



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

RODRIGO CRISTOFOLETTI

**ANÁLISE COMPARATIVA DA CAPACIDADE PREDITIVA  
DOS MODELOS DE BIOISENÇÃO PAUTADOS NO SCB OU  
SCBBD ACERCA DO DESFECHO DE UM ESTUDO DE  
BIOEQUIVALÊNCIA**

---

Londrina  
2013

RODRIGO CRISTOFOLETTI

**ANÁLISE COMPARATIVA DA CAPACIDADE PREDITIVA  
DOS MODELOS DE BIOISENÇÃO PAUTADOS NO SCB OU  
SCBBD ACERCA DO DESFECHO DE UM ESTUDO DE  
BIOEQUIVALÊNCIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Silvia Storpirtis

Londrina  
2013

**Catálogo elaborado pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central da  
Universidade Estadual de Londrina.**

**Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)**

C933a Cristofolletti, Rodrigo.

Análise comparativa da capacidade preditiva dos modelos de bioisenção pautados no SCB ou SCBBD acerca do desfecho de um estudo de bioequivalência / Rodrigo Cristofolletti. – Londrina, 2013.  
210 f. : il.

Orientador: Silvia Storpirtis.

Dissertação (Mestrado Profissional em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária) – Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária, 2013.

Inclui bibliografia.

1. Medicamentos – Equivalência terapêutica – Teses. 2. Biofarmácia – Teses. 3. Dissolução – Teses. 4. Medicamentos genéricos – Teses. 5. Farmacologia – Teses. I. Storpirtis, Silvia. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária. III. Título.

CDU 615.015

RODRIGO CRISTOFOLETTI

**ANÁLISE COMPARATIVA DA CAPACIDADE PREDITIVA DOS  
MODELOS DE BIOISENÇÃO PAUTADOS NO SCB OU SCBBD  
ACERCA DO DESFECHO DE UM ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

**BANCA EXAMINADORA**



---

Profa. Dra. Silvia Storpiaris  
USP – São Paulo - SP

---

Profa. Dra. Chang Chiann  
USP – Paulo - SP

---

Profa. Dra. Jacqueline de Souza  
UFOP – Ouro Preto - MG

Brasília, 19 de Fevereiro de 2013.

*Dedico este trabalho à minha querida esposa Elkiane,*

*Aos meus pais Zuirino e Cynira (in memoriam)*

*E aos meus sogros Gilmar e Maria José*

## **AGRADECIMENTOS**

À minha querida esposa Elkiane, pela paciência, apoio e constante incentivo na realização deste trabalho.

Aos meus sogros Gilmar e Maria José pelo apoio e incentivo.

À Profa. Dra. Sílvia Storpirtis pela confiança depositada em mim e pela valiosa orientação científica.

À Profa. Dra. Chang Chiann por contribuir para o desenvolvimento deste trabalho.

À Profa. Dra. Monica Bastos Paoliello por viabilizar este Programa de Mestrado.

Aos senhores João Tavares Neto, Norberto Rech e Dirceu Aparecido Barbano por acreditarem neste projeto e autorizarem sua realização no âmbito da ANVISA.

Aos colegas da ASEGI/ANVISA pelas valiosas orientações sobre como trabalhar com dados sigilosos.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

À ANVISA pela disponibilidade do curso de Mestrado Profissional em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária e pela concessão da Licença para Capacitação.

*Existem muitas hipóteses científicas que estão erradas. Isto é perfeitamente aceitável, pois elas são as aberturas para acharmos as que estão certas.*  
*(Carl Sagan)*

CRISTOFOLETTI, Rodrigo. **Análise comparativa da capacidade preditiva dos modelos de bioisenção pautados no SCB ou SCBBD acerca do desfecho de um estudo de bioequivalência.** 2013. 210f. Dissertação (Mestrado Profissional em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina. 2013.

## RESUMO

Apesar de as políticas de bioisenção de estudos de bioequivalência fazerem parte do arcabouço legal de diversas agências reguladoras de medicamentos desde o ano 2000, ainda não existe uma harmonização do tema quanto à extensão da bioisenção para outros fármacos que não aqueles dotados de alta solubilidade e alta permeabilidade, ou inclusive acerca da utilização de dados de extensão do metabolismo do fármaco em complementação aos dados de permeabilidade. Por meio de um estudo retrospectivo com 500 medicamentos diferentes, avaliaram-se as características relacionadas ao fármaco e a forma farmacêutica capazes de influenciar o desfecho de um estudo de bioequivalência. A chance de obtenção de um resultado de bioinequivalência foi aproximadamente 3 vezes menor para os fármacos das classes 1 e 3 do SCB ou SCBBD. Resultado ratificado pela regressão logística, que não identificou como significativas as variáveis permeabilidade e extensão do metabolismo do fármaco. Assim, fica claro que o desfecho final de um estudo de bioequivalência é fortemente influenciado pela solubilidade do fármaco, mas não pela permeabilidade. Finalmente, apesar de as variáveis extensão de absorção ou do metabolismo do fármaco não influenciarem significativamente o desfecho do estudo de bioequivalência, são ainda relevantes para a definição dos requisitos complementares de bioisenção, as condições de dissolução *in vitro* (dissolução rápida ou muito rápida), bem como os requisitos de composição das formulações.

**Palavras-chave:** Bioisenção. Dissolução. Bioequivalência. SCB. SCBBD.

CRISTOFOLETTI, Rodrigo. **Comparative analysis of the predictability of BCS and BDDCS over bioequivalence outcome.** 2013. 210f. Dissertation (Master's degree in Professional Toxicology Applied to Surveillance) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina. 2013.

### **ABSTRACT**

Although policies of waiving bioequivalence studies are part of the legal framework of various drug regulatory agencies, there is no harmonization of the theme regarding the biowaiver extensions to other drugs than those endowed with high solubility and high permeability, or even about the use BDDCS. Through a retrospective study of 500 different drugs, it was evaluated how characteristics related to the drug and dosage form can influence the outcome of a bioequivalence study. The chance of obtaining a result of bioequivalence was approximately three times less for drugs in classes 1 and 3 of BCS or BDDCS. Results ratified by logistic regression, which did not identify as significant variables both permeability and extent of metabolism. Thus, it is clear that the final outcome of a bioequivalence study is strongly influenced by the solubility of the drug, but not by the permeability. Finally, although the extent of absorption or metabolism does not significantly influence the outcome of bioequivalence study, they are also relevant to setting the requirements for biowaiver, for example, the criteria for *in vitro* dissolution studies (fast or very fast dissolution) and the compositional requirements of the formulations.

**Keywords:** Biowavier. Dissolution. Bioequivalence. BCS. BDDCS

## LISTA DE TABELAS

|                  |   |     |
|------------------|---|-----|
| <b>Tabela 1</b>  | – Definições de solubilidade .....  | 70  |
| <b>Tabela 2</b>  | – Classificação definitiva dos fármacos avaliados por meio da<br>revisão sistemática da literatura – PERMEABILIDADE .....                                   | 119 |
| <b>Tabela 3</b>  | – Classificação definitiva dos fármacos avaliados por meio da<br>revisão sistemática da literatura – SOLUBILIDADE.....                                      | 121 |
| <b>Tabela 4</b>  | – Classificação provisória dos fármacos avaliados por meio da<br>revisão sistemática da literatura – PERMEABILIDADE .....                                   | 123 |
| <b>Tabela 5</b>  | – Dados coletados dos estudos <i>in vivo</i> para cada classe do SCB .....  | 139 |
| <b>Tabela 6</b>  | – Dados coletados dos estudos <i>in vivo</i> para cada classe do<br>SCBBD .....   | 140 |
| <b>Tabela 7</b>  | – Dados coletados dos estudos <i>in vitro</i> para cada classe do SCB .....   | 143 |
| <b>Tabela 8</b>  | – Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para cada classe do<br>SCB .....   | 146 |
| <b>Tabela 9</b>  | – VPPP, VPNP, RP+ e RP- para cada classe do SCB .....   | 151 |
| <b>Tabela 10</b> | – Dados coletados dos estudos <i>in vitro</i> para cada classe do<br>SCBBD .....  | 153 |
| <b>Tabela 11</b> | – Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para cada classe do<br>SCBBD .....   | 154 |
| <b>Tabela 12</b> | – VPP e VPN padronizados, RP+ e RP- para cada classe do<br>SCBBD .....  | 155 |
| <b>Tabela 13</b> | – Análise bivariada da influência dos parâmetros utilizados para<br>classificação dos fármacos frente ao SCB ou SCBBD e a<br>chance de bioequivalência..... | 156 |
| <b>Tabela 14</b> | – Regressão logística binária – variável independente:<br>bioequivalência para $C_{max}$ .....  | 160 |
| <b>Tabela 15</b> | – Regressão logística binária – variável independente:<br>bioequivalência para $ASC_{0-t}$ .....  | 160 |
| <b>Tabela 16</b> | – Regressão logística binária – variável independente:<br>bioequivalência para $ASC_{0-t}$ e $C_{max}$ .....  | 161 |
| <b>Tabela 17</b> | – Geração de modelo teórico preditivo .....   | 163 |
| <b>Tabela 18</b> | – Área da curva ROC.....  | 164 |
| <b>Tabela 19</b> | – Curva ROC – sensibilidade e especificidade .....  | 165 |

## LISTA DE FIGURAS

|   |     |
|---|-----|
| <b>Figura 1</b> – Representação esquemática do processo de seleção dos estudos de bioequivalência .....   | 75  |
| <b>Figura 2</b> – Distribuição do processo de classificação dos fármacos frente ao SCB de acordo com a estratégia utilizada .....   | 79  |
| <b>Figura 3</b> – Comparação entre a classificação gerada a partir do uso de dados provenientes de estudos farmacocinéticos em seres humanos e dados <i>in silico</i> ..... | 130 |
| <b>Figura 4</b> – Comparação entre a classificação gerada a partir do uso de dados de extensão de metabolismo em seres humanos e dados <i>in silico</i> .....               | 135 |
| <b>Figura 5</b> – Comparação entre as classificações geradas pelo SCBBD e SCB .....   | 137 |
| <b>Figura 6</b> – Representação gráfica do número de fármacos classificados pelo SCBBD e SCB .....  | 138 |
| <b>Figura 7</b> – Representação gráfica da proporção de bioinequivalência entre as classes do SCBBD e SCB .....   | 141 |
| <b>Figura 8</b> – Representação esquemática de uma tabela 2x2.....  | 145 |
| <b>Figura 9</b> – Representação esquemática da análise da curva ROC .....   | 166 |

## LISTA DE QUADROS

|   |     |
|---|-----|
| <b>Quadro 1</b> – Classificação frente ao SCB .....   | 124 |
| <b>Quadro 2</b> – Classificação frente ao SCBBD ..... | 131 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                          |  |
|--------------------------|--|
| <b>An</b>                | Número de absorção   |
| <b>ANVISA</b>            | Agência Nacional de Vigilância Sanitária   |
| <b>ASBT</b>              | Transportadores de sais biliares dependentes de Na <sup>+</sup>  |
| <b>ASC<sub>0-t</sub></b> | Área sob a curva de um gráfico de concentração plasmática <i>versus</i> tempo, no intervalo de 0 a t horas |
| <b>BCRP</b>              | Proteína associadas à resistência do câncer de mama  |
| <b>BE</b>                | Bioequivalência  |
| <b>Caco-2</b>            | Células de adenocarcinoma de cólon humano  |
| <b>C<sub>max</sub></b>   | Concentração plasmática máxima   |
| <b>CIVIV</b>             | Correlação <i>in vitro in vivo</i>   |
| <b>CMM</b>               | Complexo migratório mioelétrico  |
| <b>CNS</b>               | Conselho Nacional de Saúde   |
| <b>CYP</b>               | Citocromo P450   |
| <b>Dn</b>                | Número de dissolução   |
| <b>Do</b>                | Número de dose   |
| <b>D/S</b>               | Razão dose/solubilidade  |
| <b>EMA</b>               | European Medicines Agency  |
| <b>FDA</b>               | Food and Drug Administration   |
| <b>F<sub>abs</sub></b>   | Fração absorvida   |
| <b>FFSLI</b>             | Forma farmacêutica sólida de liberação imediata  |
| <b>FFSLM</b>             | Forma farmacêutica sólida de liberação modificada  |
| <b>FIP</b>               | International Pharmaceutical Federation  |
| <b>HBA</b>               | número de aceptores de ligação de hidrogênio   |
| <b>HBD</b>               | número de doadores de ligação de hidrogênio  |
| <b>MCT</b>               | Transportadores de monocarboxilatos  |
| <b>MDCK</b>              | Mardin-darby canine kidney – células de rim canino   |
| <b>MDR</b>               | Proteínas de resistência a multi-fármacos  |
| <b>OAT</b>               | Transportadores orgânicos de ânions  |
| <b>OCT</b>               | Transportadores orgânicos de cátions   |
| <b>OMS</b>               | Organização Mundial de Saúde   |
| <b>P<sub>app</sub></b>   | Coeficiente de permeabilidade aparente   |
| <b>P<sub>eff</sub></b>   | Coeficiente de permeabilidade efetiva  |

|                      |  |
|----------------------|--|
| <b>P<sub>m</sub></b> | Coeficiente de permeabilidade de membrana  |
| <b>PEG</b>           | Polietilenoglicol  |
| <b>PEPT</b>          | Transportadores de peptídeos   |
| <b>PSA</b>           | Área de superfície polar   |
| <b>RDC</b>           | Resolução da diretoria colegiada   |
| <b>RV+</b>           | Razão de verossimilhança positiva  |
| <b>RV-</b>           | Razão de verossimilhança negativa  |
| <b>SINEB</b>         | Sistema Nacional de Informações de Estudos de Equivalência<br>Farmacêutica e Bioequivalência |
| <b>SCB</b>           | Sistema de Classificação Biofarmacêutica   |
| <b>SCBBD</b>         | Sistema de Classificação Biofarmacêutica Baseado na Disposição dos<br>fármacos               |
| <b>SLC</b>           | Superfamília de carreadores de soluto  |
| <b>TRM</b>           | Tempo de residência médio  |
| <b>TDM</b>           | Tempo de dissolução médio  |
| <b>VPN</b>           | Valor preditivo negativo   |
| <b>VPNP</b>          | Valor preditivo negativo padronizado   |
| <b>VPP</b>           | Valor preditivo positivo   |
| <b>VPPP</b>          | Valor preditivo positivo padronizado   |

## SUMÁRIO

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA</b> .....   | <b>17</b> |
| <b>2</b> | <b>OBJETIVOS</b> .....  | <b>22</b> |
| 2.1      | OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....   | 22        |
| <b>3</b> | <b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....  | <b>23</b> |
| 3.1      | BIOFARMACOTÉCNICA .....   | 23        |
| 3.2      | FATORES FISIOLÓGICOS QUE AFETAM A BIODISPONIBILIDADE .....  | 25        |
| 3.2.1    | Composição do Fluido Gastrintestinal .....  | 25        |
| 3.2.2    | Tempo de Esvaziamento Gástrico.....   | 26        |
| 3.2.3    | Tempo de Trânsito Intestinal .....  | 27        |
| 3.2.4    | Transporte Através de Membranas .....   | 28        |
| 3.3      | FATORES RELACIONADOS ÀS CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E FÍSICO-QUÍMICAS<br>DE UM FÁRMACO QUE AFETAM A BIODISPONIBILIDADE..... | 30        |
| 3.3.1    | Solubilidade e PH .....   | 30        |
| 3.3.2    | Estabilidade e PH .....   | 31        |
| 3.3.3    | Polimorfismo .....  | 31        |
| 3.3.4    | Tamanho de Partícula.....   | 32        |
| 3.4      | FATORES RELACIONADOS À FORMA FARMACÊUTICA QUE AFETAM A<br>BIODISPONIBILIDADE .....                                      | 33        |
| 3.4.1    | Excipientes.....  | 33        |
| 3.4.2    | Dissolução .....  | 34        |
| 3.5      | CORRELAÇÃO IN VITRO IN VIVO (CIVIV) .....   | 36        |
| 3.6      | SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA (SCB).....   | 38        |
| 3.6.1    | Fundamentação Teórica do SCB.....   | 39        |
| 3.6.2    | Classe 1 do SCB.....  | 44        |
| 3.6.3    | Classe 2 do SCB.....  | 46        |
| 3.6.4    | Classe 3 do SCB.....  | 48        |
| 3.6.5    | Classe 4 do SCB.....  | 49        |
| 3.6.6    | Crterios Regulat3rios para Classificac3o dos F3rmacos Quanto 3<br>Solubilidade .....                                    | 50        |
| 3.6.7    | Crterios Regulat3rios para Classificac3o dos F3rmacos Quanto 3<br>Permeabilidade .....                                  | 52        |
| 3.6.7.1  | Estudos farmacocin3ticos em humanos .....   | 52        |
| 3.6.7.2  | Perfus3o in vivo em segmentos intestinal de humanos .....   | 52        |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 3.6.7.3  | Perfusão in situ em segmentos intestinais de animais .....  | 53        |
| 3.6.7.4  | Estudos de permeabilidade in vitro em tecido intestinal animal.....   | 54        |
| 3.6.7.5  | Estudos de permeabilidade in vitro através de monocamadas de culturas<br>celulares.....                                     | 55        |
| 3.6.8    | Crítérios Regulatórios para a Bioisenção.....   | 56        |
| 3.7      | Sistema de Classificação Biofarmacêutica Baseado na Disposição dos<br>Fármacos (SCBBD) .....                                | 58        |
| 3.7.1    | Classe 1 do SCBBD.....  | 59        |
| 3.7.2    | Classe 2 do SCBBD.....  | 59        |
| 3.7.3    | Classe 3 do SCBBD.....  | 61        |
| 3.7.4    | Classe 4 do SCBBD.....  | 62        |
| 3.7.5    | SCBBD versus SCB.....   | 62        |
| 3.7.6    | SCBBD e Bioisenção .....  | 63        |
| <b>4</b> | <b>MÉTODOS</b> .....  | <b>66</b> |
| 4.1      | AMOSTRAGEM DE DADOS DE BIOEQUIVALÊNCIA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE<br>MEDICAMENTOS NÃO ISENTOS DO ESTUDO <i>IN VIVO</i> ..... | 66        |
| 4.2      | CLASSIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS FRENTE AO SCB OU SCBBD.....  | 67        |
| 4.2.1    | Dose.....   | 69        |
| 4.2.2    | Solubilidade .....  | 69        |
| 4.2.3    | Permeabilidade .....  | 70        |
| 4.3      | ANÁLISE DOS DADOS .....   | 71        |
| 4.4      | CONSTRUÇÃO DO MODELO LOGÍSTICO .....  | 72        |
| 4.5      | CLASSIFICAÇÃO DICOTÔMICA E ANÁLISE DE CURVAS DE CARACTERÍSTICAS DE<br>OPERAÇÃO DE RECEPTOR (CURVAS ROC).....                | 72        |
| <b>5</b> | <b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....   | <b>74</b> |
| 5.1      | ESTUDOS SELECIONADOS PARA COLETA DE DADOS .....   | 74        |
| 5.2      | CLASSIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS FRENTE AO SCB.....   | 75        |
| 5.2.1    | Classificação com Base em Listas Publicadas por Organismos<br>Regulatórios.....   | 76        |
| 5.2.2    | Classificação com Base em Listas Publicadas por Importantes Grupos de<br>Pesquisa na Área de Biofarmácia.....               | 77        |
| 5.2.3    | Classificação com Base em Revisão Bibliográfica Sistematizada.....  | 80        |
| 5.2.3.1  | Aceclofenaco sódico .....   | 80        |
| 5.2.3.2  | Ácido mefenâmico .....  | 80        |
| 5.2.3.3  | Alprazolam .....  | 81        |

|          |  |     |
|----------|--|-----|
| 5.2.3.4  | Anastrozol .....                       | 82  |
| 5.2.3.5  | Benzoilmetronidazol.....               | 83  |
| 5.2.3.6  | Bicalutamida .....                     | 83  |
| 5.2.3.7  | Bissulfato de Clopidogrel .....        | 84  |
| 5.2.3.8  | Bromoprida .....                       | 85  |
| 5.2.3.9  | Candesartana cilexetila.....           | 86  |
| 5.2.3.10 | Cefalexina mono-hidratada.....         | 87  |
| 5.2.3.11 | Citrato de Sildenafil.....             | 87  |
| 5.2.3.12 | Cloridrato de Cinarizina .....         | 88  |
| 5.2.3.13 | Cloridrato de Flunarizina.....         | 89  |
| 5.2.3.14 | Cloridrato de Sertralina .....         | 89  |
| 5.2.3.15 | Cloridrato de Hidroxizina.....         | 90  |
| 5.2.3.16 | Cloridrato de Paroxetina .....         | 91  |
| 5.2.3.17 | Cloridrato de Pioglitazona.....        | 92  |
| 5.2.3.18 | Cloridrato de Terbinafina .....        | 92  |
| 5.2.3.19 | Clozapina .....                        | 93  |
| 5.2.3.20 | Deflazacorte .....                     | 94  |
| 5.2.3.21 | Desloratadina.....                     | 94  |
| 5.2.3.22 | Dicloridrato de Betaistina.....        | 95  |
| 5.2.3.23 | Domperidona .....                      | 96  |
| 5.2.3.24 | Finasterida .....                      | 97  |
| 5.2.3.25 | Fumarato de Quetiapina .....           | 97  |
| 5.2.3.26 | Fumarato de Tenofovir Desoproxila..... | 98  |
| 5.2.3.27 | Gabapentina .....                      | 99  |
| 5.2.3.28 | Glimepirida.....                       | 99  |
| 5.2.3.29 | Hemitartarato de Zolpidem .....        | 100 |
| 5.2.3.30 | Isotretinoína .....                    | 101 |
| 5.2.3.31 | Lamotrigina .....                      | 101 |
| 5.2.3.32 | Leflunomida .....                      | 102 |
| 5.2.3.33 | Letrozol .....                         | 103 |
| 5.2.3.34 | Loratadina .....                       | 103 |
| 5.2.3.35 | Losartana potássica.....               | 104 |
| 5.2.3.36 | Meloxicam.....                         | 105 |
| 5.2.3.37 | Mesilato de Doxazosina.....            | 105 |
| 5.2.3.38 | Mesilato de Imatinibe .....            | 106 |
| 5.2.3.39 | Micofenolato mofetila.....             | 107 |
| 5.2.3.40 | Mirtazapina .....                      | 107 |

|          |  |            |
|----------|--|------------|
| 5.2.3.41 | Montelucaste sódico .....                        | 108        |
| 5.2.3.42 | Nimesulida .....                                 | 109        |
| 5.2.3.43 | Norfloxacina .....                               | 109        |
| 5.2.3.44 | Olanzapina .....                                 | 110        |
| 5.2.3.45 | Oxalato de Escitalopram .....                    | 111        |
| 5.2.3.46 | Ramipril .....                                   | 111        |
| 5.2.3.47 | Risperidona .....                                | 112        |
| 5.2.3.48 | Rosuvastatina cálcica .....                      | 113        |
| 5.2.3.49 | Secnidazol .....                                 | 113        |
| 5.2.3.50 | Sinvastatina .....                               | 114        |
| 5.2.3.51 | Succinato de Sumatriptana .....                  | 115        |
| 5.2.3.52 | Telmisartana .....                               | 116        |
| 5.2.3.53 | Tenoxicam .....                                  | 116        |
| 5.2.3.54 | Tibolona .....                                   | 117        |
| 5.2.3.55 | Topiramato .....                                 | 117        |
| 5.2.4    | Dose .....                                       | 125        |
| 5.2.5    | Solubilidade .....                               | 126        |
| 5.2.6    | Permeabilidade .....                             | 128        |
| 5.3      | CLASSIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS FRENTE AO SCBBD ..... | 130        |
| 5.3.1    | Solubilidade .....                               | 132        |
| 5.3.2    | Extensão de Metabolismo .....                    | 133        |
| 5.4      | COLETA DE DADOS .....                            | 138        |
| 5.4.1    | SCB e Bioequivalência .....                      | 138        |
| 5.4.2    | SCBBD e Bioequivalência .....                    | 140        |
| 5.4.3    | SCB e Dissolução .....                           | 142        |
| 5.4.4    | SCBBD e Dissolução .....                         | 153        |
| 5.5      | ANÁLISE DE DADOS .....                           | 155        |
| 5.5.1    | SCB e Bioequivalência .....                      | 155        |
| 5.6      | Construção do Modelo Logístico .....             | 159        |
| <b>6</b> | <b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>                | <b>168</b> |
|          | <b>REFERÊNCIAS .....</b>                         | <b>171</b> |
|          | <b>ANEXOS .....</b>                              | <b>210</b> |

## 1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

---

A intercambialidade entre o medicamento genérico e aquele de referência baseia-se na equivalência terapêutica entre ambos. Dois medicamentos são considerados terapeuticamente equivalentes se eles são farmacologicamente equivalentes e, após a administração da mesma dose molar, seus efeitos em relação à eficácia e à segurança são essencialmente os mesmos, o que é avaliado por meio de estudos de bioequivalência apropriados, ensaios farmacodinâmicos, ensaios clínicos ou estudos *in vitro* (BRASIL, 1999).

