ensaio físico-químicos	Estudo farmacodinâmico ou estudo clínico	Estudo farmacodinâmico ou estudo clínico

Discussão

Conforme mencionado anteriormente, a bioequivalência entre dois produtos farmacêuticos, demonstrada geralmente por meio de estudos farmacocinéticos, não é exigida pela Anvisa para os medicamentos de aplicação tópica cutânea desenvolvidos para atuarem no local de aplicação (RDC 37/2011). Para os medicamentos de aplicação tópica serem registrados como cópia, portanto, deve ser apresentado apenas o estudo de equivalência farmacêutica, que envolve testes

físico-químicos e microbiológicos estabelecidos em farmacopeias. Nenhum teste, ainda que *in vitro*, é requerido para comparar a liberação do fármaco e a sua permeabilidade cutânea a partir de um medicamento cópia frente ao referência.

Apesar dos diferentes excipientes presentes nas formulações dos medicamentos genéricos e referência serem considerados farmacologicamente inativos, eles podem exercer um efeito direto ou indireto na penetração de fármacos na pele. Em decorrência disso, diferenças na biodisponibilidade de diferentes formulações tópi-

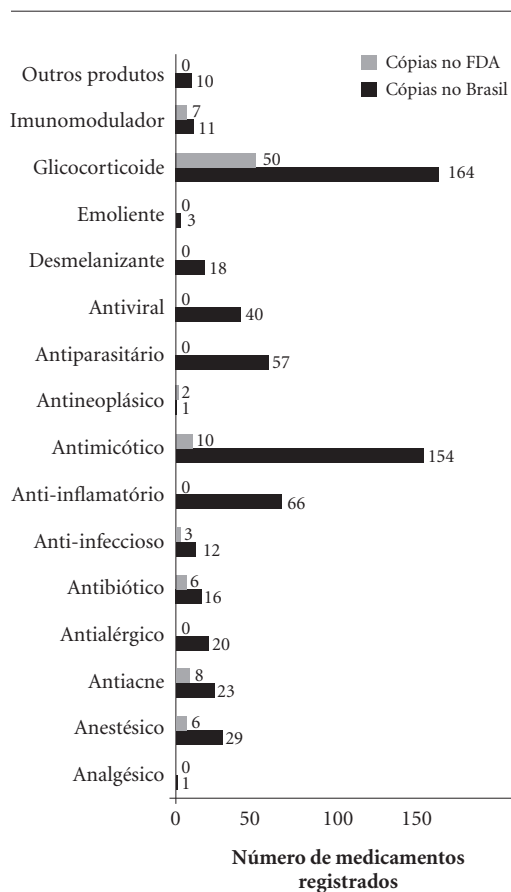


Gráfico 3. Número de medicamentos tópicos semissólidos dermatológicos registrados no Brasil e nos EUA conforme sua classe farmacêutica.

cas, contendo a mesma concentração de fármaco, vêm sendo observadas há muitos anos⁷. Por exemplo, a quantidade de dexametasona liberada por duas pomadas genéricas contendo dipropionato de dexametasona a 0,1% (Promethasone® - Nichi-Iko Pharmaceutical Co., Ltd, Toyama, Japão e Mainvate® - Sato Pharmaceutical Co., Ltd, Tokyo, Japão) foi duas vezes e quatro vezes menores, respectivamente, do que para o medicamento inovador Methaderm® (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japão), o que indica menor afinidade do fármaco pela formulação base do referencial do que para as bases dos genéricos⁸. Essa menor taxa de liberação apresentada pelos genéricos de dexametasona pode resultar em um perfil de permeação cutânea do fármaco modificado, com consequente alteração na eficácia dos medicamentos genéricos. De maneira semelhante, a comparação entre diferentes cremes de

imiquimode 5%, disponíveis em alguns mercados (quatro cremes da China, dois da Argentina e um da Colômbia), demonstrou a inequivalência entre os medicamentos tópicos genéricos e o referencial⁹. Para seis das sete formulações testadas foram observadas quantidades significativas de material cristalino e liberação significativamente menor que o produto inovador livre de cristais⁹.