Segundo a Lei nº 9.787/99 a bioequivalência consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental. Ainda, o mesmo texto legal define biodisponibilidade “como sendo a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva de concentração *versus* tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina” (BRASIL, 1999).

Cabe destacar que a biodisponibilidade é um parâmetro relacionado ao processo de absorção e pode ser calculada por meio de parâmetros farmacocinéticos que representam esse processo em termos de quantidade (extensão) e de velocidade, ou seja, pela área sob a curva de concentrações plasmáticas do fármaco *versus* tempo (ASC) e pela concentração máxima obtida após a administração da dose ( $C_{max}$ ), respectivamente (BRASIL, 1999).

Portanto, a avaliação da biodisponibilidade só será requerida para medicamentos que são administrados por uma via em que ocorra esse tipo de processo (oral, intramuscular, subcutânea, etc.), ou seja, uma via extravascular (ABDOU, 1989). Diante disso, verifica-se que os únicos medicamentos isentos da apresentação de estudos de bioequivalência são aqueles definidos pela Resolução RDC n. 37/11 (BRASIL, 2011a), o que determina que para todos

aqueles medicamentos administrados por via extravascular, sob a forma farmacêutica sólida (comprimidos e cápsulas) ou suspensão faz-se necessária a apresentação de estudos de bioequivalência.

Portanto, para o cumprimento dessa determinação legal, durante o último trimestre do ano de 2008, mais de 110 estudos de bioequivalência foram realizados no Brasil para o registro de medicamentos genéricos, com a participação de aproximadamente 3000 voluntários sadios (BRASIL, 2008a). Com base nesses dados, pode-se estimar uma média anual de 400 estudos de bioequivalência realizados, utilizando uma população mínima de 12.000 voluntários.

De acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), uma pesquisa que envolva seres humanos, em qualquer área do conhecimento, somente deverá ser realizada quando o conhecimento que se pretende obter não possa ser obtido por outro meio (CNS, 1996). Ou seja, caso haja alguma outra forma, que não por meio de estudos de bioequivalência *in vivo*, de se comprovar a equivalência terapêutica entre um medicamento genérico e seu respectivo medicamento de referência, esta deverá ser preferida.

Em 1995, Amidon e colaboradores publicaram um artigo científico apresentando o sistema de classificação biofarmacêutica (SCB), após a realização de muitos estudos *in vivo* e *in vitro* envolvendo vários fármacos (AMIDON et al., 1995). Segundo esse sistema, os fármacos podem ser classificados em quatro categorias, de acordo com sua solubilidade aquosa e permeabilidade intestinal. Quando combinado com as características de dissolução *in vitro*, o SCB apresenta os três principais fatores – solubilidade, permeabilidade intestinal e velocidade de dissolução – que controlam a velocidade e a extensão de absorção de um fármaco a partir da administração de uma forma farmacêutica sólida oral de liberação imediata (Yu et al., 2002).

Em 2000, foi publicado pela *Food and Drug Administration* (FDA) um guia preliminar contendo instruções acerca da isenção de estudos de biodisponibilidade e bioequivalência para medicamentos sob a forma farmacêutica sólida de liberação imediata (FFSLI) com base no SCB. Esse documento propôs uma mudança no paradigma regulatório na área de bioequivalência, além de estabelecer padrões para ensaios de dissolução, enfatizando a possibilidade de um teste *in vitro* substituir um ensaio *in vivo* (FDA, 2000).

De acordo com o guia de bioisenção da FDA apenas medicamentos contendo fármacos pertencentes à classe 1 do SCB (alta solubilidade e alta permeabilidade) são candidatos à bioisenção do estudo de bioequivalência *in vivo*, uma vez que a demonstração de rápida dissolução *in vitro* sob todas as condições de pH do trato gastrintestinal, de forma semelhante ao medicamento de referência, garantiria que a absorção do fármaco seria limitada apenas pelo tempo de esvaziamento gástrico, sem nenhuma influência de qualquer variável farmacotécnica (FDA, 2000).

As bases científicas do SCB também foram incorporadas em textos regulatórios da *European Medicines Agency* (EMA) e da Organização Mundial de Saúde (OMS) (EMA, 2010; OMS 2006).

Diferentemente da FDA, a EMA estendeu a recomendação de bioisenção para os fármacos da classe 3 do SCB (alta solubilidade e baixa permeabilidade), pois o processo de absorção desta classe seria limitado apenas pela permeabilidade, no caso de apresentarem velocidade de dissolução *in vitro* muito rápida ( $Q > 85\%$  em até 15 minutos) sob toda a faixa de pH fisiológico (EMA, 2010). Este texto normativo vai ao encontro de outros trabalhos que já sugerem a extensão da bioisenção para fármacos da classe 3 do SCB, entretanto, ainda há muitas divergências quanto ao critério de dissolução *in vitro* necessário para se garantir que a absorção seja limitada apenas pela permeabilidade (BLUME; SCHUG, 1999; YU et al., 2002; CHENG et al., 2004; KORTEJARVI; URTTI; YLIPERTTULA, 2007; POLLI et al., 2004; POLLI et al., 2008; STAVCHANSKY, 2008; HOMSEK et al., 2010; TSUME; AMIDON, 2010).

Por sua vez, a OMS apresenta uma postura ainda mais flexível, pois além de englobar os conceitos de bioisenção propostos pela FDA e EMA, acaba por sugerir a bioisenção do estudo de bioequivalência *in vivo* para alguns fármacos dotados de baixa solubilidade e alta permeabilidade. Segundo a OMS, fármacos do tipo ácidos fracos dotados de alta permeabilidade e alta solubilidade sob condições de pH 6,8 também seriam candidatos à bioisenção, pois comportar-se-iam de maneira semelhante aos fármacos da classe I do SCB na região intestinal, onde ocorre a quase totalidade do processo de absorção (OMS, 2006). Entretanto, tal requerimento regulatório também não encontra consenso na comunidade científica, pois apesar de ser corroborado por alguns autores (YAZDANIAN et al., 2004) é questionado por outros (ALVAREZ et al., 2011).

Em 2005, Wu & Benet (WU; BENET, 2005) revisaram os critérios de classificação do SCB por entenderem que a atual definição de permeabilidade (um parâmetro cinético, mensurado em cm/s) seria ambígua e cientificamente confusa, pois se utilizaria de dados de extensão de absorção (um parâmetro termodinâmico, mensurada em unidade de massa). Como resultado dessa revisão, os autores propuseram um novo modelo de classificação, o Sistema de Classificação Biofarmacêutica Baseado na Disposição (SCBBD) do fármaco, que também agrupa os fármacos em quatro classes, à semelhança do SCB, utilizando dados da extensão de metabolismo (biotransformação) do fármaco e de solubilidade aquosa. Segundo os autores, em função dos dados de extensão de biotransformação serem mais corriqueiros que aqueles de extensão de absorção, o processo de classificação dos fármacos seria facilitado, englobando, portanto, um maior número de fármacos (WU; BENET, 2005; SHUGARTS; BENET, 2009; BENET, 2010). Apesar de os criadores do SCB e SCBBD sugerirem a inclusão da “extensão de metabolismo” em documentos regulatórios de bioisenção (BENET et al., 2008), até o presente, nenhuma agência regulatória internacional incorporou tal conceito em seu arcabouço legal.

Todavia, o uso do SCBBD também não encontra consenso absoluto entre a comunidade científica, uma vez que não há evidências científicas de que fármacos, cuja fração metabolizada seja maior que 70% da dose administrada, apresentariam alta permeabilidade através da membrana intestinal, uma vez que a biotransformação pré-sistêmica dá-se tanto pela ação de enzimas presentes nos enterócitos quanto por enzimas bacterianas (SCHELINE, 1968; WILLIAMS; HILL; DRASAR, 1971; PEPPERCORN; GOLDMAN, 1972; SOUSA et al., 2008; GRUNDMANN, 2010). Neste último caso, uma fração metabolizada encontrada nas fezes não necessariamente seria correlacionada à fração absorvida, pois poderia ser decorrente da ação da flora bacteriana intestinal, sem que tivesse ocorrido a absorção do fármaco através da membrana do enterócito. Apenas metabólitos originados por meio de reações de fase I (oxidativas) ou fase II (conjugativas) e recuperados nas fezes poderiam ser corretamente correlacionados à absorção do fármaco inalterado, uma vez que ambas as reações somente ocorrem após a absorção do fármaco (BENET et al., 2008).

Além disso, há que se considerar que o polimorfismo dos genes relacionados à biotransformação de fármacos poderia gerar classificações

divergentes mediante variações na sua distribuição alélica entre as diferentes populações (CHEN; YU, 2009).

Diante deste contexto de divergências, a bioisenção pautada no SCB foi incorporada no arcabouço legal da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) apenas recentemente (BRASIL, 2011a), e de forma bastante conservadora, pois contempla apenas 12 fármacos pertencentes à classe I do SCB (BRASIL, 2011b).

Este trabalho objetivou investigar qual dos modelos teóricos de classificação biofarmacêutica (SCB ou SCBBD) apresenta melhor caráter preditivo do desfecho dos estudos de bioequivalência *in vivo*, bem como avaliar a capacidade preditiva dos estudos de dissolução *in vitro* para as 4 classes do SCB e do SCBBD. Tal investigação possibilitará o aprimoramento da regulamentação que versa sobre a bioisenção no país, uma vez que indicará o melhor caminho a seguir dentre aqueles já sinalizados internacionalmente, evitando, assim, a realização de estudos *in vivo* desnecessários (atendendo aos preceitos da Resolução CNS 196/96) e reduzindo os custos para o desenvolvimento e, conseqüentemente, comercialização, de novos medicamentos genéricos.

## 2 OBJETIVOS

---

Analisar comparativamente a capacidade preditiva dos modelos teóricos relacionados à classificação biofarmacêutica (SCB e SCBBD) sobre o desfecho dos estudos de bioequivalência.

### 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 2.1.1 Comparar as classificações de permeabilidade obtidas pelo uso de dados experimentais com aquela gerada por meio de dados *in silico*.
- 2.1.2 Comparar as classificações de extensão de metabolismo obtidas pelo uso de dados experimentais com aquela gerada por meio de dados *in silico*.
- 2.1.3 Comparar as classificações geradas pelo SCB e SCBBD.
- 2.1.4 Analisar o efeito das variáveis solubilidade, permeabilidade e extensão do metabolismo sobre o desfecho do estudo de bioequivalência
- 2.1.5 Avaliar a capacidade preditiva dos testes de dissolução *in vitro* sobre o desfecho do estudo *in vivo* para cada classe do SCB ou SCBBD.
- 2.1.6 Desenvolver um modelo teórico capaz de prever a probabilidade de sucesso de um estudo de bioequivalência.

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

---

#### 3.1 BIOFARMACOTÉCNICA

Historicamente a eficácia clínica de um medicamento era atribuída unicamente à atividade farmacológica intrínseca do fármaco, independentemente de o princípio ativo não ser administrado sob sua forma química pura, mas sim, sob uma forma farmacêutica definida. Apenas em 1951 Edwards observou que se o processo de absorção de um fármaco, liberado a partir da administração de uma forma farmacêutica sólida oral, através do trato gastrointestinal é rápido, então a velocidade de dissolução do fármaco seria o passo limitante do aparecimento do mesmo na circulação sistêmica. Mais precisamente, este autor postulou que a dissolução de um comprimido de aspirina no estômago e intestino deveria ser o passo limitante de sua absorção sistêmica (EDWARDS, 1951). Entretanto apenas após 6 anos desta descoberta é que se relacionou efetivamente os níveis sanguíneos de um fármaco à sua dissolução *in vitro* (NELSON, 1957).

Em 1961 um estudo comparou a absorção de aspirina a partir da administração de uma solução oral ou de comprimidos, sendo que as diferenças encontradas foram atribuídas às formas farmacêuticas utilizadas, demonstrando que a absorção da aspirina foi limitada pela dissolução do fármaco no trato gastrointestinal. Ainda, os autores destacaram que além de questões relacionadas à forma farmacêutica, como tamanho da partícula do fármaco, uso de tensoativos ou agentes aglutinantes, algumas variáveis fisiológicas também participariam do processo de absorção, como a acidez estomacal e o tempo de esvaziamento gástrico (LEVY; GUNTOW; RUTOWSKI, 1961). Ainda na década de 1960, dois estudos com medicamentos contendo o fármaco tolbutamida demonstraram que uma lenta dissolução *in vitro* resultou em problemas de ineficácia terapêutica (LEVY, 1964; VARLEY, 1968).

Ao final da década de 1960 o termo biodisponibilidade foi cunhado, após perceber-se que diferentes formulações de um medicamento contendo um

mesmo fármaco poderiam resultar em diferenças na resposta farmacológica (DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006).

Os dois exemplos mais emblemáticos de problemas de biodisponibilidade foram gerados na década de 1970, quando se estudaram os fármacos digoxina e fenitoína.

Lindenbaum e colaboradores (1971) identificaram diferenças de até 7 vezes nos níveis séricos de digoxina gerados pela administração de 4 formulações diferentes (LINDENBAUM et al., 1971). A partir destes dados, a FDA solicitou uma investigação das diversas formulações de digoxina comercializadas nos Estados Unidos. Como resultado encontrou-se que diferentes biodisponibilidades foram causadas por problemas de dissolução *in vitro* (DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006). Outros autores ao avaliarem 11 formulações diferentes de digoxina observaram uma correlação entre os valores do parâmetro farmacocinético área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo até 6 horas após administração ( $ASC_{0-6}$ ) e a dissolução *in vitro*, sugerindo que diferenças *in vivo* podem ser decorrentes de problemas de dissolução (FRASER, et al., 1973).

A substituição do excipiente sulfato de cálcio por lactose em uma formulação de fenitoína resultou na intoxicação de um grande número de pacientes (DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006). Provavelmente devido à maior hidrofobicidade da lactose, teve-se maior velocidade de dissolução da formulação com conseqüente elevação dos níveis plasmáticos de fenitoína, excedendo o limite da faixa terapêutica (CHAPRON et al., 1979). Ainda, uma alteração física de cápsulas de fenitoína, devido à exposição à temperatura extrema, foi responsável por retardar a velocidade de dissolução *in vitro* do fármaco a partir da sua forma farmacêutica, com conseqüente redução da biodisponibilidade e falha terapêutica (CLOYD; GUNMIT; LESAR, 1980).

Tal conjunto de evidências destacou a importância dos fatores relacionados às propriedades físicas e físico-químicas de um princípio ativo e da forma farmacêutica sobre a velocidade e extensão de absorção do fármaco e, conseqüentemente sobre a sua eficácia terapêutica, dando origem a Biofarmacotécnica, uma ciência que estuda tais inter-relações (STORPIRTIS et al., 2009).

Basicamente tem-se que a biofarmacotécnica preocupa-se com a biodisponibilidade dos fármacos, uma vez que alterações na velocidade e extensão de absorção de um princípio ativo impactam diretamente sobre a sua farmacodinâmica e toxicodinâmica (SHARGEL; WU-PONG; YU, 2005).

Os principais fatores que afetam a velocidade de dissolução *in vitro* e a biodisponibilidade de um fármaco serão revisados nesta seção.

### 3.2 FATORES FISIOLÓGICOS QUE AFETAM A BIODISPONIBILIDADE

Em uma análise simplificada tem-se que após a administração oral de um medicamento destinado a ação sistêmica, a molécula do fármaco deve atravessar o epitélio intestinal, passando através ou entre os enterócitos para atingir a circulação sistêmica. Entretanto, o caminho da forma farmacêutica, e conseqüentemente do fármaco, a partir da cavidade oral até a circulação sistêmica pode ser afetado por diversos fatores, dentre os quais se destacam:

#### 3.2.1 COMPOSIÇÃO DO FLUIDO GASTRINTESTINAL

O fluido gastrintestinal é uma complexa mistura dinâmica de componentes provenientes de diversas fontes do trato gastrintestinal, como por exemplo, saliva, secreções gástricas, líquidos provenientes da dieta e secreções intestinais (LOBENBERG; AMIDON, 2000).

O pH do trato gastrintestinal afeta diretamente a solubilização dos fármacos ionizáveis cujo valor de pka encontra-se dentro da faixa fisiológica de 1 a 6,8. Ainda, ele é decorrente de muitas variáveis como, por exemplo, condição prandial, tempo, volume e conteúdo alimentar e volume das secreções, sendo, portanto, sítio dependente. A mediana do pH gástrico em estado de jejum está entre 1 e 2 (DRESSMAN et al., 1990; KALANTZI et al., 2006). Imediatamente após a administração de alimentos o pH estomacal aumenta para aproximadamente 6,5, dependendo de fatores como conteúdo e volume da alimentação (KALANTZI et al., 2006). O pH do intestino proximal tem sido reportado entre 4 – 8, com média ao redor de 6,5 (LINDAHL et al., 1997; ANNAERT et al., 2010). Por sua vez, o pH da região distal do intestino delgado (íleo) foi reportado entre 6,5 – 8,0 (YOUNGBERG

et al., 1987; WATSON et al., 1972). Sob condições pós-prandiais, o pH do intestino proximal diminui com o tempo, oscilando de 3 a 7 (DRESSMAN et al., 1990; KALANTZI et al., 2006) com mediana ao redor de 5 (WATSON et al., 1972; OVESEN et al., 1986).

A osmolaridade do fluido gastrointestinal também afeta a liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica, como exemplo, tem-se que a dissolução do ácido 5-aminosalicílico a partir de comprimidos revestidos foi retardada sob condições de alta osmolaridade (RUDOLPH et al., 2001). Ademais, destaca-se que a osmolaridade do trato gastrointestinal aumenta sob condições pós-prandiais, e, portanto, a alimentação pode influenciar a fração absorvida de diferentes fármacos (GISOLFI et al., 1998; PEDERSEN et al., 2000; MUDIE; AMIDON; AMIDON, 2010).

O volume do fluido gastrointestinal afeta a quantidade de fármaco dissolvido. Este fator é dependente do volume de líquidos ingeridos, do volume das secreções e da velocidade do esvaziamento gástrico (KWIATEK et al., 2009).

A capacidade tamponante do fluido gastrointestinal pode afetar a velocidade de dissolução de diversos medicamentos, principalmente daqueles contendo fármacos ionizáveis. Quanto menor a capacidade tamponante do fluido gastrointestinal, maior a susceptibilidade do meio às mudanças de pH ocasionadas pela própria solubilização de fármacos ionizáveis (MUDIE; AMIDON; AMIDON, 2010).

Outros fatores que afetam a composição do fluido gastrointestinal, como por exemplo, tensão superficial e viscosidade podem afetar a absorção dos fármacos por meio do efeito direto sobre a molhabilidade da forma farmacêutica ou alterando o tempo de esvaziamento gástrico (MUDIE; AMIDON; AMIDON, 2010).

### 3.2.2 *TEMPO DE ESVAZIAMENTO GÁSTRICO*

A contratilidade do trato gastrointestinal sob condições de jejum é caracterizada por flutuações cíclicas. O ciclo compreende três fases bem definidas, incluindo uma fase quiescente (fase I), uma fase com contrações intermitentes e irregulares, cuja força de contração aumenta gradualmente (fase II)

e um curto período de intensa contração (fase III). Esse padrão cíclico de contratilidade é denominado complexo migratório mioelétrico ou CMM, durando aproximadamente 90-120 minutos (OBERLE et al., 1990).

Sob condições pós-prandiais, o CMM é substituído por contrações tônicas regulares que propõem o alimento através do antro, misturando-o com as secreções gástricas (DRESSMAN, 1986).

Durante essas contrações, partículas finas e líquidos passam do estômago para o duodeno, enquanto que partículas grandes são mantidas no estômago. Assim, o tempo de esvaziamento gástrico acaba por determinar o tempo de residência de um fármaco no estômago, assim como a velocidade sob a qual um fármaco é introduzido no intestino.

Sob condições de jejum, o CMM é o principal controlador do tempo de esvaziamento gástrico (OBERLE et al., 1990). Entretanto, outros fatores também afetam essa variável, como por exemplo, a quantidade de conteúdos líquidos e sólidos ingeridos, tamanho das partículas ingeridas e a fase de contração durante a qual os conteúdos líquidos ou sólidos são ingeridos (MUDIE; AMIDON; AMIDON, 2010).

A meia vida de esvaziamento gástrico é de aproximadamente 12 minutos para volumes de líquido de 200 a 300 mL (OBERLE et al., 1990; STEINGOETTER et al., 2006) e de aproximadamente 21 minutos para volumes de até 50 mL (OBERLE et al., 1990). Sob condições pós-prandiais, a meia vida de esvaziamento gástrico diminui com o aumento do volume de líquidos ingeridos, e aumenta proporcionalmente ao conteúdo calórico ingerido (KWIATEK et al., 2009). Finalmente, o tempo de esvaziamento gástrico de material sólido particulado acima de 2 mm diverge daquele apresentado pelos líquidos, e ocorre principalmente sob as fases II e III do CMM (HIGAKI et al., 2008).

### 3.2.3 *TEMPO DE TRÂNSITO INTESTINAL*

O tempo de residência de um fármaco no intestino é um forte determinante dos processos de dissolução e absorção. O tempo de trânsito de uma forma farmacêutica nos diferentes segmentos do trato gastrointestinal é

dependente de fatores como o tempo de esvaziamento gástrico e a velocidade de fluxo, e pode variar significativamente mesmo quando se considera um único indivíduo (WEITSCHIES et al., 2005).

O tempo de trânsito no intestino proximal é de aproximadamente 3 a 4 horas (MCCONNELL; FADDA; BASIT, 2008), sendo que não foram encontradas diferenças significativas entre as formas farmacêuticas sólidas e líquidas (DAVIS; HARDY; FARA, 1986). Esta variável é muito importante principalmente para os fármacos que não são completamente absorvidos, assim, alterações no tempo de contato com a área absorptiva resultariam em mudanças da fração absorvida. Ao passo que fármacos com absorção incompleta seriam beneficiados por um aumento do tempo de trânsito intestinal, uma diminuição deste, motivada, por exemplo, pela ação osmótica laxativa de alguns excipientes como o sorbitol, resultaria em redução da fração absorvida (CHEN et al., 2007).

O fluxo intestinal médio em condições de jejum durante todas as três fases do CMM é de aproximadamente 0,73 mL/min no jejuno e 0,33 mL/min no íleo, os quais aumentam após alimentação (KERLIN; ZINSMEISTER; PHILLIPS, 1982).

### 3.2.4 *TRANSPORTE ATRAVÉS DE MEMBRANAS*

A velocidade e extensão de absorção é uma função da área superficial do trato gastrintestinal a qual o fármaco está exposto, ou seja, uma maior área superficial representa uma melhor região absorptiva. Em função da pequena área superficial do estômago e do rápido esvaziamento gástrico, os fármacos são pouco absorvidos nesta região. Por outro lado, a grande área superficial das microvilosidades intestinais associada ao tempo de residência mais longo conferem à mucosa do intestino proximal uma melhor capacidade absorptiva (MAYERSOHN, 1996; DESESSO; JACOBSON, 2001).

Teoricamente, um fármaco lipofílico de baixo peso molecular passaria através dos enterócitos, a favor de um gradiente de concentração. Trata-se do processo de difusão passiva, responsável pela absorção da maioria dos fármacos, que é regido pela primeira Lei de Fick. Tal lei estabelece que a velocidade de difusão é diretamente proporcional à lipofilicidade do fármaco, à

área superficial da membrana e ao gradiente de concentração, sendo inversamente proporcional à espessura da membrana (SHARGEL; WU-PONG; YU, 2005).

Moléculas hidrofílicas de baixo peso molecular difundem-se pelos espaços entre as células, ou seja, pelos poros das junções oclusivas. Trata-se do processo de absorção paracelular, responsável, por exemplo, pela alta biodisponibilidade apresentada pelo sotalol (ALT et al., 2004).

O transporte de fármacos através de membranas intestinais também envolve processos mediados por carreadores, podendo ser contra (transporte ativo) ou a favor (difusão facilitada) de um gradiente de concentração. Muitos desses transportadores estão expressos na membrana apical dos enterócitos e são essenciais para a absorção de íons específicos ou nutrientes essenciais para o organismo (TSUJI; TAMAI, 1996). A similaridade estrutural entre alguns fármacos e os substratos naturais desses transportadores de membrana explicaria a relevância destes carreadores no processo de absorção dos xenobióticos.

O transporte ativo de fármacos através dos enterócitos pode ser mediado tanto por transportadores de influxo quanto de efluxo. Os principais transportadores de influxo responsáveis pelo transporte de xenobióticos através da membrana intestinal pertencem à superfamília dos carreadores de soluto (SLC), que se utilizam de energia proveniente do gradiente eletroquímico gerado pela translocação de íons através da membrana celular (SATLIN; AMIN; WOLKOFF, 1997; VAN MONTFOORT et al., 2001). Os principais transportadores da superfamília SLC são: transportadores de ânions orgânicos (OAT), transportadores de cátions orgânicos (OCT), transportadores de sais biliares dependente de  $\text{Na}^+$  (ASBT), transportadores de monocarboxilatos (MCT) e os transportadores de peptídeos (PEPT) (SHUGARTS; BENET, 2009). Por sua vez, os transportadores de efluxo expressos nos enterócitos pertencem à superfamília ATP-ligante cassete, e os principais são: glicoproteína-P (Pgp), proteínas de resistência à multi-fármacos (MDR) e proteínas associadas à resistência ao câncer de mama (BCRP). Todos os membros desta superfamília utilizam o ATP como fonte de energia para o transporte contra o gradiente de concentração (CHOUDHURI; KLAASSEN, 2006).

### 3.3 FATORES RELACIONADOS ÀS CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E FÍSICO-QUÍMICAS DE UM FÁRMACO QUE AFETAM A BIODISPONIBILIDADE

A natureza físico-química de um fármaco deve ser considerada durante o planejamento biofarmacotécnico das formulações, para que a fração sistêmica adequada seja obtida (BANAKAR, 1991). As principais características físicas e físico-químicas de um fármaco capazes de afetar a sua biodisponibilidade são:

#### 3.3.1 SOLUBILIDADE E PH

A maioria dos fármacos é ionizável em água, apresentando tanto um grupo aceptor de prótons (bases) quanto um grupo doador de prótons (ácidos) ou ambos (anfóteros). O texto a seguir utilizará um composto básico como referência, porém o comportamento dos ácidos e anfóteros serão análogos.

Sob condições de pH elevado (pelo menos duas unidades acima do pKa), as bases estarão completamente não ionizadas e sua solubilidade será mínima, ou seja, trata-se da condição de solubilidade intrínseca. Uma redução gradual do pH aumentará a fração de fármaco protonada, com consequente aumento da solubilidade. Quando o pH se iguala ao pKa metade das moléculas estarão protonadas e a solubilidade será o dobro da solubilidade intrínseca. Dado o pKa e a solubilidade intrínseca de uma molécula, a solubilidade sob as demais condições de pH pode ser calculada pela equação de Henderson-Hasselbalch (HENDRIKSEN, FELIX; BOLGER, 2003).

Ainda, o grau de ionização afeta a extensão e a velocidade de absorção de um eletrólito fraco, uma vez que a espécie ionizada contém uma carga e é mais solúvel que a espécie não ionizada, que por sua vez, é mais lipofílica e, conseqüentemente, melhor absorvida. Em um sistema simples, a concentração de um fármaco não ionizável em ambos os lados de uma membrana semipermeável será a mesma, sob condições de equilíbrio, assumindo a primeira Lei de Fick. Entretanto, no caso de eletrólitos fracos, a concentração não seria a mesma caso houvesse um gradiente de pH. Trata-se da hipótese de partição pelo pH (SHARGEL; WU-PONG; YU, 2005).

Caso não se considere as características absorptivas das diferentes membranas do trato gastrointestinal, a hipótese de partição pelo pH prevê que ácidos fracos seriam rapidamente absorvidos através do estômago, ao passo que as bases fracas seriam rapidamente absorvidas através do intestino.

### 3.3.2 ESTABILIDADE E PH

Quando a decomposição de um fármaco ocorre por catálise ácida ou básica é possível prever a degradação do mesmo no trato gastrointestinal. Por exemplo, a eritromicina é instável sob condições ácidas, com consequente redução da sua biodisponibilidade no caso de não se utilizar uma formulação gastro-resistente (SHARGEL; WU-PONG; YU, 2005).

Ainda, estudos de balanço de massas que se utilizam da radioatividade excretada na urina para estimar a fração absorvida da dose, sem levar em consideração a extensão de degradação do fármaco no trato gastrointestinal antes da permeação através da membrana, podem estar enviesados. Da mesma forma, estudos de perfusão intestinal que mensuram a permeabilidade por meio do *clearance* do fármaco a partir do fluido perfundido podem ser mascarados pela instabilidade do princípio ativo sob as condições experimentais (FDA, 2000). Assim, tem-se que a estabilidade do fármaco pode atuar como um fator de confundimento quando do desenvolvimento biofarmacotécnico.

### 3.3.3 POLIMORFISMO

Polimorfismo é a capacidade de uma substância existir sob duas ou mais fases cristalinas, com diferentes arranjos ou conformações das moléculas no cristal, ocorrendo, portanto, apenas no estado sólido (BYRN et al., 1994). Os solvatos são formas cristalinas contendo quantidades estequiométricas ou não de um determinado solvente e, caso este seja a água tem-se um hidrato. Sólidos amorfos consistem em um arranjo desordenado das moléculas não possuindo uma rede cristalina característica (RAW et al., 2004).

Em função dos diferentes arranjos da rede cristalina, os polimorfos podem apresentar diferentes propriedades físicas, químicas, termodinâmicas e cinéticas (GRANT, 1999), podendo afetar diretamente a solubilidade aquosa e a dissolução de um fármaco (BRITAIN; GRANT, 1999). Quando a diferença entre a solubilidade dos polimorfos é suficientemente grande, tem-se um impacto sobre a biodisponibilidade dos mesmos (RAW et al., 2004). Como exemplo, tem-se o ritonavir, a carbamazepina e o palmitato de cloranfenicol (AGUIAR et al., 1967; KOBAYASHI et al., 2000; BAUER et al., 2001). Todavia, nem todos os polimorfos causam alterações significativas na biodisponibilidade. No caso de fármacos dotados de alta solubilidade, por exemplo, com uma relação dose/solubilidade menor que 250 mL, não são observadas diferenças significativas no comportamento *in vivo* dos mesmos, como nos casos do cloridrato de ranitidina e de terazosina (RAW et al., 2004).

Alguns polimorfos são meta-estáveis e podem converter-se em uma forma mais estável com o passar do tempo, afetando diretamente a estabilidade de um medicamento (BYRN; XU; NEWMAN, 2001).

#### 3.3.4 TAMANHO DE PARTÍCULA

A área superficial efetiva de um fármaco é aumentada significativamente pela redução do tamanho das partículas, com conseqüente aumento da velocidade de dissolução e biodisponibilidade (SHARGEL; WU-PONG; YU, 2005). Assim, a biodisponibilidade de um fármaco, cujo processo de absorção é limitado pela dissolução, é significativamente afetada pela distribuição do tamanho das partículas da matéria-prima do princípio ativo. Por outro lado, quando a absorção é limitada pela baixa solubilidade intrínseca da molécula, a biodisponibilidade pode ser modulada apenas por meio da adição de tensoativos na formulação, e não pela diminuição do tamanho das partículas (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

Além disso, um estudo *in situ* de perfusão intestinal utilizando modelo animal demonstrou que a eficiência do processo de absorção é dependente diretamente do tamanho das partículas, sendo até 250 vezes mais

eficiente para as nanopartículas em comparação às micropartículas (DESAI et al., 1996).

### 3.4 FATORES RELACIONADOS À FORMA FARMACÊUTICA QUE AFETAM A BIODISPONIBILIDADE

Conforme já mencionado, todos os fármacos são administrados aos pacientes por meio de uma forma farmacêutica e, conseqüentemente, os excipientes desta acabam por afetar a velocidade e extensão de absorção do princípio ativo.

Em linhas gerais, tem-se que o fármaco contido em uma forma farmacêutica sólida oral não está prontamente disponível para a absorção, sendo necessária a desintegração do medicamento em partículas menores, com posterior dissolução do fármaco nos fluidos do trato gastrintestinal (SHARGEL; WU-PONG; YU, 2005).

Diante disso, os principais fatores relacionados à forma farmacêutica que afetam a biodisponibilidade do fármaco são:

#### 3.4.1 EXCIPIENTES

Os excipientes são adicionados à formulação para conferir certas propriedades funcionais ao fármaco e à própria forma farmacêutica. Algumas dessas propriedades funcionais são usadas para aumentar a compressibilidade do fármaco, proteger o ativo, diminuir a irritação gástrica, controlar a velocidade e local de absorção, aumentar a biodisponibilidade do fármaco, etc.

Os tensoativos afetam também a cinética de dissolução dos fármacos, alterando o meio de dissolução ou reagindo com o fármaco. Baixas concentrações do surfactante diminuem a tensão superficial do meio de dissolução *in vitro* ou *in vivo* e acabam por aumentar a velocidade de dissolução do fármaco, por outro lado, altas concentrações do tensoativo tendem a formar micelas com o fármaco diminuindo a sua velocidade de dissolução (SHARGEL; WU-PONG; YU, 2005). Alguns tensoativos não-iônicos ainda são capazes de alterar a

biodisponibilidade de um fármaco por outros mecanismos, como por exemplo, a inibição de transportadores de efluxo (WOODCOCK et al., 1996; NERURKAR et al., 1997; KOGA et al., 2000; MARTIN-FACKLAM et al., 2001; LEGEN et al., 2006; YAMAGATA et al., 2009) ou de influxo (REGE; KAO; POLLI, 2002). Ainda, alguns autores demonstraram um efeito inibitório de alguns tensoativos sobre a biotransformação do midazolam (BRAVO GONZALEZ et al., 2004; REN et al., 2008).

Os lubrificantes, como estearato de magnésio, por exemplo, são hidrofóbicos e podem reduzir a dissolução quando adicionados em excesso. Outros excipientes, como os agentes suspensores, aumentam a viscosidade do meio diminuindo a velocidade de dissolução do fármaco em suspensão (SHARGEL; WU-PONG; YU, 2005).

Alguns excipientes, como o caproato de sódio e o ácido tartárico, são capazes de aumentar o transporte de fármacos hidrofílicos e de baixo peso molecular através da membrana dos enterócitos, por meio da facilitação do transporte paracelular. Trata-se de um mecanismo dependente da mobilização do cálcio intracelular, com conseqüente abertura das junções oclusivas intercelulares (HAYASHI; TOMITA, 2007). Da mesma forma outros autores relataram aumento na biodisponibilidade do ganciclovir, mediada pelo aumento do transporte paracelular por meio da co-administração de lauril sulfato de sódio ou cloridrato de quitosana (SHAH et al., 2007). Outro trabalho avaliou ainda o efeito de 153 candidatos em potencializar o transporte de fármacos através de uma monocamada de células da linhagem Caco-2, dentre os quais se encontravam diversos excipientes comumente utilizados (WHITEHEAD; KARR; MITRAGOTRI, 2008).

Finalmente, excipientes como o sorbitol, manitol, pirofosfato de sódio ácido e polietilenoglicol são capazes de reduzir o tempo de residência intestinal por meio de um efeito osmótico laxativo, responsável por acelerar o trânsito intestinal (ADKIN et al., 1995; BASIT et al., 2001; CHEN et al., 2007).

### 3.4.2 *DISSOLUÇÃO*

Em 1897, Noyes e Whitney publicaram um trabalho pioneiro na área de dissolução, intitulado “a velocidade de solubilização de substâncias sólidas em suas próprias soluções”, concluindo que a velocidade de solubilização do ácido benzóico e do cloreto de chumbo seria proporcional ao gradiente de concentração das substâncias na camada de difusão e no restante da solução (NOYES; WHITNEY, 1897). Posteriormente, tal conceito foi aprimorado, com a inclusão de outras variáveis importantes no processo de dissolução, como a área superficial do soluto (BRUNER; TOLLOCZKO, 1900), a difusibilidade da substância pela camada de difusão e a espessura desta, bem como o volume do meio de dissolução (NERNST, 1904). Este conjunto de trabalhos ficou conhecido como o modelo da camada de difusão, sendo a teoria de dissolução mais utilizada e amplamente aceita, apesar da existência de diversos outros modelos (DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006).

Apesar de o conceito da camada de difusão ter sido cunhado no século XIX, seu uso foi extremamente limitado até 1950. Durante este período, acreditava-se que a disponibilidade *in vivo* de um fármaco era determinada apenas pela desintegração da forma farmacêutica (MORRISON; CAMPBELL, 1965). Apenas a partir da década de 1970, os testes de dissolução *in vitro* passaram a figurar nas monografias farmacopeicas dos medicamentos. Durante o período de 1970 a 2006, o número de monografias farmacopeicas que requeriam o teste de dissolução *in vitro* passaram de 6 para 619 (DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006).

Todos os fatores relacionados às propriedades físicas e físico-químicas dos fármacos anteriormente citados também afetam a velocidade de dissolução *in vitro* (ABDOU, 1989), assim como diversos fatores relacionados ao equipamento e meio de dissolução (DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006). Um importante trabalho acerca da dissolução *in vitro* dos medicamentos revisou a aplicabilidade dos diferentes aparatos de dissolução para avaliar diversas formas farmacêuticas (MARCOLONGO, 2003).

Diversas técnicas de comparação dos perfis de dissolução foram relatadas, entretanto, o modelo independente, cujo teste busca identificar diferenças de até 10% entre os perfis de dissolução comparados, figura atualmente em todos os guias regulatórios (SHAH et al., 1998).

No contexto da biofarmacotécnica, os testes de dissolução *in vitro* são desenvolvidos para tentar prever o comportamento *in vivo* da forma farmacêutica, ou simplesmente para detectar diferenças significativas no processo produtivo, que apesar de não necessariamente resultarem em impactos sobre a dissolução *in vivo*, podem afetar a qualidade do medicamento (DRESSMAN, 2000).

Apesar de o estudo de dissolução *in vitro* ser uma simplificação da complexa hidrodinâmica do trato gastrointestinal, trata-se da principal ferramenta utilizada para prever o comportamento *in vivo* de um medicamento, uma vez que diversas alterações no perfil de dissolução *in vitro* sinalizam problemas de biodisponibilidade (DRESSMAN, 2000; ABRAHAMSSON, 2000; MARCOLONGO, 2003; CHILUKURI; SUNKARA; YONG, 2007).

Diante destes fatos, atualmente, o perfil de dissolução *in vitro* vem sendo amplamente utilizado em substituição ao estudo de bioequivalência, quer pelo estabelecimento de correlações *in vitro in vivo*, ou pela avaliação de requerimentos de bioequivalência baseados no SCB.

### 3.5 CORRELAÇÃO *IN VITRO IN VIVO* (CIVIV)

Uma CIVIV é um modelo matemático que descreve a relação entre uma propriedade *in vitro* da forma farmacêutica, normalmente a dissolução *in vitro*, e uma resposta *in vivo*, como por exemplo, a concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) ou a fração absorvida ( $f_{abs}$ ) (MODI, 2007).

Entretanto, o estabelecimento de uma CIVIV requer que a dissolução *in vivo* seja o passo limitante do processo de absorção do fármaco, o que não acontece para alguns medicamentos de liberação imediata (UPPOOR, 2001). Ainda, o método de dissolução *in vitro* utilizado deve ser preditivo e não apenas discriminativo, ou seja, deve ser capaz de detectar alterações no processo produtivo que modifiquem significativamente a biodisponibilidade do fármaco (SHARGEL; WU-PONG; YU, 2005).

Existem basicamente três níveis de CIVIV (MODI, 2000), sendo que o nível "A" é o mais alto que pode ser obtido. Representa uma relação ponto a ponto entre a dissolução *in vitro* do fármaco, a partir da forma farmacêutica, e a

velocidade de entrada do mesmo no organismo *in vivo* (algumas vezes referido como dissolução *in vivo*). Neste nível de correlação, as curvas de dissolução *in vitro* e *in vivo* são diretamente sobreponíveis, ou podem ser sobrepostas utilizando-se uma constante (fator de escala). A descrição matemática de ambas é a mesma. Essa correlação é, geralmente, obtida por um procedimento que envolve duas etapas: deconvolução da curva de concentração plasmática *versus* tempo para obtenção da curva da fração de fármaco absorvida *versus* tempo (curva de velocidade de absorção), seguida da comparação entre a fração do fármaco absorvida e a dissolvida *in vitro*, para os mesmos tempos. A obtenção da curva de fração absorvida *versus* tempo pode ser efetuada pelo uso de técnicas de equilíbrio de massa modelo dependente, tais como o método de Wagner-Nelson, caso a curva de absorção se ajuste a um modelo de um compartimento, ou de Loo-Riegelman, se o ajuste é significativo para um modelo de dois compartimentos, ou pela deconvolução matemática independente de modelo (MODI et al., 2000; FDA, 1997; BRASIL, 2002).

A correlação de nível “B” utiliza os princípios da análise de momento estatístico. A média do tempo de dissolução *in vitro* é comparada ao tempo de residência médio (TRM) ou ao tempo de dissolução médio (TDM) *in vivo*. Da mesma forma que o nível “A”, o nível “B” utiliza todos os dados *in vitro* e *in vivo*, mas não é considerada uma correlação ponto a ponto, porque não reflete inteiramente a curva de nível plasmático, uma vez que uma série de diferentes curvas *in vivo* pode produzir valores similares de tempo de residência médio (TRM). Por esta razão, diferentemente da correlação de nível “A”, não se pode considerar somente a correlação de nível B para avaliar modificações da formulação, alteração do local de fabricação, alteração do fornecedor, dos excipientes, entre outros. Além disso, os dados *in vitro* de tal correlação não podem ser usados para obter os limites extremos do padrão do controle de qualidade (MODI et al., 2000; FDA, 1997; BRASIL, 2002).

Uma CIVIV de nível “C” relaciona um ponto de dissolução (t50%, t90%, etc) a um parâmetro farmacocinético tal como ASC,  $C_{max}$  ou  $T_{max}$ . Representa uma correlação de um único ponto e não reflete o formato completo da curva de concentração plasmática *versus* tempo, um fator crítico para definir o desempenho dos produtos de liberação modificada. Uma vez que este tipo de correlação não permite prever o real desempenho do produto *in vivo*, ela é útil

somente como orientação no desenvolvimento de formulações ou como um método de controle de qualidade da rotina de produção do medicamento. Devido às suas limitações, tem utilidade restrita em prever o desempenho do fármaco *in vivo* e está sujeita às mesmas restrições que a correlação de nível “B” (MODI et al., 2000; FDA, 1997; BRASIL, 2002).

Alguns guias regulatórios já prevêm a possibilidade de isenção de um estudo de bioequivalência quando se estabelece uma CIVIV nível “A”, principalmente nos casos de alterações pós-registro (FDA, 1997; BRASIL, 2002).

Historicamente, o estabelecimento de CIVIV alcança maiores taxas de sucesso para formulações de liberação modificada quando comparadas àquelas dos medicamentos de liberação imediata, uma vez que a dissolução *in vivo* sempre será o passo limitante da absorção de um medicamento de liberação retardada ou prolongada, o que nem sempre ocorre com medicamentos de liberação imediata. Diversos fatores podem explicar tal fato, como por exemplo, o perfil de dissolução *in vitro* de um medicamento de liberação imediata contém em média apenas 3 pontos sendo, portanto, muito difícil o estabelecimento de uma CIVIV nível “A”, ainda, muitas condições de dissolução *in vitro* possibilitam a obtenção de uma fração dissolvida maior que 85% em apenas 15 minutos, ao passo que o  $T_{max}$  da maioria dos medicamentos é de aproximadamente 1 hora, resultando em uma relação não linear (FARRELL; HAYES, 2007).

Entretanto, a classificação dos fármacos quanto a sua solubilidade ao longo das condições fisiológicas do trato gastrointestinal tem possibilitado a identificação de melhores candidatos à obtenção de CIVIV de nível “A”, ainda que formulados como medicamentos de liberação imediata. Como exemplo tem-se as CIVIV estabelecidas para formulações de liberação imediata contendo os fármacos montelucaste sódico (OKUMU; DIMASO; LOBENBERG, 2008) e carbamazepina (LAKE; OLLING; BARENDS, 1999).

Esta classificação dos fármacos quanto à solubilidade nos fluidos do trato gastrointestinal e permeabilidade intestinal são dois dos pilares do SCB, abordado a seguir.

### 3.6 SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA (SCB)

Apesar de a dissolução de um fármaco ser uma condição obrigatória para sua absorção e consequente eficácia clínica, dado os resultados dos trabalhos na área de CIVIV, os modelos mecanísticos capazes de predizerem a absorção oral de um fármaco a partir de seus dados de dissolução *in vitro* eram ainda limitados, em função da complexidade do trato gastrointestinal e da farmacocinética dos princípios ativos (AMIDON et al., 1995). Um dos modelos mais promissores pautou-se na teoria fundamental do transporte de massas para estimar a extensão de absorção, incorporando a permeabilidade da membrana intestinal e a solubilidade dos fármacos. Tal modelo foi aplicado a uma série de casos, com destaque para o caso 3, que representa uma situação na qual se tem uma absorção controlada pela velocidade de dissolução de um fármaco de baixa solubilidade (SINKO; LEESMAN; AMIDON, 1991). Apesar de este modelo estimar com precisão a extensão de absorção de um fármaco enquadrado no caso 3, ele é muito restritivo para ser aplicado às suspensões de fármacos de baixa solubilidade, uma vez que não considera a resistência à dissolução no processo de absorção, e, portanto tal qual o trabalho de Goodacre e Murray (1981), não considerou as mudanças na área superficial das partículas ao longo do intestino (OH; CURL; AMIDON, 1993). Estes dois trabalhos demonstraram que a solubilidade do fármaco, a permeabilidade da membrana intestinal e a resistência da dissolução são os fatores chave no processo de absorção de fármacos, e acabaram por originar os três números adimensionais do SCB (AMIDON et al., 1995).