O grande número de estudos que apontam a bioinequivalência entre formulações tópicas e o fato dos excipientes dos medicamentos genéricos e similares poderem diferir qualitativa e quantitativamente do referencial, demonstram que os estudos de equivalência farmacêutica exigidos atualmente no momento do registro podem não ser suficientes para garantir a eficácia e segurança da cópia, indicando que a legislação brasileira precisa ser revista com relação aos estudos exigidos.

A análise comparativa com dados do FDA demonstra que a flexibilização das exigências regulatórias no âmbito nacional (Anvisa) vêm proporcionando um aumento na frequência de cópias de medicamentos tópicos dermatológicos no Brasil (Gráfico 3). Enquanto o FDA exige estudos clínicos, a Anvisa exige testes que se resumem àqueles descritos na farmacopeia do produto, como aspecto, teor, identificação, peso médio, pH, viscosidade e densidade.

Como pode ser verificado na Tabela 2, as legislações internacionais que regulamentam o registro de um medicamento genérico tópico são mais antigas, mas ainda assim mais rígidas, em comparação à legislação brasileira atual. A Anvisa solicita apenas a realização de testes físico-químicos, que são de controle de qualidade exigidos por todas as agências, sendo a única que solicita os testes microbiológicos como comparabilidade entre os medicamentos. Porém, como os testes microbiológicos não são de fato comparativos, a agência brasileira vem discutindo sobre a necessidade da condução desses ensaios no estudo de equivalência farmacêutica.

Nos Estados Unidos, o FDA recomenda a realização de estudos clínicos que podem ser substituídos pelos farmacodinâmicos (estudo de bioequivalência com *endpoints* clínicos, em que é observada uma determinada resposta específica). Considerando que o estudo clínico envolve um número grande de pacientes, maior custo e, dependendo do fármaco, dificuldade de se estabelecer um *endpoint* sensível, o FDA tem reconhecido a necessidade de desenvolver métodos alternativos para demonstrar a bioequivalência de produtos com ação tópica¹⁰.

A utilização de células de difusão de Franz, com membranas sintéticas, é aceita pelo FDA para determinar a liberação *in vitro* de formulações tópicas e demonstração da equivalência de produtos, após algumas alterações pós-registro de nível 2 (alterações que podem ter um impacto significativo na qualidade e performance da formulação). Entretanto, o teste *in vitro* não é aceito como substituto dos estudos de biodisponibilidade *in vivo* ou bioequivalência⁵.

Com relação às alterações pós-registro de medicamentos de uso tópico, a Anvisa estabeleceu a necessidade da apresentação de estudos de permeação cutânea entre a condição anteriormente registrada e a nova¹¹. Entretanto, a Anvisa não dispõe de guias específicos nem para a condução destes estudos pelos entes regulados, nem para a avaliação deles pelo órgão regulador.

A agência reguladora do Canadá, Health Canada, solicita teste *in vitro* de liberação, além dos estudos clínicos que podem ser substituídos por farmacodinâmicos¹².

Na Europa, o EMA (*European Medicines Agency*)¹³ e, na Austrália, a agência Therapeutic Goods Administration (TGA)¹⁴ requerem, para registro das formulações tópicas semissólidas, a apresentação de estudos clínicos que podem ser substituídos por estudos: farmacodinâmicos, de disponibilidade local ou com animal ou *in vitro*. Entretanto, atualmente o único estudo que vem demonstrando ser capaz de substituir os clínicos é o farmacodinâmico de vasoconstricção¹³, ou o ensaio de branqueamento da pele (*Human Skin Blanching Assay* – HSBA), adotado para determinação da bioequivalência tópica de corticosteroides somente. Este ensaio foi introduzido por McKenzie e Stoughton¹⁵ e é baseado na capacidade desses produtos em induzir uma resposta de branqueamento da pele associada com a indução da vasoconstricção da microvascularização da pele pelo fármaco. O ensaio envolve a aplicação do produto na pele de voluntários sadios e a avaliação do grau de branqueamento após um determinado período de tempo¹⁶.

Diversos desses estudos envolvendo ensaios de branqueamento da pele comparando medicamentos genéricos com seus produtos inovadores indicam que os primeiros não apresentam a mesma eficácia que os referências¹⁷⁻²³.