### 3.6.1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA DO SCB

Inicialmente assume-se que o intestino é um tubo cilíndrico no qual a absorção ocorre, as partículas do fármaco são esféricas e dotadas do mesmo tamanho, não há metabolismo pré-sistêmico, a solubilidade do fármaco é independente do tamanho de partícula e do gradiente de pH intestinal, nenhuma agregação ocorre, o plasma encontra-se sob condições *sink* e nenhum componente da formulação é capaz de afetar a permeabilidade da membrana ou o trânsito intestinal (OH; CURL; AMIDON, 1993; AMIDON et al., 1995). Frente a tais

premissas, o balanço de massas geral de um processo de absorção pode ser descrito como:

$$-\frac{dM}{dt} = Q^*(C_0 - C_s) = \iint_s dA^* J_m .$$

Onde, M é a massa de fármaco, Q é o fluxo volumétrico, C<sub>0</sub> é a concentração de entrada do fármaco, C<sub>s</sub> é a concentração de saída do fármaco, J<sub>m</sub> é o fluxo de fármaco através da membrana intestinal em qualquer posição ou tempo e A é a área da superfície absorptiva.

O desenvolvimento teórico inicial foi elaborado assumindo-se um processo de absorção passiva, porém, processos mais complexos de absorção, como aqueles mediados por transportadores de membrana, podem ser analisados por meio do uso da permeabilidade de membrana média (AMIDON; SINKO; FLEISHER, 1988).

Assim, a massa de fármaco transportada através da superfície absorptiva do intestino por unidade de tempo é expressa como:

$$-\frac{dM}{dt} = A^* J_m .$$

Sendo que a expressão geral do fluxo de um fármaco através da membrana intestinal é a própria aplicação da primeira Lei de Fick:

$$J_m = P_m^* C_m .$$

Onde P<sub>m</sub> é a permeabilidade da membrana intestinal e C<sub>m</sub> é a concentração do fármaco na superfície da membrana intestinal (AMIDON; SINKO; FLEISHER, 1988).

A relação entre a dissolução *in vivo* e a C<sub>m</sub> é complexa em função da própria complexidade hidrodinâmica do trato gastrintestinal. Diversas abordagens foram utilizadas para modelar esta relação, destacando-se os modelos de fluxo laminar, tanque agitado e agitação radial completa (DRESSMAN; FLEISHER, 1986; SINKO; LEESMAN; AMIDON, 1991; OH; CURL; AMIDON, 1993; AMIDON et al., 1995). Em todos os modelos, a P<sub>m</sub> foi definida como uma permeabilidade efetiva (P<sub>eff</sub>), incluindo uma resistência aquosa desconhecida

fornecida, principalmente, pela camada de difusão aquosa imediatamente adjacente à membrana intestinal (AMIDON et al., 1995; VALIZADEH; TAJERZADEH; ZAKERI-MILANI, 2008), definida como:

$$P_{eff} = \frac{P_a * P_m}{P_a + P_m}.$$

Onde,  $P_a$  é a permeabilidade aparente para o transporte de massas até a membrana, também denominada permeabilidade aquosa ou luminal e depende, apenas, de parâmetros hidrodinâmicos (JOHNSON; AMIDON, 1988; KOU; FLEISHER; AMIDON, 1990; AMIDON et al., 1995).

O cálculo da  $P_a$  por meio de um modelo de fluxo laminar acaba por fornecer uma estimativa bastante conservadora, uma vez que se trata de condição desprovida de turbulência na qual a resistência aquosa ou luminal é máxima (ELLIOTT; AMIDON; LIGHTFOOT, 1980; JOHNSON; AMIDON, 1988; KOU; FLEISHER; AMIDON, 1990). Assim, assumindo-se um comprimento intestinal de 200 cm e um fluxo de 0,5 mL/min tem-se uma  $P_a$  de aproximadamente  $2 \times 10^{-5}$  cm/s em um fluido aquoso (AMIDON et al., 1995). Entretanto, devido à turbulência gerada pelas contrações e curvaturas da parede intestinal, espera-se valores reais de  $P_a$  mais elevados, principalmente para os fármacos de baixa lipofilicidade, cujo passo limitante do processo de absorção é a própria permeabilidade através da membrana intestinal, e não a resistência aquosa da camada de difusão (FAGERHOLM; LENNERNAS, 1995). Por outro lado, alguns autores reportaram que a  $P_a$  seria o passo limitante da absorção de fármacos lipofílicos dotados de elevada  $P_{eff}$ , uma vez que estudos em ratos anestesiados demonstraram que um aumento no fluxo de perfusão acaba por reduzir a espessura da camada de difusão (de 708 para 202  $\mu$ m) e aumentar a  $P_{eff}$  de solutos absorvidos rapidamente (KOMIYA et al., 1980; LEVITT et al., 1987). Todavia, estes dados não foram corroborados por dois estudos de perfusão intestinal em humanos, que demonstraram que a camada de difusão é mínima (apenas 83 e 40  $\mu$ m) e não limita a  $P_{eff}$ , uma vez que alterações do fluxo de perfusão não afetaram a fração permeada de fármacos que são rapidamente absorvidos (CHIOU, 1994; FAGERHOLM; LENNERNAS, 1995). Esta discrepância entre os resultados provenientes de estudos com animais anestesiados e humanos deve-se, provavelmente, a uma agitação mais eficiente do conteúdo luminal quando no

estágio de consciência ativa (não anestesiado), resultando em uma menor espessura da camada de difusão (ANDERSON et al., 1988; LEVITT et al., 1990).

Ainda, dado que o coeficiente de difusibilidade (D) é a única variável relacionada ao fármaco utilizada no cálculo da  $P_a$ , sendo que todas as outras variáveis são relacionadas ao meio de difusão (ELLIOTT; AMIDON; LIGHTFOOT, 1980), seria esperado que se de fato a resistência aquosa fosse o passo limitante da  $P_{eff}$ , os fármacos dotados de mesma difusibilidade em um determinado meio apresentariam iguais valores de  $P_{eff}$ . Entretanto, apesar de os valores dos coeficientes de difusão da glicose ( $0,8 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ ) e antipirina ( $0,9 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ ) serem semelhantes, a  $P_{eff}$  do monossacarídeo foi o dobro ( $9,6 \text{ versus } 4,8 \times 10^{-4} \text{ cm/s}$ ) (FAGERHOLM; LENNERNAS, 1995). Tais dados ainda demonstram que a  $P_a$  definitivamente não é o passo limitante de substâncias rapidamente absorvidas, cuja  $P_{eff} > 2 \times 10^{-4} \text{ cm/s}$ . Ademais, os autores encontraram alta correlação entre os valores de  $P_{eff}$  da glicose e da antipirina, sugerindo que a membrana apical da mucosa intestinal é a principal barreira de difusão para fármacos absorvidos ativa (glicose) ou passivamente (antipirina) (FAGERHOLM; LENNERNAS, 1995).

Dessa forma, tem-se que, independentemente da velocidade e do mecanismo de absorção do fármaco, a  $P_{eff}$  é limitada pela  $P_m$ , ou seja:

$$P_{eff} \cong P_m$$

Com isso, tem-se que o intestino pode ser tratado como um tubo com agitação radial homogênea e camada de difusão insignificante. Assim,  $C_m$  seria a própria concentração luminal da substância, sendo que a solubilidade do fármaco determinaria o maior valor de  $C_m$  e, conseqüentemente, o maior fluxo de determinada substância através da membrana intestinal (AMIDON et al., 1995). Assim, tem-se que a fração absorvida de fármacos altamente solúveis e administrados como soluções aquosas ou comprimidos com dissolução rápida seria limitada unicamente pela  $P_m$ , conforme demonstração de que valores de  $P_m$  acima de  $2 \times 10^{-4} \text{ cm/s}$  resultariam em  $f_{abs}$  maiores que 85% (LENNERNAS et al., 1993; LENNERNAS; AHRESTEDT; UNGELL, 1994; AMIDON et al., 1995; FAGERHOLM et al., 1995).

Baseando-se nas equações anteriormente descritas, verifica-se que se dois medicamentos contendo o mesmo fármaco apresentam o mesmo

perfil de dissolução *in vivo* sob todas as condições do lúmen, eles consequentemente apresentarão a mesma velocidade e extensão de absorção (AMIDON et al., 1995).

Entretanto, o desenvolvimento de um modelo quantitativo e preditivo da velocidade e extensão de absorção requer maior detalhamento dos processos de dissolução e absorção no intestino, ou seja, necessita-se de um modelo microscópico, que seria extremamente complexo (AMIDON et al., 1995). Porém, o simples modelo macroscópico cujas premissas foram inicialmente definidas gera três importantes parâmetros adimensionais: número de dose ( $D_0$ ), número de dissolução ( $D_n$ ) e número de absorção ( $A_n$ ) (OH; CURL; AMIDON, 1993) descritos a seguir:

$$D_0 = \frac{M_0/V_0}{C_s},$$

onde,  $M_0$  é dose,  $V_0$  é o volume utilizado para a administração da dose e  $C_s$  é a solubilidade do fármaco.

$$D_n = \left( \frac{3D * C_s}{\rho * r^2} \right) * t_{res},$$

$$t_{res} = \frac{\pi * R^2 * L}{Q},$$

onde,  $D$  é a difusão do fármaco através da camada de difusão do processo de dissolução,  $r$  é o raio da partícula,  $\rho$  é a densidade do meio,  $R$  é o raio do intestino,  $L$  é o comprimento do intestino e  $Q$  é o fluxo de perfusão.

$$A_n = \frac{P_{eff}}{R} * t_{res}.$$

Essa abordagem, apesar de simplificada, possibilita o estabelecimento dos três parâmetros fundamentais que controlam a dissolução e absorção de um fármaco. No que diz respeito à absorção, tem-se que a resolução de uma série de equações diferenciais resulta na seguinte expressão matemática para medicamentos sólidos cuja dissolução não é o passo limitante da absorção:

$$f_{abs} = \frac{2A_n}{D_0}.$$

Por sua vez, a aplicação da equação acima para soluções resulta em uma dependência única do  $A_n$ :

$$f_{abs} = 1 - e^{-2An}.$$

A partir deste conjunto de equações é possível o estabelecimento de várias conclusões importantes: a) fármacos dotados de mesma solubilidade podem apresentar diferentes  $f_{abs}$  em função da dose administrada; b) uma redução no tamanho das partículas não causa alteração no  $Do$ , mas sim no  $Dn$ , assim, tal abordagem somente afeta a  $f_{abs}$  de medicamentos cujo passo limitante seja a dissolução; c) formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata em que o fármaco se dissolve rapidamente comportar-se-ão *in vivo* como soluções aquosas e apresentarão  $f_{abs}$  limitada apenas pelo  $An$ , ou seja, pela  $P_m$ ; d) fármacos dotados de igual  $P_{eff}$  apresentarão  $f_{abs}$  limitada por  $Do$  e, e) assumindo que a dissolução e a dose não limitam o processo de absorção, a  $f_{abs}$  máxima de um composto com  $An$  igual a 1 será de 86%, desta forma, um fármaco apresentará uma absorção completa quando  $An > 1$  (OH; CURL; AMIDON, 1993; AMIDON et al., 1995).

Finalmente, uma análise simplificada dos parâmetros adimensionais anteriormente descritos permite a indentificação das variáveis solubilidade e permeabilidade como parâmetros chave no processo de absorção de um fármaco (AMIDON et al., 1995). Consequentemente, os fármacos podem ser divididos em quatro classes:

- a) classe 1 → alta solubilidade e alta permeabilidade;
- b) classe 2 → baixa solubilidade e alta permeabilidade;
- c) classe 3 → alta solubilidade e baixa permeabilidade;
- d) classe 4 → baixa solubilidade e baixa permeabilidade.

### 3.6.2 CLASSE 1 DO SCB

Os fármacos pertencentes à classe 1 do SCB são bem absorvidos através do trato gastrintestinal, sendo que o passo limitante da absorção é o tempo de esvaziamento gástrico, no caso de medicamentos com rápida dissolução. Dado que a dissolução não é o passo limitante da absorção não se espera a obtenção de uma CIVIV. Todavia a apresentação de uma rápida dissolução *in vitro* demonstra que de fato a variável farmacotécnica não será relevante para o processo de absorção, sendo esperado que a forma farmacêutica sólida de

liberação imediata comporte-se *in vivo* tal qual uma solução, cuja  $f_{abs}$  seria determinada unicamente pela  $P_m$  do fármaco. Experimentalmente, dois trabalhos diferentes avaliaram o efeito de alterações farmacotécnicas clássicas, alterações de excipientes ou de tamanho de lote, sobre a dissolução *in vitro* e a biodisponibilidade de medicamentos contendo metoprolol ou propranolol. Os resultados demonstraram que os medicamentos apresentaram rápida dissolução *in vitro*, independentemente da alteração efetuada, com consequente manutenção da bioequivalência entre os diferentes lotes (REKHI et al., 1997; EDDINGTON et al., 2000).

Teoricamente, o critério de dissolução *in vitro* seria de  $Q > 85\%$  em até 15 minutos, uma vez que a meia vida de esvaziamento gástrico após a ingestão de 200 mL, que é o volume padrão de administração de medicamentos em um estudo de bioequivalência, foi de aproximadamente 12 minutos (OBERLE et al., 1990; AMIDON et al., 1995).

Esse critério teórico é bastante conservador, pois objetiva garantir que antes mesmo de transcorrida uma meia vida de esvaziamento gástrico o medicamento já se encontre quase totalmente dissolvido. Porém, dado que 12 minutos representa apenas uma meia vida de esvaziamento gástrico, tem-se que apenas 50% do conteúdo estomacal seriam lançados no intestino. Assim, mesmo que 100% do fármaco estivessem solubilizados, apenas metade da fração dissolvida seria transportada até o lúmen intestinal. Desta forma, para que a  $f_{abs}$  seja maior que 85% da dose administrada, há que se esperar minimamente o decorrer de 3 meias vidas de esvaziamento gástrico (aproximadamente 87,5% do processo), ou seja, aproximadamente 36 minutos. Assim, um critério de dissolução de  $Q > 85\%$  em até 30 minutos seria mais adequado. Ademais, há que se considerar também que a administração de um medicamento a um paciente em jejum pode encontrar o trato gastrintestinal em qualquer uma das três fases do CMM (OBERLE et al., 1990), o que implicaria, no caso de a administração coincidir com a fase 3 do ciclo, em esvaziamento praticamente imediato. Ou seja, a forma farmacêutica praticamente intacta seria lançada no intestino proximal. Em função disto há que se garantir também a rápida dissolução ( $Q > 85\%$  em até 30 minutos) do fármaco a partir do medicamento sob as condições intestinais, objetivando excluir a possibilidade de a  $f_{abs}$  ser limitada pelo  $D_n$ .

Como se espera que a absorção de um fármaco da classe 1 do SCB a partir de um medicamento com rápida dissolução dependa unicamente de  $A_n$ , ou mais precisamente de  $P_m$ , há que se considerar a possibilidade deste parâmetro oscilar ao longo do trato gastrointestinal, pois a  $P_m$  é dependente do tempo e da posição (AMIDON et al., 1995). Dois estudos de perfusão *in situ* em diferentes segmentos intestinais de ratos avaliaram se a  $P_{eff}$  dos fármacos metoprolol, propranolol, sotalol e verapamil, todos pertencentes à classe 1 do SCB, seria ou não dependente da posição ao longo do trato gastrointestinal (CAO et al., 2005; DAHAN et al., 2010). Tanto o propranolol quanto o verapamil apresentaram alta permeabilidade tanto no jejuno quanto no íleo, apesar de ambos os fármacos serem substratos da glicoproteína-P (SPOELSTRA et al., 1994; YANG; KIM; LEE, 2000), cuja expressão foi maior na região ileal, demonstrando, portanto, que a difusão passiva é processo determinante da absorção destes fármacos (CAO et al., 2005). Por outro lado, os valores de  $P_{eff}$  do metoprolol e sotalol foram maiores na região ileal em comparação à jejunal. Entretanto, tal resultado deveu-se à alteração no pH intestinal e não propriamente às diferentes regiões absorptivas (DAHAN et al., 2010). Um estudo em humanos demonstrou que 60% do metoprolol é absorvido através do intestino proximal (JOBIN et al., 1985) e portanto, a sua  $P_{eff}$  jejunal seria fisiologicamente mais relevante para o processo de absorção. A  $P_{eff}$  do sotalol somente excede àquela do metoprolol quando sob condições de pH 7,5, encontradas no íleo e, portanto, a  $P_{eff}$  ileal seria fisiologicamente relevante para a absorção do sotalol (DAHAN et al., 2010). Este resultado encontra-se em linha com os próprios perfis farmacocinéticos destes dois medicamentos, uma vez que os valores de  $T_{max}$  do metoprolol e sotalol são, respectivamente, ao redor de 1 e 4 horas (SANDBERG et al., 1988; POIRIER et al., 1990). Em suma, a dependência do pH intestinal apresentada pelo sotalol e metoprolol revela que a absorção destes depende da sua fração não-ionizada, ou seja o mecanismo de absorção predominante é a difusão passiva, ainda que tal processo não seja diretamente dependente das características da superfície absorptiva (DAHAN et al., 2010).

### 3.6.3 CLASSE 2 DO SCB

Os fármacos pertencentes à classe 2 do SCB geralmente apresentam alto  $A_n$  e baixo  $D_n$ , normalmente menores que 1, e, conseqüentemente, a dissolução é geralmente o passo limitante do processo de absorção (AMIDON et al., 1995). Como exemplo, tem-se os fármacos digoxina e griseofulvina que apresentam solubilidade mínima de aproximadamente 0,02 mg/mL sob a faixa de pH fisiológico a 37°C e  $D_n$  de aproximadamente 0,5. Entretanto, em função da diferença entre a dose terapêutica de ambos os fármacos (0,5 mg para a digoxina e 500 mg para a griseofulvina) tem-se que o  $D_o$  da griseofulvina ( $D_o = 133$ ) é muito maior que aquele da digoxina ( $D_o = 0,08$ ). Uma análise da inter-relação dos números adimensionais revela que a absorção da digoxina é limitada pela dissolução ( $D_n$ ), entretanto, a griseofulvina, apesar do baixo valor de  $D_n$ , é um dos exemplos de biodisponibilidade limitada pela solubilidade ( $D_o$ ) (LOBENBERG; AMIDON, 2000; YU, 1999). Conseqüentemente a biodisponibilidade da digoxina foi aumentada em função da redução do tamanho das partículas do fármaco (JOUNELA, PENTIKAINEN; SOTHMANN, 1975), em função de um aumento no  $D_n$  (LOBENBERG; AMIDON, 2000). Como a micronização do fármaco não afeta o  $D_o$ , não se espera que tal processo físico afete a  $f_{abs}$  da griseofulvina. Ainda, como não é possível reduzir a dose terapêutica de um fármaco sem a condução de novos estudos clínicos de eficácia, a  $D_o$  da griseofulvina somente poderia ser modulada por um aumento da solubilidade do fármaco (LOBENBERG; AMIDON, 2000; YU, 1999). Como exemplo tem-se que a adição de 2% de laurilsulfato de sódio ao meio de dissolução acaba por reduzir o  $D_o$  da griseofulvina para 0,9 e aumentar o  $D_n$  para 7,42, com conseqüente aumento da  $f_{abs}$  (LOBENBERG; AMIDON, 2000).

Dado que a dissolução é o passo limitante da absorção para a maioria dos fármacos da classe 2, espera-se a obtenção de uma CIVIV, desde que as condições experimentais *in vitro* sejam capazes de reproduzir a complexidade do trato gastrointestinal (AMIDON et al., 1995). Como exemplo tem-se que diversos autores estabeleceram adequadas correlações *in vitro in vivo* para fármacos dotados de baixa solubilidade, apenas por meio da utilização de meios de dissolução biorrelevantes (DRESSMAN; REPPAS, 2000; DRESSMAN, 2000; SUNESEN et al., 2005; WEI; LOBENBERGER, 2006; LUE et al., 2008; OKUMU; DIMASO; LOBENBERG, 2009), que simulam o conteúdo intestinal ou estomacal, sob estado de jejum ou pós-prandial.

Entretanto, o estabelecimento de CIVIV para medicamentos contendo fármacos da classe 2 do SCB não é factível quando os componentes da formulação aumentam de tal forma o  $D_o$  e o  $D_n$  do fármaco, de modo que o passo limitante do processo de absorção passa a ser o tempo de esvaziamento gástrico, tal qual um fármaco da classe 1 do SCB, ou quando a absorção é limitada pela solubilidade. Nesta última situação, a concentração do fármaco no trato gastrointestinal será próxima à solubilidade de saturação e alterações na velocidade de dissolução não afetariam a biodisponibilidade do fármaco. Ainda, os testes de dissolução *in vitro* são conduzidos sob condições *sink*, com concentrações bem abaixo da solubilidade de saturação, o que impossibilitaria sua correlação com dados *in vivo* (LENNERNAS; ABRAHAMSSON, 2005). Especula-se, também que os fármacos altamente solúveis apenas no estômago (bases fracas) ou no intestino (ácidos fracos) não apresentariam um processo de absorção limitado pela dissolução (YU et al., 2002; YAZDANIAN et al., 2004).

#### 3.6.4 CLASSE 3 DO SCB

Para os fármacos da classe 3 do SCB, a  $P_m$  é o passo limitante da absorção, no caso de medicamentos com rápida dissolução (elevado  $D_n$ ). Considerando que se trata de um fármaco com alto  $D_o$ , o tempo de esvaziamento gástrico acaba atuando como função de entrada do fármaco no intestino. Desta forma não se espera a obtenção de uma CIVIV. Todavia a apresentação de uma rápida dissolução *in vitro* demonstra que de fato a variável farmacotécnica não será relevante para o processo de absorção, sendo esperado que a forma farmacêutica sólida de liberação imediata comporte-se *in vivo* tal qual uma solução, cuja  $f_{abs}$  seria determinada unicamente pela  $P_m$  do fármaco (AMIDON et al., 1995; YU et al., 2002).

Entretanto, diferentemente de um fármaco da classe 1, para o qual há um predomínio da difusão passiva no mecanismo de absorção (CAO et al., 2005; DAHAN et al., 2010), um estudo de perfusão *in situ* em diferentes segmentos intestinais de ratos demonstrou que a  $P_{eff}$  dos fármacos cimetidina e famotidina, pertencentes à classe 3 do SCB, foi dependente da posição ao longo do trato gastrointestinal, sendo significativamente maior no jejuno em comparação

ao íleo. Ainda, a co-administração de verapamil, um clássico inibidor da glicoproteína-P, aumentou a  $P_{eff}$  de ambos os fármacos no íleo, igualando àquela apresentada no jejuno. Destaca-se que os níveis de glicoproteína-P no íleo foram maiores que aqueles do jejuno. Tais resultados demonstram claramente que a absorção dos fármacos da classe 3 do SCB é significativamente afetada por transportadores de membrana, sendo, portanto, sítio-dependente (DAHAN; AMIDON, 2008).

Em função de a  $P_m$  ser significativamente afetada pela posição ao longo do trato gastrointestinal tem-se que a absorção dos fármacos da classe 3 do SCB é extensamente afetada pela alteração do trânsito intestinal. Um estudo comparou a velocidade e extensão de absorção da ranitidina e do metoprolol administrados oralmente sob a forma de solução aquosa contendo sacarose ou sorbitol, um conhecido agente osmótico capaz de reduzir o tempo de residência intestinal. A redução da absorção da ranitidina (redução de aproximadamente 50% no  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$ ) foi significativamente maior que aquela apresentada pelo metoprolol - redução de 23% no  $C_{max}$  e 7% na  $ASC_{0-t}$  (CHEN et al., 2007).

Dessa forma, tem-se que a absorção dos fármacos da classe 3 do SCB é altamente variável, porém, se a dissolução é muito rápida ( $Q>85\%$  em até 15 minutos) a variabilidade será decorrente de variáveis fisiológicas ou da própria  $P_m$ , e não de fatores relacionados à forma farmacêutica (AMIDON et al., 1995).

A definição do critério de dissolução necessário para que os medicamentos contendo fármacos pertencentes à classe 3 do SCB apresentem um processo de absorção dependente unicamente da  $P_m$  ainda não encontrou consenso entre os pesquisadores. Alguns autores sugerem a necessidade de se estabelecer critérios mais restritivos, como  $Q>85\%$  em até 15 minutos (YU et al., 2001; YU et al., 2002; POLLI et al., 2004; POLLI, 2008; POLLI et al., 2008), sendo que outros autores recomendam o relaxamento deste critério (BLUME; SCHUG, 1999; CHENG et al., 2004; HOMSEK et al., 2010; TSUME; AMIDON, 2010).

### 3.6.5 CLASSE 4 DO SCB

Os fármacos pertencentes à classe 4 do SCB apresentam problemas significativos para a administração por via oral, uma vez que a

absorção seria dependente tanto de An como de Dn ou Do (AMIDON et al., 1995). No que diz respeito ao estabelecimento de CIVIV, espera-se no máximo a obtenção de correlações limitadas, visto que o processo de absorção de tais fármacos é governado por múltiplas variáveis, incluindo-se a própria dissolução (AMIDON et al., 1995).

Apesar da definição das características das 4 classes do SCB, bem como das respectivas etapas limitantes do processo de absorção de fármacos administrados pela via oral sob a forma de medicamentos de liberação imediata, é evidente que o uso deste sistema requer a definição de valores de corte para a classificação dos fármacos quanto à solubilidade e permeabilidade. Trata-se, na verdade, de uma abordagem baseada em uma avaliação de risco, uma vez que o uso do SCB pelas agências reguladoras de medicamentos objetiva a isenção de um estudo de bioequivalência *in vivo*, termo este denominado bioisenção (FDA, 2000). Assim, a definição dos critérios de classificação da solubilidade e permeabilidade de um fármaco foi também elaborada no âmbito regulatório, destacando-se os guias da FDA, EMA e OMS (FDA, 2000; OMS, 2006; GUPTA et al., 2006; EMA 2010).

### 3.6.6 CRITÉRIOS REGULATÓRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS QUANTO À SOLUBILIDADE

Atualmente, a definição regulatória de alta solubilidade segue duas correntes básicas, uma da FDA e outra da EMA e OMS. Basicamente tem-se duas diferenças, sendo a primeira na definição da faixa de pH fisiológico relevante para a bioisenção e a segunda na definição da dose a ser utilizada no cálculo de Do (FDA, 2000; OMS, 2006; EMA, 2010).

A FDA classifica um fármaco como dotado de alta solubilidade quando a maior dose de uma unidade farmacotécnica solubiliza-se em até 250 mL de meios aquosos sob a faixa de pH de 1 a 7,5 a  $37\pm 1^{\circ}\text{C}$  (FDA, 2000).

Por outro lado, a OMS e a EMA definem que um fármaco apresentará alta solubilidade quando a sua maior dose única estabelecida em bula (pondendo incluir administrações únicas de mais que uma unidade

farmacotécnica) solubilizar-se em até 250 mL de meios aquosos sob a faixa de pH de 1,2 a 6,8 a  $37\pm 1^{\circ}\text{C}$  (OMS, 2006; EMA, 2010).

O volume de 250 mL advém dos protocolos clássicos de bioequivalência que prevêm a administração dos medicamentos juntamente com um copo de água (FDA, 2000).

Todas as agências recomendam a utilização de métodos de solubilidade em equilíbrio, como por exemplo, o método de agitação orbital (do inglês *shake-flask*) (FDA, 2000; OMS, 2006; EMA, 2010).

No que diz respeito às diferentes definições de dose, verifica-se que a abordagem da EMA e da OMS é mais conservadora, porém, oferece menor risco ao paciente. Entretanto, independentemente da abordagem utilizada, torna-se claro que nenhuma autoridade regulatória local deve importar classificações originárias em outros países, uma vez que as doses terapêuticas podem ser diferentes. Como exemplo, tem-se que o aciclovir foi classificado como sendo um fármaco de alta solubilidade pela OMS, ao considerar uma solubilidade de 2,5 mg/mL (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011) e dose de 200 mg (OMS, 2006). Entretanto, no Brasil, a dose máxima é de 800 mg e, portanto, o aciclovir apresentaria baixa solubilidade segundo o SCB (ZOVIRAX, 2012).

Com relação à faixa de pH relevante para a bioisenção há que se considerar que, sob condições de jejum, o pH do duodeno-jejuno e íleo oscilam entre 4,4-6,8 e 6,5-7,4 (OBERLE; AMIDON, 1987), respectivamente, e o tempo de trânsito intestinal até o íleo é de aproximadamente 85 minutos (YU et al., 2002). Assim, um fármaco que se dissolva rapidamente ( $Q>85\%$  em até 30 minutos) a partir da sua forma farmacêutica apresentaria todo seu conteúdo dissolvido antes da chegada ao íleo e, portanto, sob condições de pH ao redor de 6,8. Desta forma, a solubilidade de um fármaco sob pH 7,5 não seria relevante para o processo de absorção, a menos que se trate de medicamentos de liberação colônica. Atualmente, tal conclusão encontra consenso entre os diferentes grupos de pesquisa na área de biofarmácia (YU et al., 2002; POLLI et al., 2004; POLLI et al., 2008).

Recentemente, a ANVISA incorporou em seu arcabouço legal a definição de solubilidade estabelecida pela EMA e OMS (BRASIL, 2011a).

### 3.6.7 CRITÉRIOS REGULATÓRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS QUANTO À PERMEABILIDADE

A FDA classifica um fármaco como dotado de alta permeabilidade quando a  $f_{abs}$  em humanos é maior ou igual a 90% da dose administrada (FDA, 2000). Trata-se de um critério bastante conservador, sendo consenso na área científica a redução do mesmo (POLLI et al., 2004). Assim, a OMS e a EMA definem que um fármaco apresentará alta permeabilidade quando a  $f_{abs}$  for maior ou igual a 85% (OMS, 2006; EMA, 2010). Recentemente, a ANVISA incorporou em seu arcabouço legal esta última definição de permeabilidade (BRASIL, 2011a).

Apesar da divergência entre o limite de classificação utilizado pelas agências, os métodos indicados para avaliação da permeabilidade de uma substância são os mesmos e são descritos a seguir.

#### 3.6.7.1 *Estudos farmacocinéticos em humanos*

Os estudos farmacocinéticos em humanos são indicados como padrão ouro na classificação da permeabilidade dos fármacos. Um fármaco que apresente biodisponibilidade absoluta de no mínimo 85% será classificado como altamente permeável e nenhum dado adicional será requerido (FDA, 2000). Estudos de balanço de massas em humanos, que se utilizam de fármaco radiomarcado ou não, podem ser utilizados na avaliação da extensão de absorção de um princípio ativo. Entretanto, no caso de uso de dados de recuperação urinária da radioatividade total, há que se garantir que o fármaco inalterado não sofreu degradação ou biotransformação no trato gastrointestinal, antes de atravessar a membrana dos enterócitos (FDA, 2000; EMA, 2010). Assim, há que se avaliar a estabilidade do fármaco sob as condições do trato gastrointestinal (FDA, 2000; EMA, 2010), bem como se a fração recuperada na urina contém somente o fármaco inalterado ou metabólitos originados por meio de reações de fase I (oxidativas) ou fase II (conjugativas), uma vez que ambas as reações somente ocorrem após a absorção do fármaco (EMA, 2010).

#### 3.6.7.2 *Perfusão in vivo em segmentos intestinal de humanos*

A determinação da  $P_{\text{eff}}$  em humanos é feita por meio da utilização de um tubo do tipo LOC-I-GUT® que é posicionado na região proximal do jejuno. Após o posicionamento, dois balões de ar são inflados, isolando um segmento jejunal de aproximadamente 10 cm. Um dos canais do tubo LOC-I-GUT® é utilizado para a perfusão do fármaco sob estudo e outro para a drenagem do fluido intestinal. Geralmente, utiliza-se o polietilenoglicol (PEG) 4000 como um marcador não permeável, para verificar se a mucosa intestinal sofreu algum trauma durante o procedimento (KNUTSON; ODLIND; HÄLLGREN, 1989; LENNERNAS et al., 1992).

Os dados de  $P_{\text{eff}}$  obtidos por essa técnica para fármacos de alta solubilidade apresentaram boa correlação com a extensão de absorção dos fármacos determinada por meio de estudos farmacocinéticos (AMIDON et al., 1995; LOBENBERG; AMIDON, 2000). Entretanto, a técnica LOC-I-GUT® apresenta alta variabilidade, sendo que o intervalo do coeficiente de variação obtido oscilou entre 29% (para a antipirina) e 130% (para o atenolol), e o coeficiente de variação do metoprolol, o padrão de classificação, foi de 60% (FAGERHOLM; JOHANSSON; LENNERNAS, 1996).

### 3.6.7.3 *Perfusão in situ em segmentos intestinais de animais*

Os estudos de perfusão *in situ* são conduzidos em animais anestesiados que passam por um processo cirúrgico, com o objetivo de isolar um segmento jejunal e ileal de 10 cm cada. Os fármacos sob estudo são, então, perfundidos por meio de uma cânula inserida na porção proximal de cada segmento isolado, e o fluido intestinal é coletado por uma cânula posicionada na porção distal (BALIMANE; CHONG; MORRISON, 2000; CAO et al., 2005).

Considerando que o estudo de perfusão *in situ* mensura o desaparecimento de fármaco do lúmen do segmento intestinal isolado há que se demonstrar que o fármaco estudado não sofre degradação ou biotransformação no fluido intestinal (FDA, 2000).

A FDA considera que os dados de permeabilidade oriundos de estudos de perfusão *in situ* ou *in vitro* em tecidos animais seriam evidências secundárias e, apenas complementariam os resultados provenientes dos estudos em seres humanos, principalmente no caso de fármaco cujo mecanismo de

absorção predominante não é a difusão passiva. Isto se deveria a uma provável diferença na expressão de transportadores de efluxo entre os diferentes modelos, o que poderia resultar em erros de classificação (FAGERHOLM; JOHANSSON; LENNERNAS, 1996; LENNERNAS, 1998; FDA, 2000). Entretanto, um estudo que avaliou um conjunto de 17 substâncias com diferentes mecanismos de absorção encontrou uma alta correlação entre os resultados de  $P_{\text{eff}}$  oriundos de humanos e ratos, apesar de os valores diferirem em até 10 vezes, sugerindo a necessidade de uso de um fator de escala interespécie, com demonstração de similaridade no padrão de expressão gênica de diversos transportadores de influxo e efluxo no intestino proximal de ratos e humanos (CAO et al., 2006). Ademais, Kim e colaboradores classificaram corretamente os 20 fármacos elencados como padrão de classificação pela FDA (FDA, 2000) por meio da utilização de dados de  $P_{\text{eff}}$  gerados em um estudo de perfusão *in situ* em ratos (KIM et al., 2006), demonstrando, portanto, a adequabilidade do método tal qual requerido pela autoridade reguladora (FDA, 2000).

A classificação da permeabilidade de uma substância depende da comparação com o resultado apresentado pelos padrões analisados sob a mesma condição experimental (FDA, 2000).

#### 3.6.7.4 *Estudos de permeabilidade in vitro em tecido intestinal animal*

A perfusão *in vitro* pode ser realizada por meio da utilização de “sacos” intestinais invertidos ou tecido não invertido montado em câmaras de difusão (BALIMANE; CHONG; MORRISON, 2000).

A técnica do “saco” intestinal invertido foi desenvolvida em 1954 para o estudo da absorção de nutrientes. Basicamente, tem-se um processo de diálise invertido, no qual o fármaco em solução atravessa a camada apical da membrana e se concentra no interior do “saco” (WILSON; WISEMAN, 1954). Como em qualquer teste de perfusão intestinal, faz-se necessário o uso de um marcador de permeabilidade zero, por exemplo, PEG 4000, para avaliar a integridade da membrana externa do “saco” (FDA, 2000).

A avaliação da  $P_{\text{eff}}$  também pode ser obtida por meio da montagem do tecido intestinal não invertido em uma câmara de difusão, que é

formada por um compartimento doador e outro receptor, separados pela membrana intestinal, sendo que a  $P_{eff}$  é medida por meio da análise do aparecimento do fármaco no compartimento receptor. Esta técnica foi inicialmente desenvolvida em 1951, quando se utilizou a pele de sapo para avaliar a permeabilidade do sódio (USSING; ZERAHN, 1951). A primeira câmara de difusão utilizada foi a câmara de Ussing, batizada em homenagem ao seu criador.

#### 3.6.7.5 *Estudos de permeabilidade in vitro através de monocamadas de culturas celulares*

Os estudos de permeabilidade através de monocamadas utilizam-se, principalmente, de duas linhagens de células: Caco-2 e MDCK (BALIMANE; CHONG; MORRISON, 2000).

As células Caco-2 são extraídas de adenocarcinoma de cólon humano. Durante sua cultura em filtros permeáveis e porosos, elas se diferenciam espontaneamente em enterócitos, formando uma membrana composta de células em monocamada aderidas por junções e apresentam como vantagem a rápida multiplicação celular (BALIMANE; CHONG; MORRISON, 2000; SOUZA; FREITAS; STORPIRTIS, 2007). Um estudo que avaliou um conjunto de 20 substâncias, cujo mecanismo de absorção predominante é a difusão passiva, encontrou alta correlação entre os resultados de permeabilidade aparente ( $P_{app}$ ) obtidos em células Caco-2 e a  $P_{eff}$  em humanos (ARTURSSON; KARLSSON, 1991; YEE, 1997). Entretanto, diferenças significativas entre o padrão de expressão gênica das células Caco-2 e do duodeno humano foram observadas (SUN et al., 2002), sendo que a expressão dos transportadores de influxo OAT, OCT e PEPT foi significativamente menor em células Caco-2 (CHONG et al., 1996; BALIMANE; CHONG; MORRISON, 2000). Ainda, em função da alta resistência elétrica transepitelial apresentada pelas células Caco-2, o transporte paracelular é dificultado, gerando equívocos na classificação de fármacos altamente hidrofílicos e de baixo peso molecular, como o sotalol (ALT et al., 2004).

As células TC-7 são sub- clones isolados das células Caco-2 que apresentam resistência elétrica transepitelial significativamente maior, apesar de morfologicamente semelhantes (GRES et al., 1998).

MDCK é um modelo de células de rim canino (“Madin-Darby”). Estas células quando cultivadas em membranas semi-permeáveis se diferenciam em epiteliais colunares, com junções semelhantes às células Caco-2 (CHO et al., 1989). A permeabilidade de 55 compostos absorvidos passivamente, já descrita na literatura, foi avaliada utilizando membranas compostas por células MDCK e Caco-2. Como resultado encontrou-se boa correlação entre os dados de  $P_{app}$  de ambas as linhagens celulares e a fração absorvida (BALIMANE; CHONG; MORRISON, 2000). As células MDCK foram transfectadas com o gene MDR1 humano para aumentar a expressão de transportadores de efluxo, criando-se, assim, a linhagem MDCK-MDR1 (TANG; HORIE; BORCHARDT, 2002).

Independentemente da linhagem de células utilizadas, a adequabilidade das condições experimentais do teste de permeabilidade através de monocamadas deve ser avaliada pela utilização concomitante de 20 substâncias padrões de alta e baixa permeabilidade (FDA, 2000). Após esta validação, todos os ensaios subsequentes devem avaliar, conjuntamente à substância de interesse, um padrão de alta e baixa permeabilidade (FDA, 2000). Ainda, a integridade das junções oclusivas deve ser avaliada no início e fim dos experimentos por meio da mensuração da resistência elétrica transepitelial, bem como pelo uso de marcadores de permeabilidade zero (FDA, 2000).

Finalmente, tal qual o descrito para os testes de perfusão, os dados de permeabilidade oriundos de monocamadas são tratados como complementares (FDA, 2000; EMA, 2010).

### 3.6.8 CRITÉRIOS REGULATÓRIOS PARA A BIOISENÇÃO

A FDA, a EMA e a OMS recomendam a bioisenção baseada no SCB para os fármacos de ampla faixa terapêutica da classe 1, desde que formulados como medicamentos de liberação imediata e dotados de rápida dissolução do fármaco ( $Q > 85\%$  em até 30 minutos), em todo o trato gastrointestinal, com perfil de dissolução semelhante ao apresentado pelo medicamento de referência (FDA, 2000; OMS, 2006; EMA, 2010). A FDA e a OMS recomendam o uso de excipientes bem estabelecidos para a forma farmacêutica e via de administração e em quantidades compatíveis com a função pretendida,

ressalvando apenas a presença de excipientes capazes de afetar o trânsito intestinal (FDA, 2000; OMS, 2006). Por outro lado, a EMA recomenda que as formulações dos medicamentos teste e referência sejam qualitativa e quantitativamente semelhantes, tornando obrigatório tal requerimento no caso de a formulação do medicamento de referência conter algum excipiente que afete a biodisponibilidade (EMA, 2010).

A OMS e a EMA recomendam também a bioisenção baseada no SCB para os fármacos de ampla faixa terapêutica da classe 3, desde que formulados como medicamentos de liberação imediata e dotados de dissolução muito rápida do fármaco ( $Q > 85\%$  em até 15 minutos), em todo o trato gastrointestinal, tal qual o medicamento de referência (OMS, 2006; EMA, 2010). No que diz respeito aos excipientes, a EMA estabeleceu como obrigatório a semelhança qualitativa e quantitativa entre as formulações dos medicamentos teste e de referência (EMA, 2010). Por outro lado, a OMS propõe uma abordagem baseada na análise de risco, e sugere medidas mais restritivas apenas se a  $f_{abs} < 50$ , se a absorção é restrita ao intestino proximal e se o mecanismo de absorção predominante é sujeito à indução ou inibição (OMS, 2006).

A OMS sugere ainda a extensão da absorção para os fármacos da classe 2 do SCB que apresentem alta solubilidade sob pH 6,8, desde que formulados como medicamentos de liberação imediata e dotados de rápida dissolução do fármaco ( $Q > 85\%$  em até 30 minutos), sob condições de pH 6,8, com perfil de dissolução semelhante ao apresentado pelo medicamento de referência, sob todas as condições do trato gastrointestinal. As recomendações quanto aos excipientes são as mesmas já apresentadas para a classe 1 do SCB (OMS, 2006).

Há um consenso regulatório quanto ao uso dos aparatos I e II nos testes de dissolução com vistas à bioisenção, entretanto, há uma pequena divergência quanto à velocidade de agitação do aparato II. A FDA e a EMA recomendam velocidade de agitação de 50 rpm e a OMS de 75 rpm (FDA, 2000; OMS, 2006; EMA, 2010).

Recentemente, a ANVISA incorporou, ainda que de forma cautelosa, em seu arcabouço legal a possibilidade de bioisenção baseada no SCB apenas para alguns fármacos da classe 1 (BRASIL, 2011b). Este trabalho possibilitará o aprimoramento desta regulamentação, indicando o melhor caminho a seguir dentre aqueles já sinalizados internacionalmente.

### 3.7 SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA BASEADO NA DISPOSIÇÃO DOS FÁRMACOS (SCBBD)

Wu e Benet (2005) identificaram que os fármacos pertencentes às classes 1 e 2 do SCB são eliminados primariamente via metabolismo, enquanto que os fármacos das classes 3 e 4 são principalmente excretados na urina e bile. Com isso, tem-se que a alta permeabilidade dos fármacos das classes 1 e 2 possibilita o imediato acesso às enzimas metabolizadoras localizadas no interior dos hepatócitos, não representando simplesmente um maior transporte através das membranas das células hepáticas, uma vez que os fármacos de baixa permeabilidade são excretados pela bile, o que também requer o cruzamento da membrana do hepatócitos (WU; BENET, 2005). Da mesma forma outro trabalho demonstrou que compostos mais lipofílicos são melhores substratos para o citocromo P450 (SMITH, 1994; MANDAGERE; THOMPSON; HWANG, 2002).

Ainda, segundo esses autores a classificação dos fármacos com base na extensão de metabolismo ao invés da permeabilidade seria mais fácil, devido à maior abundância deste tipo de estudo na literatura científica internacional (WU; BENET, 2005). Além disto, resolveria o problema de ambiguidade gerado pelo SCB, uma vez que este sistema se utiliza de dados de extensão de absorção (um parâmetro termodinâmico, mensurado em unidade de massa) para definir a permeabilidade (um parâmetro cinético, mensurado em cm/s), causando uma confusão científica (SHUGARTS; BENET, 2009; BENET, 2010).

Assim, um fármaco cuja fração metabolizada é maior ou igual a 70% da dose administrada seria classificado como extensivamente metabolizado (WU; BENET, 2005). Interessantemente, a maioria dos fármacos analisados por Benet e colaboradores apresentou frações metabolizadas maiores que 70% ou menores que 30% (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011). Com esta definição criou-se o SCBBD, cujo principal objetivo é predizer o efeito dos transportadores de membrana sobre a absorção e metabolismo de fármacos, o efeito da alimentação, assim como antecipar prováveis interações farmacocinéticas (WU;

BENET, 2005; SHUGARTS; BENET, 2009). Entretanto, os próprios autores vislumbram que classificação dos fármacos quanto à solubilidade, tal qual o SCB, e extensão de metabolismo, que são os dois pilares do SCBBD, possibilitaria a bioisenção de estudos de bioequivalência para fármacos da classe 1 do SCBBD, desde que formulados como medicamentos de liberação imediata e dotados de rápida dissolução (WU; BENET, 2005). De fato, os pesquisadores responsáveis pelo SCB e SCBBD publicaram conjuntamente um artigo no qual recomendam às agências reguladoras o uso da extensão de metabolismo, porém, elevando-se o critério de corte para 90%, como um método alternativo para a definição de fármacos da classe 1, pois se o balanço de massas dos metabólitos originados por meio de reações de fase I (oxidativas) ou fase II (conjugativas) e recuperados na urina e fezes for minimamente 90% da dose administrada pode-se inferir que o fármaco foi completamente absorvido, uma vez que ambas as reações somente ocorrem após a absorção do fármaco (BENET et al., 2008).

### 3.7.1 *CLASSE 1 DO SCBBD*

Os fármacos pertencentes à classe 1 do SCBBD apresentam alta solubilidade e extensivo metabolismo. Tais características geram elevadas concentrações intraluminais e intracelulares, resultando em saturação dos transportadores de efluxo e influxo. Da mesma forma, não se espera que a administração concomitante de alimentos afete a biodisponibilidade destes fármacos (WU; BENET, 2005).