Como pode ser observado pelo levantamento feito, a classe farmacêutica de medicamentos dermatológicos de uso tópico predominante no mercado brasileiro é a dos glicocorticoides. Mas, mesmo apesar das evidências encontradas na literatura de bioinequivalência entre as diferen-

tes formulações de glicocorticoides e de haver um estudo já desenvolvido e exigido por outras agências reguladoras para comparar os medicamentos dessa classe, a Anvisa ainda não adotou tal estudo em sua legislação.

Para comparar formulações pertencentes a outras classes farmacêuticas, diferentes de corticosteroides que causam a resposta de branqueamento da pele, o FDA vem buscando metodologias que possam substituir os estudos clínicos²⁴. O teste dermatofarmacocinético e a microdiálise são exemplos que vêm sendo amplamente discutidos ao longo do tempo^{25,26}.

Enquanto o FDA possui registro de 92 cópias de medicamentos tópicos dermatológicos semissólidos, sendo 50 destes glicocorticoides, para os quais foi apresentado o ensaio de branqueamento e os demais registrados com apresentação de estudos clínicos, o Brasil possui 625 formulações registradas para as quais foram realizados apenas ensaios *in vitro* físico-químicos e microbiológicos, descritos em farmacopeia e que não avaliam a liberação nem a permeabilidade do fármaco através da pele.

Considerando que os testes *in vitro* que comparam a liberação do fármaco a partir da formulação e a permeabilidade cutânea do medicamento teste frente ao de referência são sensíveis em detectar diferenças entre formulações, parece razoável que na ausência de estudos clínicos, no mínimo, sejam requeridos para suportar a intercambialidade entre um inovador e novas formulações. É necessário, portanto, que a comunidade científica discuta profundamente esta questão para o desenvolvimento de um protocolo experimental simples e preditivo, ou seja, capaz de evidenciar diferenças entre as formulações e dar suporte à intercambialidade entre um medicamento inovador e novas formulações.

Conclusão

Comparando-se o número de registros concedidos pelo FDA e pela Anvisa, no que diz respeito a formulações tópicas dermatológicas, e o número de testes exigidos por essas e outras agências internacionais no momento do registro do medicamento, pode-se concluir que a flexibilização das exigências regulatórias no âmbito nacional vem proporcionando um maior número de cópias de medicamentos tópicos dermatológicos no Brasil, sem que haja efetiva garantia em termos de bioequivalência entre as diferentes formulações. Sendo assim, uma rediscussão da legislação e in-

clusão de um maior número de testes para determinação da bioequivalência entre esses produtos é de extrema urgência e importância.

Colaboradores

KCC Soares foi corresponsável pela concepção do projeto, coleta dos dados nas bases i-Helps e datavisa e pela escrita do artigo. MV Moraes foi responsável pela coleta de dados no que diz respeito às legislações e aos registros concedidos internacionalmente. GM Gelfuso fez a revisão dos dados e gráficos. T Gratieri foi responsável pela concepção do projeto, análise dos resultados e escrita do artigo.

Agradecimentos

Os autores afirmam não haver conflito de natureza alguma com a elaboração deste artigo, e agradecem à Universidade de Brasília e à L'oréal-UNESCO (Prêmio "For Woman in Science" Brasil, 2013) pelo apoio financeiro.