### 3.7.2 *CLASSE 2 DO SCBBD*

Os fármacos pertencentes à classe 2 do SCBBD apresentam baixa solubilidade e extensivo metabolismo. A alta permeabilidade destes compostos permite rápido acesso ao interior dos enterócitos, sem a necessidade de transportadores de influxo. Entretanto, a baixa solubilidade acaba por gerar baixas concentrações intraluminais, limitando, portanto, a concentração de fármaco no interior dos enterócitos e impedindo a saturação dos transportadores

de efluxo da membrana apical. Consequentemente, os transportadores de efluxo afetarão a biodisponibilidade de um fármaco da classe 2 (WU; BENET, 2005).

Da mesma forma, como se espera uma baixa concentração destes fármacos no interior dos enterócitos, também não se espera a saturação das enzimas do metabolismo. Consequentemente, alterações na expressão, inibição ou indução dos transportadores de efluxo poderão afetar o metabolismo pré-sistêmico de seus substratos. Como exemplo tem-se que a inibição da glicoproteína-P aumentou as concentrações intracelulares e a  $f_{abs}$  de um protótipo de fármaco da classe 2 do SCBBD, o K77, com consequente diminuição do transporte polarizado. Entretanto, esta inibição não afetou o transporte do felodipino, um fármaco da classe 2 que, apesar de ser substrato do CYP3A4, não é substrato da proteína de efluxo, nem o transporte do midazolam, um fármaco da classe 1 do SCBBD (CUMMINS; JACOBSEN; BENET, 2002; CUMMINS et al., 2003). Esta inibição da proteína de efluxo acaba por possibilitar apenas uma oportunidade de contato entre o fármaco e o CYP3A4, ao passo que durante uma situação normal, o processo de efluxo possibilitaria múltiplas oportunidades de contato, demonstrando, portanto, uma inter-relação entre proteínas de efluxo e CYP (BENET, 2010).

A inter-relação entre a proteína de efluxo e o CYP3A4 nos hepatócitos funciona de forma análoga, porém contrária, uma vez que o fármaco cruza a membrana basolateral da célula, entrando primeiramente em contato com o CYP3A4 e depois com a proteína de efluxo que se localiza na membrana apical. Ao ser lançado para fora da célula pela proteína de efluxo, o substrato não retornaria, pois se trata de transporte contrário ao gradiente de concentração. Assim, em oposição ao descrito anteriormente para os enterócitos, a inibição da proteína de efluxo acaba por aumentar o tempo de contato entre o fármaco e o CYP3A4, uma vez que esse fica aprisionado no meio intracelular, favorecendo, portanto, sua metabolização (BENET, 2010). Experimentalmente, em um estudo de perfusão hepática em ratos, demonstrou-se que a  $ASC_{0-1}$  da digoxina foi aumentada pela rifampicina, um inibidor do transportador de influxo OAT, e diminuída pela quinidina, um inibidor da glicoproteína-P. Ou seja, diferentemente do que ocorre com um fármaco da classe 2 do SCBBD no intestino, sugere-se que o transporte do mesmo através da membrana dos hepatócitos é dependente de transportadores de influxo, uma vez que a extensão do metabolismo foi reduzida

pela administração de rifampicina. Ainda, a inibição da proteína de efluxo acaba por aprisionar o fármaco no interior do hepatócito, aumentando seu contato com as enzimas do CYP3A4 e, conseqüentemente, aumentando a extensão do metabolismo da digoxina (LAU et al., 2004a).

A administração de alimentos com alto conteúdo calórico acaba por aumentar a biodisponibilidade dos fármacos da classe 2, em função da inibição dos transportadores de efluxo no intestino (CUSTODIO; WU; BENET, 2008) ou devido à maior solubilização dos fármacos, em função da formação de micelas (GALIA et al., 1998; LOBENBERG; AMIDON, 2000; WU; BENET, 2008).

### 3.7.3 CLASSE 3 DO SCBBD

Os fármacos pertencentes à classe 3 do SCBBD apresentam alta solubilidade e baixo metabolismo, sendo principalmente excretados na urina e bile. A alta solubilidade destes compostos produz altas concentrações dos mesmos no lúmen intestinal, entretanto, seu transporte através das membranas dos enterócitos requer a participação de transportadores de influxo devido à baixa permeabilidade apresentada. Conseqüentemente, em função da dependência deste processo ativo, não se espera o alcance de altas concentrações de um fármaco da classe 3 no interior dos enterócitos, não sendo possível a saturação dos transportadores de efluxo, que afetarão, também, a biodisponibilidade de alguns fármacos desta classe que seriam também substrato deste sistema. Conseqüentemente, os transportadores de influxo e efluxo afetarão a biodisponibilidade de um fármaco da classe 3 (WU; BENET, 2005). Estudos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que a inibição de transportadores de influxo diminui a biodisponibilidade dos fármacos da classe 3 do SCBBD (KOITABASHI et al., 2006; GLAESER et al., 2007; KATO et al., 2009), por outro lado, a inibição dos transportadores de efluxo aumenta a permeabilidade intestinal desta classe (DAHAN; AMIDON, 2008).

O fato de um fármaco da classe 3 do SCBBD também ser substrato de transportadores de efluxo poderia explicar a baixa metabolização e a excreção biliar. De fato, demonstrou-se que a excreção biliar de rosuvastatina foi

significativamente menor em ratos ESAI hiperbilirrubinêmicos e camundongos *knockout* BCRP1 (KITAMURA et al., 2008).

A administração de alimentos com alto conteúdo calórico acaba por reduzir a biodisponibilidade dos fármacos da classe 3, em função da inibição dos transportadores de influxo no intestino (CUSTODIO; WU; BENET, 2008). Entretanto, como alguns fármacos desta classe também são substratos de transportadores de efluxo, que também são inibidos por alimentação, assim, pode-se encontrar um aumento na biodisponibilidade, ou nenhum efeito da alimentação (WU; BENET, 2005).

#### 3.7.4 CLASSE 4 DO SCBBD

Os fármacos pertencentes à classe 4 do SCBBD apresentam baixa solubilidade e baixo metabolismo. Estes compostos compartilham características dos fármacos da classe 2 e 3 do SCBBD, uma vez que sua absorção é fortemente influenciada pelos transportadores de influxo, efluxo e pelas baixas concentrações lúminais. Assim, é difícil prever o efeito principal dos transportadores e da alimentação sobre a biodisponibilidade desta classe, uma vez que todos os efeitos acima mencionados podem ocorrer concomitantemente (WU; BENET, 2005).

#### 3.7.5 SCBBD VERSUS SCB

Os responsáveis pela criação do SCBBD criticam duramente a FDA, por entenderem que o critério regulatório estabelecido pela agência para a definição de permeabilidade seria cientificamente equivocado e ambíguo. Ainda, tal crítica é estendida ao trabalho pioneiro do SCB, que teria utilizado equivocadamente uma variável termodinâmica na predição de uma resposta cinética (BENET; LARREGIEU; 2010). Ainda, este grupo de pesquisa classifica como “uma infeliz coincidência” a boa correlação observada entre a  $f_{abs}$  e a  $P_{eff}$  dos fármacos de alta solubilidade. E utiliza-se do sotalol como exemplo de uma provável falha do SCB, uma vez que tal fármaco apresenta uma  $f_{abs}$  de 95% e uma

$P_{app}$  ( $1,53 \times 10^{-6}$  cm/s) similar àquela apresentada por fármacos de baixa permeabilidade (YANG et al., 2007; SHUGARTS; BENET, 2009).

A manifestação da segunda lei da termodinâmica diz que qualquer sistema deixado por si só alcançará o equilíbrio, entretanto, o sistema biológico não está sob equilíbrio, e, portanto, a extensão de absorção não seria um parâmetro termodinâmico. Ademais, há que se considerar que a extensão de absorção também se vincula a uma unidade de tempo, que é o próprio tempo de trânsito intestinal, podendo ser considerado também um parâmetro de velocidade. Da mesma forma, a extensão do metabolismo encontra limite no próprio intervalo de coleta de amostras de um estudo de balanço de massas (AMIDON et al., 2011).

Ainda, a baixa  $P_{app}$  do sotalol em um estudo de permeação através de monocamadas de células Caco-2 pode decorrer da elevada resistência elétrica transepitelial, característica deste sistema *in vitro*, uma vez que o mecanismo determinante da absorção do sotalol é o transporte paracelular (ALT et al., 2004). Ainda, um estudo de perfusão *in situ* em segmentos intestinais de ratos demonstrou que a  $P_{eff}$  do sotalol no íleo é maior que aquela apresentada pelo metoprolol, não havendo, portanto, nenhum equívoco na correlação entre a  $f_{abs}$  e a  $P_{eff}$  (DAHAN et al., 2010).

O SCBBD também tem sua validade questionada, uma vez que não há evidências científicas de que fármacos, cuja fração metabolizada seja maior que 70% da dose administrada, apresentariam alta permeabilidade através da membrana intestinal, tal qual definição regulatória do SCB (WU; BENET, 2005). Pois é fato que os xenobióticos sofrem biotransformação pré-sistêmica pela ação de enzimas presentes nos enterócitos e também por enzimas bacterianas (SCHELINE, 1968; WILLIAMS; HILL; DRASAR, 1971; PEPPERCORN; GOLDMAN, 1972; SOUSA et al., 2008; GRUNDMANN, 2010). E, neste último caso, uma fração metabolizada encontrada nas fezes não necessariamente seria correlacionada à fração absorvida. Além disso, há que se considerar que o polimorfismo dos genes relacionados à biotransformação de fármacos poderia gerar classificações divergentes mediante variações na sua distribuição alélica entre as diferentes populações (CHEN; YU, 2009).

### 3.7.6 SCBBD E BIOISENÇÃO

O SCBBD é um sistema que foi delineado para prever interações entre fármacos, enzimas e transportadores, bem como detectar potenciais interações farmacocinéticas. Independentemente do valor de corte utilizado (70 ou 90%), que na verdade seria um critério regulatório definido com base em uma avaliação de risco, tal qual o intervalo de aceitação de um estudo de bioequivalência, o SCBBD prevê que a absorção de fármacos dotados de alta solubilidade e extensivo metabolismo não sofre influência de transportadores de influxo ou efluxo e não é afetada pela administração concomitante de alimentos. Ou seja, o processo de absorção predominante seria a difusão passiva através dos enterócitos, e caso algum componente da formulação interferisse em algum transportador de membrana, a absorção ainda não seria afetada (SHUGARTS; BENET, 2009; BENET, 2010). Em suma, tal fármaco possui características que se associadas a uma rápida dissolução do fármaco, semelhante ao medicamento de referência, sob toda a faixa de pH intestinal, produziriam uma forma farmacêutica cujo processo de dissolução *in vivo* não seria limitante da absorção, e que seria controlada, apenas, pelo tempo de esvaziamento gástrico. Desta forma, mesmo não tendo sido elaborado dentro do contexto regulatório, tal qual o SCB, o SCBBD poderia ser utilizado para a bioisenção, como já sugerido pelos seus autores (WU; BENET, 2008; BENET et al., 2008).

Recentemente, a EMA revisou sua norma de bioisenção e não mais classifica os fármacos com base em critérios de permeabilidade. Ao invés disso, utiliza a extensão de absorção, tal qual já recomendado pelo grupo de pesquisadores vinculados ao SCBBD (EMA, 2010; BENET; LARREGIEU, 2010). Ainda, a agência incorporou em seu arcabouço legal a possibilidade de utilizar a extensão do metabolismo como um indicativo da  $f_{abs}$  (EMA, 2010), incorporando, portanto, os princípios do SCBBD.

No que diz respeito à extensão da bioisenção para os fármacos da classe 3, os autores do SCBBD são taxativos e consideram-na uma política imprudente, uma vez que os componentes da formulação podem afetar os transportadores de influxo e, conseqüentemente, modular a biodisponibilidade destes fármacos, sendo um efeito imperceptível para os testes de dissolução *in vitro* (WU; BENET, 2005). O tratamento deste tema ainda não encontra consenso entre os diferentes grupos de pesquisa na área de biofarmácia (POLLI et al., 2008). Entretanto, Wu e Benet concordam que, quando da obtenção de maiores

informações sobre os efeitos dos excipientes sobre os transportadores de membrana, a extensão da bioislação poderia ser factível (BENET et al., 2008).

## 4 MÉTODOS

---

### 4.1 AMOSTRAGEM DE DADOS DE BIOEQUIVALÊNCIA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS NÃO ISENTOS DO ESTUDO *IN VIVO*

Os dados foram coletados do Sistema Nacional de Informações de Estudos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência (SINEB), instituído pela Resolução RDC n. 34/2008 com a finalidade de controlar e monitorar as atividades dos centros de Equivalência Farmacêutica e de Bioequivalência que realizam estudos para o registro de medicamentos no Brasil (BRASIL, 2008b). Inicialmente foram coletados os dados submetidos ao SINEB durante o período de 09/2008 a 06/2011. Posteriormente os dados foram avaliados frente aos seguintes critérios de inclusão/exclusão:

- a) apresentar poder estatístico do estudo de bioequivalência maior que 80%, para garantir a confiabilidade dos resultados do mesmo;
- b) tratar-se de medicamento sob uma forma farmacêutica de liberação imediata contendo um único fármaco e cuja absorção ocorra através do trato gastrointestinal;
- c) existência de, no mínimo, dois estudos de bioequivalência por fármaco, ou seja, não se tratar de estudo de bioequivalência único;
- d) exclusão aleatória (antes da classificação dos fármacos), por sorteio, de 15% dos estudos previamente selecionados (ou seja, aqueles que atenderam aos critérios “a”, “b” e “c” anteriormente descritos) e listados em ordem alfabética.

Os critérios “c” e “d” descritos acima objetivam impossibilitar o estabelecimento de vínculo direto entre a empresa e o produto, pois se trata de amostra aleatória com exclusão de dados únicos. Tais critérios foram estabelecidos unicamente para a manutenção do sigilo das informações

submetidas ao SINEB e foram aprovados pela Assessoria de Segurança Institucional da ANVISA – ASEGI, via memorando n. 291/2012-ASEGI/ANVISA.

Destaca-se, ainda, que por questões de tratamento de dados sigilosos, nos termos do Decreto n. 4553/2002 e Lei n. 12527/2011, não foram mencionadas informações sobre: fabricante do medicamento, nome comercial, código do estudo de bioequivalência e centro executor do estudo. Tal procedimento fora aprovado pelo Gabinete do Diretor Presidente da ANVISA – GADIP e ASEGI, por meio dos memorandos n. 1777/2011-GADIP/ANVISA e n. 490/2011-ASEGI/ANVISA.

O conjunto de dados ora mencionados fora composto das seguintes variáveis:

a) variável dependente: resultado do estudo de bioequivalência (BIOEQUIVALENTE ou NÃO BIOEQUIVALENTE);

b) variáveis independentes:

i. relacionadas ao estudo de perfil de dissolução comparativo: resultado do estudo (SEMELHANTE ou NÃO SEMELHANTE), método utilizado (FARMACOPEICO ou NÃO FARMACOPEICO) e velocidade de dissolução (RÁPIDA ou MUITO RÁPIDA);

ii. relacionadas aos parâmetros farmacocinéticos  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$ : coeficiente de variabilidade intraindividual.

#### 4.2 CLASSIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS FRENTE AO SCB OU SCBBD

Após a coleta dos dados, os fármacos presentes nos medicamentos submetidos aos estudos de bioequivalência amostrados foram classificados frente ao SCB, conforme classificações prévias, ou por meio de revisão bibliográfica sistematizada, utilizando-se a seguinte matriz decisória de ordem de prioridade:

1) classificação de acordo com a Instrução Normativa n. 04/2011 (BRASIL, 2011b) ou;

- 2) classificação de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2006) ou;
- 3) classificação de acordo com os guias individuais da FDA (FDA, 2012) ou;
- 4) classificação de acordo com as monografias da *International Pharmaceutical Federation - FIP* (FIP, 2012) ou;
- 5) classificação de acordo com Lindenberg e colaboradores e Wu & Benet (LINDENBERG; KOPP; DRESMANN, 2004; WU; BENET, 2005) ou;
- 6) classificação de acordo com o resultado da revisão bibliográfica sistematizada conduzida no bulário eletrônico da ANVISA, com busca limitada à bula do medicamento de referência, e na base de dados PubMed, sem restrição temporal e com busca limitada aos campos “título” e “*abstract*”, utilizando-se os seguintes descritores combinados: “nome do fármaco”, *solubility*, *permeability*, *absolute bioavailability* e *pharmacokinetics*.

No caso de haver divergências na classificação definitiva de um mesmo fármaco entre as diferentes fontes utilizadas na matriz decisória, prevaleceu aquela dotada de maior ordem de prioridade. Entretanto, quando da impossibilidade de se estabelecer uma classificação definitiva quanto à solubilidade ou permeabilidade do fármaco, estabelecida em uma fonte de maior hierarquia, aceitou-se a classificação definitiva proposta por outra fonte, mesmo que hierarquicamente inferior na matriz decisória, desde que tal classificação não se opusesse à classificação provisória (trata-se, na verdade, de uma complementação de fontes);

Por sua vez, o enquadramento dos fármacos frente ao SCBBD foi realizado de acordo com a classificação proposta por Benet e colaboradores (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011).

A classificação frente ao SCB e ao SCBBD possibilitou a coleta de outras 7 variáveis independentes: solubilidade (ALTA ou BAIXA), permeabilidade (ALTA ou BAIXA), metabolização (ALTA ou BAIXA) e 4 variáveis contínuas (os descritores de Lippinski: número de aceptores de ligação de hidrogênio (HBA), número de doadores de ligação de hidrogênio (HBD), área de superfície polar (PSA) e peso molecular (LIPINSKI et al., 1997).

#### 4.2.1 DOSE

A dose utilizada para o cálculo da relação dose/solubilidade (D/S) foi a maior dose única administrada e estabelecida na bula do medicamento de referência comercializado no Brasil. No caso de as referências de classificação anteriormente mencionadas utilizarem-se de doses diferentes daquelas usuais no Brasil, a razão D/S foi recalculada, utilizando-se o dado brasileiro.

#### 4.2.2 SOLUBILIDADE

Quando da condução da revisão bibliográfica sistematizada para a classificação dos fármacos buscou-se dados de solubilidade (em mg/mL) sobre toda a faixa de pH fisiológico (1,2 a 6,8) a 37°C. No caso de obtenção de dados limitados de solubilidade (por exemplo, apenas uma condição de pH, temperatura menor que 37°C, etc), os fármacos foram definitivamente classificados quando a razão D/S foi maior que 250 mL, sob a condição experimental estudada, ou quando a razão D/S foi menor que 250 mL, sob uma condição experimental considerada crítica para o fármaco sob estudo (por exemplo, razão D/S < 250 em pH 6,8 para um fármaco do tipo base fraca). Para este último caso, a solubilidade do fármaco sob toda a faixa de pH do trato gastrintestinal foi calculada teoricamente por meio da equação de Henderson-Hasselbalch (MANZO *et al.*, 2006; HENDRIKSEN; FELIX; BOLGER, 2003), como indicado a seguir:

$$\text{Solubilidade}_{\text{pH}} = \text{Solubilidade crítica}_{\text{base}} * (1 + 10^{\text{pKa} - \text{pH}}) \text{ ou,}$$

$$\text{Solubilidade}_{\text{pH}} = \text{Solubilidade crítica}_{\text{ácido}} * (1 + 10^{\text{pH} - \text{pKa}})$$

Nos casos em que o valor da solubilidade (em mg/mL) não estava disponível, ou seja, quando se tratou de dado descritivo de solubilidade, utilizou-se o limite inferior do intervalo de solubilidade descrito na Farmacopéia Americana (USP, 2009), de acordo com a tabela 1 a seguir:

**Tabela 1:** Definições de solubilidade

| Definição de solubilidade<br>(qualitativo) | Faixa de solubilidade<br>(mg/mL) | Solubilidade assumida<br>(mg/mL) |
|--|----------------------------------|----------------------------------|
| Muito solúvel                              | >1000                            | 1000                             |
| Livremente solúvel                         | 100 – 1000                       | 100                              |
| Solúvel                                    | 33 – 100                         | 33                               |
| Moderadamente solúvel                      | 10 – 33                          | 10                               |
| Levemente solúvel                          | 1 – 10                           | 1                                |
| Muito pouco solúvel                        | 0,1 – 1                          | 0,1                              |
| Praticamente insolúvel                     | <0,1                             | 0,01                             |

*Fonte: USP, 2009*

No caso de os dados de solubilidade obtidos sob condições experimentais de temperatura inferiores à 37°C sugerirem que se trata de um fármaco de baixa solubilidade e na ausência de dados mais adequados (à 37°C), optou-se pela manutenção desta classificação mais crítica, pautado pelo princípio da precaução.

#### 4.2.3 PERMEABILIDADE

Quando da condução da revisão bibliográfica sistematizada para a classificação dos fármacos buscou-se dados de permeabilidade provenientes de estudos com seres humanos que se utilizaram dos seguintes desenhos experimentais:

- a) estudos de biodisponibilidade absoluta;
- b) estudos de balanço de massas com fármacos radio-marcados ou não;
- c) perfusão intestinal em humanos.

Em alguns casos, o resultado da biodisponibilidade absoluta não representou a fração de fármaco absorvida ( $f_{abs}$ ), devido ao metabolismo pré-sistêmico ou aos efeitos de primeira passagem, assim, dados oriundos de estudos de permeabilidade em monocamadas celulares (Caco-2 e MDCK, por exemplo) e de estudos de perfusão intestinal em modelos animais (*in vivo* ou *in situ*)

suportaram a classificação definitiva. Entretanto, quando da ausência de dados da extensão de absorção em humanos, os resultados de estudos em culturas celulares ou modelos animais foram utilizados para a classificação definitiva. Por fim, quando da impossibilidade de se estabelecer uma classificação definitiva quanto à permeabilidade, em função da ausência de dados, adotou-se uma classificação provisória, baseada no ClogP (TAKAGI et al., 2006; KASIM et al., 2004).

#### 4.3 ANÁLISE DOS DADOS

A distribuição dos dados de variabilidade intraindividual para os parâmetros farmacocinéticos  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$  foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov. Dado que o resultado para as 4 classes do SCB foi estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ), tem-se que tal variável não segue uma distribuição normal. Desta forma, a comparação entre os diferentes grupos independentes de resultados, avaliados 2 a 2, foi realizada utilizando-se o teste Mann-Whitney U com p-valor corrigido pela técnica de Bonferroni ( $\alpha / \text{número de comparações} = 0,0083$ ).

Ademais, utilizou-se uma análise bivariada em tabelas 2x2 como critério preliminar para a seleção de variáveis independentes significativas (fatores relacionados ao risco de bioinequivalência). Estas foram inicialmente dicotomizadas e as suas distribuições bivariadas analisadas frente à variável dependente, por meio do cálculo da razão de chances (RC) e seu intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Ademais, utilizou-se o teste de independência condicional de Mantel-Haenszel para avaliar se a RC é estatisticamente diferente da unidade ( $p < 0,05$ ). Todas as análises foram realizadas empregando a ferramenta estatística SPSS® v. 17 para Windows.

Para análise dos dados de dissolução utilizou-se uma abordagem baseada na validação de testes de diagnóstico (LOONG, 2003). O intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para os parâmetros sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) foi calculado por meio do método Newcombe-Wilson (NEWCOMBE, 1998). Ademais, a significância estatística das proporções foi avaliada por meio do teste binomial exato, realizado

no SPSS® v. 17 para Windows, estabelecendo como hipótese nula a igualdade entre as proporções (0,5).

Adicionalmente, os parâmetros VPP e VPN padronizados foram calculados (SHEN; CHEN, 2000), assim como as razões de verossimilhança positivas e negativas (RV+ e RV-), bem como seus respectivos IC 95% (SIMEL; SAMSA; MATCHAR, 1991; WEISSLER, 1999).

#### 4.4 CONSTRUÇÃO DO MODELO LOGÍSTICO

Todas as variáveis estatisticamente significativas ( $p < 0,2$ ) foram incluídas em uma regressão logística binária do tipo *stepwise backward*, utilizando-se o SPSS® v.17 para Windows (NORUSIS, 2008; LAMOUCHE et al., 2008). As variáveis de menor significância foram automaticamente retiradas, uma a uma, até que todas as variáveis remanescentes apresentassem significância estatística ( $p < 0,05$ ). O modelo logístico final foi construído utilizando-se 67% dos dados coletados, sendo que os 33% restantes foram utilizados na validação externa do modelo (amostragem do tipo *split-sample*).

A adequabilidade geral do modelo foi avaliada pelo teste da razão da verossimilhança e pelo teste de Hosmer-Lemeshow. Cada uma das variáveis independentes teve sua significância estatística testada por meio do teste de Wald e pela avaliação do intervalo de confiança (IC)95% da razão de chances (RC), obtido por meio da exponencial de cada coeficiente ( $\beta_n$ ) do modelo (NORUSIS, 2008).

#### 4.5 CLASSIFICAÇÃO DICOTÔMICA E ANÁLISE DE CURVAS DE CARACTERÍSTICAS DE OPERAÇÃO DE RECEPTOR (CURVAS ROC)

Sensibilidade e especificidade são medidas estatísticas de desempenho de um sistema de teste dicotômico e representam, respectivamente, as proporções de verdadeiros positivos e negativos corretamente identificados. A análise de curvas ROC foi utilizada para determinar o valor de corte do modelo, ou seja, o valor limite para predição de bioequivalência ou bioinequivalência. A área sob a curva (ASC) de uma curva ROC pode ser utilizada na avaliação do

desempenho do modelo, pois valores de ASC próximos à unidade representam máxima sensibilidade e especificidade, por outro lado, ASC menores ou iguais a 0,5 indicam precisão randômica. Geralmente, valores maiores ou iguais a 0,8 indicam desempenho aceitável do modelo (STRIK et al., 2001; BEWICK; CHEEK; BALL, 2004). Assim, o grau de ajuste do modelo aos dados experimentais foi otimizado (maior seletividade e especificidade possíveis) por meio da construção de curvas ROC. Todas as análises foram realizadas no SPSS® v. 17 para Windows.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

---

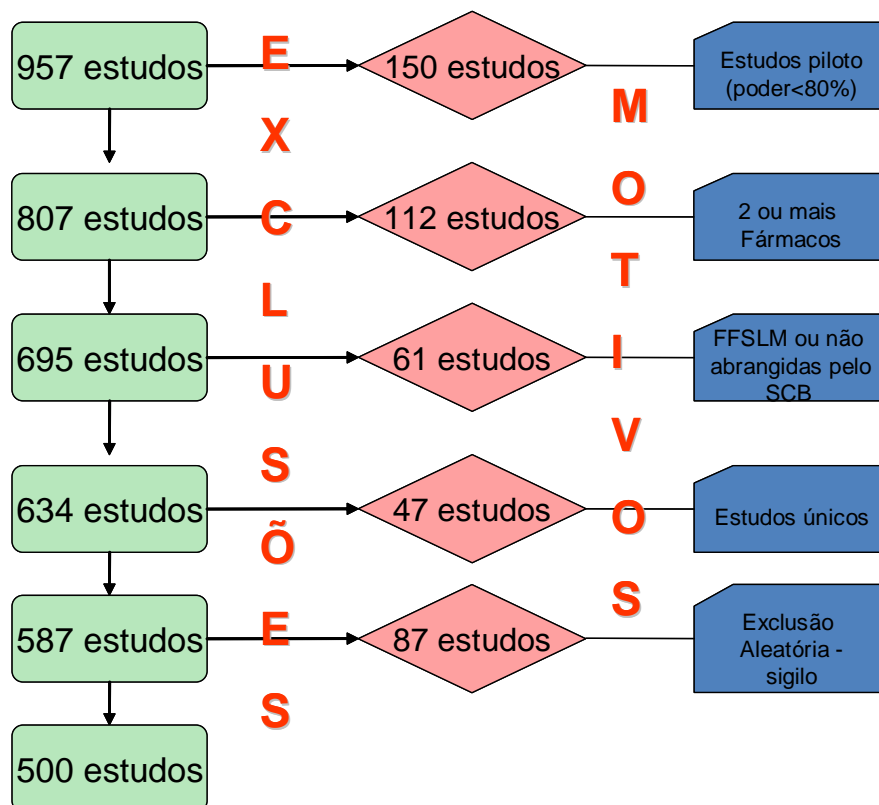
### 5.1 ESTUDOS SELECIONADOS PARA COLETA DE DADOS

Durante o período de 09/2008 a 30/06/2011, o SINEB recebeu a submissão de 1188 estudos de bioequivalência realizados no Brasil por centros de pesquisa devidamente certificados pela ANVISA, no que diz respeito ao cumprimento das Boas Práticas Clínicas e Laboratoriais, nos termos da Resolução RDC n. 103/2003 (BRASIL, 2003). Destes, apenas 957 foram pré-selecionados por apresentarem as etapas clínica, analítica e estatística finalizadas até a data limite. Destaca-se, ainda, que tais estudos foram elaborados à luz da legislação ora vigente, a Resolução RE n. 1170/06 (BRASIL, 2006) e, portanto, seguiram o critério de bioequivalência internacionalmente aceito que se baseia na inserção do intervalo de confiança 90% da razão das médias geométricas dos parâmetros farmacocinéticos,  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$ , dos medicamentos teste e referência dentro do limite de aceitação de 80 a 125%. Após a aplicação dos critérios de inclusão/exclusão “a”, “b” e “c”, citados anteriormente, 587 estudos de bioequivalência foram selecionados para a etapa de coleta de dados.

Aleatoriamente, 87 estudos foram excluídos (aproximadamente 15% do total), objetivando satisfazer o critério de exclusão “d” e garantir a manutenção do sigilo das informações ao impossibilitar o estabelecimento de vínculo direto entre a empresa e o produto selecionado, pois se trata de amostra aleatória. Tal critério foi aprovado pela Assessoria de Segurança Institucional da ANVISA – ASEGI, via memorando n. 291/2012-ASEGI/ANVISA. Assim, as análises estatísticas subsequentes foram conduzidas com dados provenientes de 500 estudos de bioequivalência amostrados aleatoriamente. A tabela contendo os números aleatórios gerados para a exclusão dos estudos de bioequivalência encontra-se no anexo 1.

Na figura 1 apresenta-se resumo das exclusões motivadas por cada um dos critérios previamente estabelecidos.

**Figura 1:** Representação esquemática do processo de seleção dos estudos de bioequivalência



## 5.2 CLASSIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS FRENTE AO SCB

Os 500 estudos selecionados foram conduzidos com medicamentos contendo 114 fármacos diferentes, que foram classificados frente ao SCB conforme os critérios mencionados anteriormente. Destaca-se que no caso de haver divergências na classificação definitiva de um mesmo fármaco entre as diferentes fontes utilizadas na matriz decisória, prevaleceu aquela dotada de maior ordem de prioridade, conforme critérios pré-estabelecidos. Porém, quando uma das fontes indicou pela classificação provisória (classificação dúbia quanto à solubilidade ou permeabilidade, possibilitando o enquadramento do fármaco em duas classes do SCB), aceitou-se a classificação definitiva sugerida por outra fonte, mesmo que hierarquicamente inferior na matriz decisória, e desde que complementasse a classificação provisória e não a contrapusesse.

### 5.2.1 CLASSIFICAÇÃO COM BASE EM LISTAS PUBLICADAS POR ORGANISMOS REGULATÓRIOS

Por meio da utilização de documentos regulatórios da ANVISA, FDA e OMS pode-se classificar 32 fármacos definitivamente, sendo 18 pertencentes à classe 1 do SCB (amoxicilina anidra, cloridrato de amitriptilina, besilato de anlodipino, diazepam, cloridrato de donepezila, fenobarbital, fluconazol, levofloxacino, levonorgestrel, memantina cloridrato, metronidazol, pramipexol, prednisolona, pregabalina, cloridrato de prometazina, cloridrato de propranolol, hemitartrato de rivastigmina e citrato de tamoxifeno), 4 pertencentes à classe 2 do SCB (carbamazepina, ibuprofeno, nifedipino e nitrofurantoína), 9 pertencentes à classe 3 do SCB (atenolol, maleato de enalapril, hidroclorotiazida, lamivudina, levotiroxina sódica, cloridrato de metformina, metildopa, cloridrato de metoclopramida e cloridrato de ranitidina) e 1 pertencente à classe 4 do SCB (estearato de eritromicina) (OMS, 2006; BRASIL, 2011b; FDA, 2012). Ainda, de acordo com a OMS, o aciclovir seria enquadrado na classe 3 do SCB, considerando a dose de 200 mg. Entretanto, no Brasil a maior dose única administrada do aciclovir é de 800 mg (ZOVIRAX, 2012). Dado que o menor valor de solubilidade reportado, sob condições de pH fisiológico, para o aciclovir foi de 2,5 mg/mL (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011), o valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 320 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade (BRASIL, 2011a) e, portanto, deve ser classificado como pertencente à classe 4 do SCB.

A lista de classificação de fármacos frente ao SCB publicada pela OMS (OMS, 2006) traz ainda 6 casos de classificações dúbias quanto à permeabilidade, sendo três fármacos dotados de alta solubilidade (cloridrato de ciprofloxacino, maleato de dexclorfeniramina e dinitrato de isossorbida: classe 1 ou 3 do SCB) e três dotados de baixa solubilidade (azitromicina diidratada, espironolactona e glibenclamida: classe 2 ou 4 do SCB). Neste último caso, a OMS esclarece que não foi possível a classificação definitiva em função de não se saber se a baixa fração absorvida deve-se exclusivamente a problemas de permeabilidade ou se, na verdade, é uma decorrência da baixa solubilidade (OMS, 2006). Entretanto, outros trabalhos de classificação biofarmacêutica enquadraram

os fármacos azitromicina diidratada, espironolactona e glibenclamida na classe 2 do SCB (LINDENBERG; KOPP; DRESMANN, 2004; WU; BENET, 2005). Como se trata de uma classificação definitiva fornecida por uma das referências elencadas na matriz decisória, que em nada diverge da anterior, mas sim a complementa, tais fármacos foram enquadrados na classe 2 do SCB para os demais cálculos. Por outro lado, os fármacos maleato de dexclorfeniramina e dinitrato de isossorbida não foram definitivamente classificados por qualquer outra referência elencada nos métodos deste trabalho, porém, os valores do ClogP da dexclorfeniramina (3,15) e da isossorbida (0,22) foram maior e menor que aquele do metoprolol, respectivamente (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011). Assim, o maleato de dexclorfeniramina e o dinitrato de isossorbida foram provisoriamente classificados como pertencentes às classes 1 e 3 do SCB, respectivamente.

No que diz respeito ao cloridrato de ciprofloxacino, trata-se, na verdade, de uma classificação equivocada, pois o resultado de um estudo de solubilidade indica uma razão D/S de 1470 mL (sob pH 6,8 a 37°C), sendo portanto um fármaco de baixa solubilidade. Ainda, o ciprofloxacino fora recentemente classificado como pertencente à classe 4 do SCB (OLIVERA et al., 2011).

Finalmente, a utilização de listas de classificação de fármacos frente ao SCB contidas no arcabouço legal de três diferentes organismos regulatórios possibilitou a classificação definitiva de 33 fármacos, bem como a classificação provisória de 2 fármacos, totalizando aproximadamente 31% do processo de classificação. Na figura 2 apresenta-se a distribuição do processo de classificação de fármacos frente ao SCB de acordo com a estratégia utilizada.

#### 5.2.2 CLASSIFICAÇÃO COM BASE EM LISTAS PUBLICADAS POR IMPORTANTES GRUPOS DE PESQUISA NA ÁREA DE BIOFARMÁCIA

A FIP possui um grupo de trabalho sobre bioisenção e SCB que objetiva gerar um ambiente politicamente independente para fomentar o debate entre academia, indústrias e agências reguladoras no que diz respeito às possibilidades e limitações da bioisenção de estudos de bioequivalência *in vivo*, além de estimular o desenvolvimento de novos métodos/modelos de bioisenção

(FIP, 2012). Tal missão se concretiza, dentre outras formas, pela publicação de monografias de bioisenção para os mais diferentes fármacos formulados como medicamentos de liberação imediata, que são elaboradas por cientistas do mundo todo, em parceria com os membros da FIP. Tais monografias são revisões bibliográficas sistematizadas acrescidas de dados experimentais de solubilidade e dissolução que, além de aplicar os conceitos de bioisenção descritos em textos normativos de diversas agências reguladoras internacionais, acabam por avaliá-los criticamente (FIP, 2012). Tais monografias foram utilizadas para a classificação definitiva de 5 fármacos, sendo 2 pertencentes à classe 2 do SCB (diclofenaco sódico e prednisona), 1 pertencente à classe 3 do SCB (cimetidina) e 2 pertencentes à classe 4 do SCB (cloridrato de ciprofloxacino e furosemida) (JANTRATID et al., 2006; VOGT et al., 2007; CHUASUWAN et al., 2009; GRANERO et al., 2010; OLIVERA et al., 2011).

Além das revisões sistematizadas sob a forma de monografias de bioisenção da FIP, tem-se a publicação de listas de classificação frente ao SCB, que também são revisões bibliográficas acrescidas de dados experimentais (LINDENBERG; KOPP; DRESMANN, 2004; WU; BENET, 2005). Tais listas juntamente com as monografias da FIP foram utilizadas como base para a construção de importantes textos normativos na área de bioisenção (BRASIL, 2011a; OMS, 2006). A utilização dessas listas possibilitou a classificação definitiva de 16 fármacos, sendo 2 classificados como SCB 1 (diltiazem e fluoxetina), 10 classificados como SCB 2 (cloridrato de amiodarona, atorvastatina cálcica, azitromicina diidratada, carvedilol, cetoconazol, espirolactona, glibenclâmida, itraconazol, piroxicam e tacrolimo), 3 classificados como SCB 3 (captopril, ibandronato e risedronato sódico) e 1 classificado como SCB 4 (azatioprina).

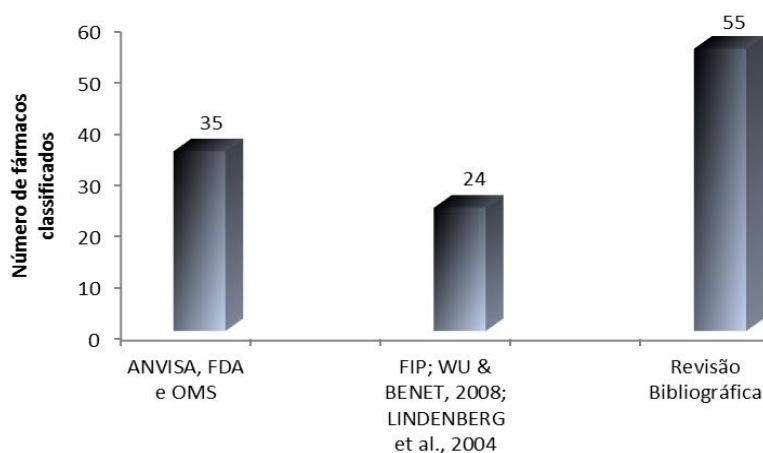
Os fármacos cetoprofeno e valsartana foram classificados como pertencentes às classes 1 e 3 do SCB, respectivamente (WU; BENET, 2005). Entretanto, a solubilidade do cetoprofeno foi pH dependente, oscilando de 0,13 a 1,4 mg/mL, sob pH 1,2 e 6,8 a 37°C (YAZDANIAN et al., 2004). Considerando 100 mg como a maior dose única administrada de cetoprofeno (PROFENID, 2012), o maior valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 770 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade (BRASIL, 2011a). Da mesma forma, a solubilidade da valsartana também foi pH dependente, oscilando de  $2,5 \times 10^{-4}$  a 5 mg/mL, sob pH 1,2 e 6,8 a 37°C (HA et al., 2011). Considerando 320 mg como a

maior dose única administrada de valsartana (DIOVAN, 2012), o maior valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 1280 L, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade (BRASIL, 2011a). Assim, a classificação de Wu & Benet (2005), no que diz respeito à solubilidade, mostra-se equivocada, e os fármacos cetoprofeno e valsartana deveriam ser classificados como pertencentes às classes 2 e 4 do SCB, respectivamente.

O trabalho de Lindenberg e colaboradores (2004) traz ainda 1 classificação provisória quanto à permeabilidade do fármaco alendazol (classe 2 ou 4 do SCB), devido ao fato de a baixa fração absorvida ser provavelmente decorrente da baixa solubilidade, e não de uma baixa permeabilidade (LINDENBERG; KOPP; DRESMANN, 2004). Entretanto, em 2007 Rivera e colaboradores demonstraram, por meio de um estudo de permeabilidade utilizando células Caco-2, que o alendazol apresenta coeficiente de permeabilidade aparente ( $P_{app} = 6,5 \times 10^{-6}$  cm/s) menor que aquele do propranolol ( $31,4 \times 10^{-6}$  cm/s), um dos padrões de alta permeabilidade (RIVERA et al., 2007). Desta forma, o alendazol foi considerado como pertencente à classe 4 do SCB.

Assim, a utilização de listas de classificação de fármacos frente ao SCB publicadas na literatura científica internacional possibilitou a classificação definitiva de 24 fármacos, totalizando aproximadamente 21% do processo de classificação. Na figura 2 apresenta-se a distribuição do processo de classificação de fármacos frente ao SCB de acordo com a estratégia utilizada.

**Figura 2:** Distribuição do processo de classificação de fármacos frente ao SCB de acordo com a estratégia utilizada.



### 5.2.3 CLASSIFICAÇÃO COM BASE EM REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SISTEMATIZADA

#### 5.2.3.1 Aceclofenaco sódico

O aceclofenaco é um fármaco anti-inflamatório não esteróide e estruturalmente relacionado ao diclofenaco, cujo mecanismo de ação baseia-se na inibição não seletiva das isoformas da enzima ciclo-oxigenase. O aceclofenaco oralmente administrado é completa e rapidamente absorvido, com biodisponibilidade oral de 100% (PROFLAM, 2012).

A solubilidade do aceclofenaco sódico foi pH dependente, oscilando de 0,022 mg/mL sob pH 1,2 a 1,54 mg/mL sob pH 6,8 a 37°C (SONI et al., 2008). Considerando 100 mg como a maior dose única administrada de aceclofenaco (PROFLAM, 2012), o maior valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 4500 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, tem-se que o aceclofenaco sódico pertence à classe 2 do SCB.

#### 5.2.3.2 Ácido mefenâmico

O ácido mefenâmico é um fármaco anti-inflamatório não esteróide, cujo mecanismo de ação baseia-se na inibição não seletiva das isoformas da enzima ciclo-oxigenase, bem como compete pelos sítios de ligação dos receptores de prostaglandina (PONSTAN, 2012). O ácido mefenâmico é rapidamente absorvido após a administração oral, entretanto, não há dados de sua biodisponibilidade absoluta. Minimamente 52% da dose do fármaco administrado são absorvidos, conforme resultados de estudos de excreção urinária (SATO et al., 1993; SATO et al., 1997). Entretanto, tal dado não necessariamente representa a fração absorvida do fármaco, em função do potencial efeito de primeira passagem e metabolismo pré-sistêmico. Um estudo de permeabilidade utilizando células Caco-2 demonstrou que o ácido mefenâmico apresenta coeficiente de permeabilidade aparente ( $P_{app} = 17,9 \times 10^{-6}$  cm/s) maior que aquele do verapamil

( $15,8 \times 10^{-6}$  cm/s), um dos padrões de alta permeabilidade (YAZDANIAN et al., 2004).

A solubilidade do ácido mefenâmico foi pH dependente, oscilando entre 0,0002 e 0,1 mg/mL sob pH 1,2 e 7,4 a 37°C, respectivamente (YAZDANIAN et al., 2004). Considerando 500 mg como a maior dose única administrada de ácido mefenâmico (PONSTAN, 2012), o maior valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 2500 L, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, tem-se que o ácido mefenâmico pertence à classe 2 do SCB.

#### 5.2.3.3 *Alprazolam*

O alprazolam é um benzodiazepínico que exerce seus efeitos por meio da ligação a receptores específicos localizados no sistema nervoso central (FRONTAL, 2012). O alprazolam é rapidamente absorvido após administração oral, com meia vida de absorção de 18,9 minutos e biodisponibilidade absoluta de 92% (SMITH et al., 1984).

A solubilidade do alprazolam foi avaliada apenas em água sob duas condições experimentais ligeiramente diferentes: a  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  resultando em 0,073 mg de fármaco/mL (LOFTSSON et al., 2006) e a  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  cuja solubilidade foi de 0,116 mg/mL (SILA-ON et al., 2008). Considerando 2 mg como a maior dose única administrada de alprazolam (FRONTAL, 2012), o maior valor da razão D/S sob as condições experimentais anteriormente reportadas é de aproximadamente 27 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de alta solubilidade. Entretanto, é fato que o cenário descrito não contempla, a rigor, todas as condições experimentais de solubilidade requeridas pelo SCB (ANVISA, 2011). Todavia, sendo o alprazolam uma base fraca com pKa de 2,4 (LOFTSSON et al., 2006), pode-se assumir que a condição experimental acima (água, com pH ao redor de 7,0) represente a solubilidade crítica, uma vez que sob elevado pH (mínimo de duas vezes o valor do pKa) as bases fracas estariam completamente não ionizadas, aproximando-se, portanto, do valor da solubilidade intrínseca da molécula (HENDRIKSEN; FELIX; BOLGER, 2003). Desta forma, faz-se possível estimar teoricamente a solubilidade para as outras condições experimentais, como por exemplo, sob pH 1,2

(solubilidade igual a 1,23 mg/mL), e conseqüentemente pode-se concluir que o alprazolam é um fármaco de alta solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, tem-se que o alprazolam é um fármaco pertencente à classe 1 do SCB.

#### 5.2.3.4 *Anastrozol*

O anastrozol é um potente inibidor não hormonal altamente seletivo da aromatase, desprovido de atividade progestogênica, estrogênica ou androgênica. Estudos com o fármaco radiomarcado demonstraram que o anastrozol é bem absorvido após administração oral, exibindo farmacocinética linear sob a faixa de 1 a 20 mg (ARIMIDEX, 2012). Ademais, aproximadamente 96% de uma dose oralmente administrada do fármaco radiomarcado foi recuperada (11% na urina e 85% nas fezes) (DEUTSCH; ABUKHALAFN; SOCCI, 2004). Não foram encontrados dados de permeabilidade oriundos de estudos com monocamadas celulares ou estudos de perfusão em modelos animais. O valor do ClogP do anastrozol (1,29) foi menor que aquele do metoprolol (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011).