Referências

- Anvisa. RDC 16, de 2 de março de 2007. Aprova o regulamento técnico para Medicamentos Genéricos. *Diário Oficial da União* 2007; 5 mar.
- Anvisa. RDC 37, de 3 de agosto de 2011. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. *Diário Oficial da União* 2011; 4 ago.
- Anvisa. RDC 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. *Diário Oficial da União* 2010; 12 ago.
- Parfitt NR, Skinner MF, Bon C, Kanfer I. Bioequivalence of topical clotrimazole formulations: an improved tape stripping method. *J Pharm Pharm Sci* 2011; 14(3):347-357.
- FDA U. *Guidance for Industry. Nonsterile semisolid dosage forms, scale-up and postapproval changes: chemistry, manufacturing, and controls; in vitro release testing and in vivo bioequivalence documentation*. Rockville: Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 1997.
- FDA U. Orange Book USA: FDA. [cited 2013 Dic 12]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/queryai.cfm>.
- Lippold BC, Schneemann H. The influence of vehicles on the local bioavailability of betamethasone-17-benzoate from solution-and suspension-type ointments. *International journal of pharmaceutics* 1984; 22(1):31-43.
- Suzuki T, Uchino T, Miyazaki Y, Kagawa Y. Release profiles of dexamethasone dipropionate from admixtures of steroid and heparinoid ointments prepared by different mixing methods. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2011; 60(2):260-266.
- Harrison LI, Stoesz JD, Battiste JL, Nelson RJ, Zarraga IE. A pharmaceutical comparison of different commercially available imiquimod 5% cream products. *J Am Acad Dermatol* 2009; 20(3):160-164.
- Narkar Y. Bioequivalence for topical products - an update. *Pharm Res* 2010; 27(12):2590-2601.
- Anvisa. Resolução - RDC nº 48, de 6 de outubro de 2009. Dispõe sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós registro de medicamentos e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 2009; 7 out.
- Canadá. *Submissions for Generic Topical Drugs*. Ottawa: Health Canada; 1990.
- EMA. Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally applied, locally acting products containing known constituents. London: EMA; 1995.
- Administration T-TG. *Australian regulatory guideline for over-the-counter medicines Appendix 1: Guidelines on efficacy and safety aspects of OTC applications*. In: Ageing DoHa, editor. Canberra: TGA - Therapeutic Goods Administration; 2012.
- McKenzie A, Stoughton R. Method for comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch Dermatol* 1962; 86(5):608-610.
- Pershing LK, Silver BS, Krueger GG, Shah VP, Skelley JP. Feasibility of measuring the bioavailability of topical betamethasone dipropionate in commercial formulations using drug content in skin and a skin blanching bioassay. *Pharm Res* 1992; 9(1):45-51.
- Stoughton RB. Are generic formulations equivalent to trade name topical glucocorticoids? *Arch Dermatol* 1987; 123(10):1312.
- Jackson DB, Thompson C, McCormack JR, Guin JD. Bioequivalence (bioavailability) of generic topical corticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20(5):791-796.
- Olsen EA. A double-blind controlled comparison of generic and trade-name topical steroids using the vasoconstriction assay. *Arch Dermatol* 1991; 127(2):197-201.
- Sequeira J, Berardi M, Chan T, Letarte J, Malchow R, Pramanick B, Wolkoff HN. Assessing equivalence of innovator and generic formulations of betamethasone dipropionate cream and ointment. *Clin ther* 1990; 13(6):687-694.
- Puavilai S, Krisadaphong P, Leenutaphong V, Asawanonda P, Akaraphan R, Ploysangham T, Ruangkarnchanasetr S, Noppakun N, Charuwichitratana S, Kulthanan K, Huiprasert P, Tresukosol P, Ophaswongse S. Comparative study of the efficacy of topical corticosteroid: five locally made and one brand name creams. *J Med Assoc Thai* 2002; 85(7):789-799.
- Caron D, Queille-Roussel C, Shah VP, Schaefer H. Correlation between the drug penetration and the blanching effect of topically applied hydrocortisone creams in human beings. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23(3):458-462.
- Tsai JC, Cheng CL, Tsai YF, Sheu HM, Chou CH. Evaluation of in vivo bioequivalence methodology for topical clobetasol 17 propionate based on pharmacodynamic modeling using Chinese skin. *J Pharm Sci* 2004; 93(1):207-217.
- Bhaskar K, Ramachandran S, Sridhar S, Rajarajan A, Ramkumar A, Sanathkumar K, Srinivasa Rao G, Anbu J, Dhanaraju MD, Saravanan M. Biopharmaceutical and pharmacodynamic studies on topically applied diclofenac gel available in Indian market. *Boll Chim Farm* 2004; 143(5):208-210.
- Shah VP, Flynn GL, Yacobi A, Maibach HI, Bon C, Fleischer NM, Franz TJ, Kaplan SA, Kawamoto J, Lesko LJ, Marty JP, Pershing LK, Schaefer H, Sequeira JA. Bioequivalence of topical dermatological dosage forms—methods of evaluation of bioequivalence. *Pharm Res* 1998; 11(2):117-124.
- Herkenne C, Alberti I, Naik A, Kalia YN, Mathy F-X, Pr at V, Guy RH. In vivo methods for the assessment of topical drug bioavailability. *Pharm Res* 2008; 25(1):87-103.

Artigo apresentado em 17/10/2014

Aprovado em 29/04/2015

Versão final apresentada em 01/05/2015