O menor valor de solubilidade reportado, sob condições de pH fisiológico, para o anastrozol foi de 0,5 mg/mL a 25°C (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011). Considerando 1 mg como a maior dose única administrada de anastrozol (ARIMIDEX, 2012), o valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 2 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de alta solubilidade (ANVISA, 2011). Ainda, destaca-se que se o anastrozol, tal qual a maioria das moléculas, apresenta uma entalpia de solubilização endotérmica é factível assumir que sua solubilidade a 37°C será ainda maior (MANZO et al., 2006).

Apesar de o balanço de massas total indicar recuperação de 96% da dose administrada, tem-se que a fração recuperada nas fezes não necessariamente representa a fração absorvida, pois resulta do somatório da fração excretada pela bile (e conseqüentemente absorvida) e fração não absorvida. Desta forma, considera-se como fração absorvida apenas aquela recuperada na urina (11%). Assim, em função da lipofilicidade apresentada pelo anastrozol (ClogP), e devido à ausência de dados suplementares da

permeabilidade do mesmo, optou-se por classificá-lo provisoriamente como pertence à classe 3 do SCB.

#### 5.2.3.5 *Benzoilmetronidazol*

O benzoilmetronidazol ou benzoato de metronidazol é um éster menos solúvel do metronidazol, que é um agente anti-infeccioso da família dos nitro-5-imidazóis, dotado de atividade antimicrobiana exclusivamente sobre microrganismos anaeróbios. A absorção do benzoilmetronidazol é 30% inferior a do metronidazol (FLAGYL, 2012). Com isso, dado que a biodisponibilidade absoluta do metronidazol é de 99%, pode-se inferir que a fração de dose absorvida do benzoilmetronidazol é inferior a 85% da dose administrada, limite para classificação de um fármaco como sendo de alta permeabilidade. Ainda, Houghton e colaboradores (1985) compararam a farmacocinética do metronidazol em homens, após a administração de doses únicas de metronidazol e benzoilmetronidazol. Como resultado encontrou-se que a biodisponibilidade do metronidazol a partir da administração do benzoilmetronidazol foi significativamente menor que aquela obtida pela administração direta do metronidazol (biodisponibilidade relativa média de 80% apenas) (HOUGHTON; DENNIS; GABRIEL, 1985).

A solubilidade do benzoilmetronidazol foi praticamente independente da variação de pH, oscilando de 0,4 mg/mL sob pH 1,2 a 0,2 mg/mL sob pH 6,8 a 37°C (BEMPONG et al., 2005). Considerando 400 mg como a maior dose única administrada de benzoilmetronidazol (FLAGYL, 2012), o maior valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 2000 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, tem-se que o benzoilmetronidazol é um fármaco pertencente à classe 4 do SCB.

#### 5.2.3.6 *Bicalutamida*

A bicalutamida é um antiandrogênico não esteróide que se liga aos receptores androgênicos sem promover a ativação da transcrição gênica. É bem absorvida após a administração oral, porém a biodisponibilidade absoluta em humanos é desconhecida (CASODEX, 2012). Aproximadamente 80% de uma

dose oralmente administrada do fármaco radiomarcado foram recuperados (35% na urina e 45% nas fezes) (MCKILLOP et al., 1993). Ademais, um estudo de permeabilidade utilizando células Caco-2 demonstrou que a bicalutamida apresenta  $P_{app}$  de  $16,2 \times 10^{-6}$  cm/s, entretanto, não se avaliou conjuntamente padrões de alta e baixa permeabilidade (COCKSHOTT, 2004). Ainda que se considere o critério de avaliação da fração absorvida com base nos valores de  $P_{app}$  propostos por Yee (1997), segundo o qual um fármaco seria bem absorvido (fração absorvida de 70 - 100%) quando apresentasse  $P_{app} > 10 \times 10^{-6}$  cm/s, não se garantiria que a bicalutamida satisfaria o critério de alta permeabilidade proposto pelo SCB (fração absorvida > 85%) (BRASIL, 2011a).

O menor valor de solubilidade reportado, sob condições de pH fisiológico, para a bicalutamida foi de 0,005 mg/mL (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011). Considerando 150 mg como a maior dose única administrada de bicalutamida (CASODEX, 2012), o maior valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 30 L, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, tem-se que o bicalutamida é um fármaco pertencente à classe 4 do SCB.

#### 5.2.3.7 *Bissulfato de Clopidogrel*

O clopidogrel é um pró-fármaco, e um dos seus metabólitos é inibidor da agregação plaquetária, por meio da inibição seletiva da ligação da adenosina difosfato ao seu receptor plaquetário  $P2Y_{12}$ . Após a administração de uma dose única oral o clopidogrel é rapidamente absorvido. A extensão de absorção do clopidogrel é de, no mínimo, 41% da dose oralmente administrada, pois se trata da fração de metabólitos radiomarcados recuperada na urina. Adicionalmente, cerca de 55% da dose administrada foi recuperada nas fezes após 5 dias da administração oral (LINS et al., 1999). Ademais, os baixos valores de  $P_{app}$  apresentados pelo clopidogrel em um estudo de permeabilidade utilizando células Caco-2 ( $P_{app} < 10^{-6}$  cm/s) e em um estudo de permeabilidade *in vitro* utilizando tecido intestinal invertido ( $P_{app}$  do clopidogrel <  $P_{app}$  dos padrões de alta permeabilidade) sugerem um processo de absorção incompleto (TAUBERT et al., 2006; LASSOUED et al., 2011).

O menor valor de solubilidade reportado, sob condições de pH fisiológico, para o clopidogrel bissulfato foi de 0,05 mg/mL (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011). Considerando 75 mg como a maior dose única administrada de clopidogrel (PLAVIX, 2012), o maior valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 1,5 L, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, tem-se que o bissulfato de clopidogrel pertence à classe 4 do SCB.

#### 5.2.3.8 *Bromoprida*

A principal ação da bromoprida está relacionada ao bloqueio dos receptores D<sub>2</sub> (dopaminérgicos) no sistema nervoso central e trato gastrointestinal (DIGESAN, 2012). A biodisponibilidade absoluta média de uma solução oral de bromoprida administrada sob regime de dose única e múltipla foi de aproximadamente 70 e 90%, respectivamente, sugerindo saturação de metabolismo de primeira passagem (LUCKER et al., 1983).

A bromoprida é livremente solúvel em HCl 0,1M (FONTANA et al., 2010), ou seja, assume-se que a sua solubilidade sob pH 1,2 é de 100 mg/mL. Não há maiores informações acerca das condições experimentais. Considerando 10 mg como a maior dose única administrada de bromoprida (DIGESAN, 2012), o valor da razão D/S sob a condição experimental reportada é de aproximadamente 0,1 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de alta solubilidade. Entretanto, é fato que o cenário descrito não contempla a rigor todas as condições experimentais de solubilidade requeridas pelo SCB (BRASIL, 2011a). A bromoprida é um análogo estrutural da metoclopramida (substituição de um Cl por um Br) e apresenta uma amina aromática primária e uma amina alifática terciária, entretanto, não foram encontrados valores das respectivas constantes de ionização, o que inviabilizou estimar a solubilidade sob outras condições de pH. Porém, a menos que a solubilidade fosse reduzida drasticamente com a elevação do pH (de 100 mg/mL para 0,04 mg/mL), fato este não esperado, uma vez que a solubilidade do seu análogo clorado (metoclopramida) mostrou-se independente da variação de pH dentro da faixa fisiológica (STOSIK et al., 2008), pode-se classificar a bromoprida como dotada de alta solubilidade.

Assim, tem-se que a bromoprida é um fármaco pertencente à classe 1 do SCB.

#### 5.2.3.9 *Candesartana cilexetila*

A candesartana é um antagonista do receptor da angiotensina II, seletivo para receptores AT<sub>1</sub> (ATACAND, 2012a). A biodisponibilidade absoluta média da candesartana após administração de uma solução oral foi de 42% (ATACAND, 2012b). Ademais, um estudo de balanço de massas recuperou aproximadamente 100% da dose radiomarcada após 7 dias de uma administração intravascular (36% nas fezes e 59% na urina) ou oral (67% nas fezes e 33% na urina) (ATACAND, 2012b). A partir destes dados calculou-se a fração absorvida pela via oral (DALVIE, 2000):

$$\text{fração}_{\text{ absorvida}} = \frac{(\text{recuperação}_{\text{ urinária}} / \text{recuperação}_{\text{ total}})_{\text{ oral}}}{(\text{recuperação}_{\text{ urinária}} / \text{recuperação}_{\text{ total}})_{\text{ iv}}}$$

A recuperação de candesartana nas fezes após a administração intravascular sugere que a excreção biliar faz parte do mecanismo de eliminação do fármaco, dessa forma, pode-se assumir que parte da fração eliminada nas fezes após administração oral foi de fato absorvida e provavelmente excretada pela via biliar, devido à semelhança com o perfil metabólico exibido pela administração intravascular. Em suma, tem-se que a fração absorvida estimada da candesartana foi de aproximadamente 53%. Adicionalmente foi demonstrado que a biodisponibilidade relativa entre a solução oral e uma formulação sob forma sólida de liberação imediata foi de apenas 32%, indicando que a dissolução da candesartana seria o passo limitante do processo de absorção (ATACAND, 2012b), uma característica de fármacos de baixa solubilidade.

Ainda, a candesartana é praticamente insolúvel em água (ATACAND, 2012c), ou seja, assume-se que a solubilidade aquosa da candesartana é de 0,01 mg/mL. Não há maiores informações acerca das condições experimentais. Considerando 32 mg como a maior dose única administrada de candesartana (ATACAND, 2012a), o valor da razão D/S sob a condição experimental anteriormente reportada é de aproximadamente 3200 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade.

Assim, tem-se que a candesartana é um fármaco pertencente à classe 4 do SCB.

#### 5.2.3.10 *Cefalexina mono-hidratada*

A cefalexina é um antibiótico do grupo das cefalosporinas, cuja ação dá-se pela inibição da síntese da parede celular bacteriana. É rapidamente absorvida após a administração oral, porém não se dispõe de dados de sua biodisponibilidade absoluta (KEFLEX, 2012). Todavia, um estudo de recuperação urinária demonstrou que 95% da dose do fármaco administrado foram excretados, sob a forma inalterada, por esta via em até 8 horas após a administração oral (GOWER; DASH, 1969).

A solubilidade intrínseca da cefalexina mono-hidratada é de 17,2 mg/mL, determinada sob pH 4,8 a 37°C (TSUJI; NAKASHIMA; YAMANA, 1979). Considerando 1000 mg como a maior dose única administrada de cefalexina (KEFLEX, 2012), o valor da razão D/S sob a condição experimental anteriormente reportada é de aproximadamente 58 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de alta solubilidade, mesmo sob a forma não-ionizada (solubilidade intrínseca).

Assim, tem-se que a cefalexina mono-hidratada é um fármaco pertencente à classe 1 do SCB.

#### 5.2.3.11 *Citrato de Sildenafil*

O sildenafil é um inibidor seletivo da enzima fosfodiesterase-5, que cliva o monofosfato cíclico de guanosina (VIAGRA, 2012). É rápida e completamente absorvido, com biodisponibilidade absoluta média de 38-41%, em função de extensivo efeito de primeira passagem hepático (WALKER et al., 1999; MUIRHEAD et al., 2002; NICHOLS; MUIRHEAD; HARNESS, 2002). Um estudo de balanço de massas recuperou aproximadamente 90% da dose radiomarcada, sob a forma exclusiva de metabólitos, administrada pela via intravascular (75% nas fezes e 13% na urina) ou oral (79% nas fezes e 12% na urina). A partir destes dados calculou-se a fração absorvida pela via oral (DALVIE, 2000) conforme indicado a seguir:

$$\text{fração}_{\text{ absorvida}} = \frac{(\text{recuperação}_{\text{ urinária}} / \text{recuperação}_{\text{ total}})_{\text{ oral}}}{(\text{recuperação}_{\text{ urinária}} / \text{recuperação}_{\text{ total}})_{\text{ iv}}}$$

Dessa forma, pode-se assumir que a fração eliminada nas fezes após administração oral foi de fato absorvida e provavelmente excretada pela via biliar, devido à semelhança com o perfil metabólico exibido pela administração intravascular. Em suma, tem-se que a fração absorvida do sildenafil foi de aproximadamente 90% (MUIRHEAD et al., 2002). Adicionalmente, um estudo de permeabilidade utilizando células Caco-2 demonstrou que o sildenafil apresenta coeficiente de permeabilidade aparente ( $P_{app} = 27,4 \times 10^{-6}$  cm/s) semelhante ao do diazepam ( $28,4 \times 10^{-6}$  cm/s) e maior que aquele da fluoxetina ( $8,1 \times 10^{-6}$  cm/s), cafeína ( $14,2 \times 10^{-6}$  cm/s), teofilina ( $16 \times 10^{-6}$  cm/s) e verapamil ( $20,8 \times 10^{-6}$  cm/s), fármacos cuja fração absorvida é maior que 85% (LAU et al., 2004b).

A solubilidade do citrato de sildenafil foi pH dependente, oscilando de 7 a 0,025 mg/mL sob pH 3 e pH 7 a 37°C, respectivamente (WANG; CHOW; ZOU, 2008). Considerando 100 mg como a maior dose única administrada de sildenafil (VIAGRA, 2012), o maior valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 4 L, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, tem-se que o citrato de sildenafil pertence à classe 2 do SCB.

#### 5.2.3.12 Cloridrato de Cinarizina

A cinarizina inibe as contrações das células musculares lisas da vasculatura por meio do bloqueio de canais de cálcio. Não foram encontrados dados acerca da fração absorvida da cinarizina (STUGERON, 2012). Um estudo de permeabilidade *in vitro* com tecido não invertido montado em câmaras de difusão demonstrou que a  $P_{app}$  da cinarizina ( $P_{app} 1,5 \times 10^{-6}$  cm/s) foi menor que aquele do diazepam ( $P_{app} 25 \times 10^{-6}$  cm/s), um padrão de alta permeabilidade (KATNENI et al., 2008).

A solubilidade do cloridrato de cinarizina, uma base fraca cujos valores de pKa são 1,95 e 7,7, foi pH dependente, oscilando de 0,29 mg/mL sob pH 2 a 0,002 mg/mL sob pH 6,5 à 37°C (GU et al., 2005; PARIKH et al., 2006; NAGARWAL et al., 2010; ALHNAN et al., 2010). Considerando 75 mg como a maior dose única administrada de cinarizina (STUGERON, 2012), o maior valor da

razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 37,5 L, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, tem-se que o cloridrato de cinarizina pertence à classe 4 do SCB.

#### 5.2.3.13 *Cloridrato de Flunarizina*

A flunarizina é um antagonista seletivo de canais de cálcio. Derivado difluorado da piperazina controla o influxo de cálcio em diferentes tecidos. Não há dados sobre a biodisponibilidade absoluta da flunarizina. Um estudo de balanço de massas demonstrou que a recuperação do fármaco inalterado na urina e fezes foi de apenas 0,01% e 5%, respectivamente, em um período de 48 horas, sugerindo extensivo efeito de primeira passagem (VERTIX, 2012; HOLMES et al., 1984). Não foram encontrados dados de permeabilidade oriundos de estudos com monocamadas celulares ou estudos de perfusão em modelos animais. O valor do ClogP da flunarizina (6,34) foi maior que aquele do metoprolol (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011).

A solubilidade aquosa da flunarizina foi de 0,0165 mg/mL a  $25\pm 1^\circ\text{C}$  (MARIN; MARGARIT; SALCEDO, 2002). Considerando 10 mg como a maior dose única administrada de flunarizina (VERTIX, 2012), o valor da razão D/S sob a condição experimental anteriormente reportada é de aproximadamente 600 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade decorrente principalmente da baixa dose administrada.

Assim, em função da alta lipofilicidade apresentada pela flunarizina (ClogP), e devido à ausência de dados suplementares da permeabilidade da mesma, optou-se por classificá-la provisoriamente como pertence à classe 2 do SCB.

#### 5.2.3.14 *Cloridrato de Sertralina*

A sertralina é um potente inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ZOLOFT, 2012). A sertralina é lentamente absorvida após a administração oral, com  $T_{\max}$  ao redor de 6-8 horas e, apesar da ausência de dados sobre a biodisponibilidade absoluta da sertralina em humanos, esta foi de 36 e 22% em ratos e cachorros, respectivamente (TREMAINE; WELCH; RONFELD, 1989). A administração oral de cápsulas de sertralina radiomarcada

em cachorros, cujos dutos biliares encontravam-se canulados, resultou em recuperação urinária, biliar e fecal de 6,5%, 66,5% e 9,7%, respectivamente, em até 72 horas (TREMAINE; WELCH; RONFELD, 1989). Um estudo de balanço de massas em humanos demonstrou que aproximadamente 45% da dose administrada oralmente foram recuperados na urina e 45% (sendo 14% sobre a forma inalterada) nas fezes em até 9 dias (WARRINGTON et al., 1992; HIEMKE; HARTTER, 2000). Apesar de a maior fração excretada nas fezes ser composta por metabólitos e do indicativo de predomínio da via biliar na excreção da sertralina em modelos animais, devido à ausência de informações sobre a extensão do metabolismo pré-sistêmico na biotransformação da sertralina em humanos, não se faz possível mensurar a fração absorvida do fármaco. Adicionalmente, um estudo de permeabilidade utilizando células MDCK-MDR1 demonstrou que a sertralina apresenta coeficiente de permeabilidade aparente ( $P_{app} = 1,9 \times 10^{-6}$  cm/s) menor que aquele do diazepam ( $27,7 \times 10^{-6}$  cm/s) e lamotrigina ( $22,9 \times 10^{-6}$  cm/s), fármacos cuja fração absorvida é maior que 85% (FENG et al., 2007).

O menor valor de solubilidade reportado, sob condições de pH fisiológico, para o cloridrato de sertralina foi de 3,8 mg/mL (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011). Considerando 200 mg como a maior dose única administrada de sertralina (RISPERDAL, 2012), o valor da razão D/S sob a condição experimental reportada é de aproximadamente 53 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de alta solubilidade.

Assim, tem-se que o cloridrato de sertralina pertence à classe 3 do SCB.

#### 5.2.3.15 Cloridrato de Hidroxizina

A hidroxizina é um fármaco anti-histamínico de longa duração e alta afinidade pelos receptores H1. É rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, porém não há dados sobre a fração absorvida em humanos (PRURIZIN, 2012). Ademais, um estudo de permeabilidade utilizando células Caco-2 demonstrou que a hidroxizina apresenta  $P_{app}$  de  $13,4 \times 10^{-6}$  cm/s, entretanto, não se avaliou conjuntamente padrões de alta e baixa permeabilidade (KANDIMALLA; DONOVAN, 2005). Ainda que se considere o critério de avaliação da fração absorvida com base nos valores de  $P_{app}$  propostos por Yee (1997),

segundo o qual um fármaco seria bem absorvido (fração absorvida de 70 - 100%) quando apresentasse  $P_{app} > 10 \times 10^{-6}$  cm/s, não se garante que a hidroxizina satisfaria o critério de alta permeabilidade proposto pelo SCB (fração absorvida > 85%) (BRASIL, 2011a). Complementarmente, a extensão de absorção da hidroxizina em ratos é de apenas 70% da dose administrada intraperitonealmente, pois se trata da fração de metabólitos radiomarcados recuperada na urina (16%) e bile (54%). Adicionalmente 30% da dose administrada foram recuperados nas fezes após 5 dias da administração (PONG; HUANG, 1974).

O perfil de solubilidade da hidroxizina a  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  foi pH-dependente, oscilando entre 0,72 mg/mL e 11,86 mg/mL sob pH 6,1 e 7,3, respectivamente (KANDIMALLA; DONOVAN, 2005). Considerando 25 mg como a maior dose única administrada de hidroxizina (PRURIZIN, 2012), o maior valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 35 mL, mesmo sob condições de pH conservadoras ( $\text{pH} > 6,8$ ), ou seja, trata-se de um fármaco de alta solubilidade (BRASIL, 2011a). Ainda, sendo a hidroxizina uma base fraca com pKa de 7,4, espera-se aumento da solubilidade frente à redução do pH.

Assim, tem-se que o cloridrato de hidroxizina pertence à classe 3 do SCB.

#### 5.2.3.16 *Cloridrato de Paroxetina*

A paroxetina é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (PAXIL, 2012a). É completamente absorvida pelo trato gastrointestinal após a administração de uma solução oral (PAXIL, 2012b), cujo perfil farmacocinético foi bioequivalente àquele gerado pela administração oral de comprimidos (VAN DEN TWEEL; RELLEKE; MUNIZ, 2007). Ademais, um estudo de balanço de massas demonstrou que aproximadamente 64% da dose administrada oralmente foram recuperados na urina e 36% nas fezes, provavelmente eliminada via bile (LUND et al., 1979; KAYE et al., 1989; PAXIL, 2012b). Não foram encontrados dados de permeabilidade oriundos de estudos com monocamadas celulares ou estudos de perfusão em modelos animais. O valor do ClogP da paroxetina (3,82) foi maior que aquele do metoprolol (CHEMEXPER, 2012).

O menor valor de solubilidade reportado, sob condições de pH fisiológico, para o cloridrato de paroxetina foi de 5,4 mg/mL (BENET;

BROCCATELLI; OPREA, 2011). Considerando 40 mg como a maior dose única administrada de paroxetina (PAXIL, 2012), o valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 7,4 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de alta solubilidade (BRASIL, 2011a). Entretanto, é fato que o cenário descrito não contempla a rigor todas as condições experimentais de solubilidade requeridas pelo SCB (BRASIL, 2011a). Todavia, sendo a paroxetina um composto básico com pKa ao redor de 9,5, espera-se aumento da solubilidade frente à redução do pH.

Assim, em função da alta lipofilicidade apresentada pela paroxetina (ClogP), e devido à ausência de dados suplementares da permeabilidade da mesma, optou-se por classificá-la provisoriamente como pertence à classe 1 do SCB.

#### *5.2.3.17 Cloridrato de Pioglitazona*

A pioglitazona é um agente antidiabético da classe das tiazolidinedionas que depende da presença de insulina para o mecanismo de ação. Diminui a resistência insulínica periférica e hepática, resultando no aumento da disponibilidade insulino-dependente de glicose e diminuição da liberação de glicose hepática (ACTOS, 2012a). Após a administração oral, a pioglitazona é bem absorvida, com biodisponibilidade absoluta média de aproximadamente 85% (ECKLAND; DANHOF, 2000; HANEFELD, 2001). Não foram encontrados dados de permeabilidade oriundos de estudos com monocamadas celulares ou estudos de perfusão em modelos animais.

O cloridrato de pioglitazona é praticamente insolúvel em água (ACTOS, 2012b), ou seja, assume-se que sua solubilidade é de 0,01 mg/mL. Não há maiores informações acerca das condições experimentais. Considerando 30 mg como a maior dose única administrada de pioglitazona (ACTOS, 2012a), o valor da razão D/S sob a condição experimental acima reportada é de aproximadamente 3 L, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade.

Assim, tem-se que o cloridrato de pioglitazona pertence à classe 2 do SCB.

#### *5.2.3.18 Cloridrato de Terbinafina*

A terbinafina é uma alilamina com amplo espectro de atividade contra fungos patogênicos da pele, cabelo e unhas, cujo mecanismo de ação baseia-se na inibição da biossíntese de esteróis fúngicos acarretando deficiência de ergosterol e acúmulo intracelular de esqualeno resultando em morte do fungo (LAMISIL, 2012). Após a administração de uma dose única oral a terbinafina é rapidamente absorvida e sua extensão de absorção é de, no mínimo, 70% da dose oralmente administrada, que representa a fração radiomarcada recuperada na urina (JENSEN, 1988). Adicionalmente, um estudo de permeabilidade utilizando células Caco-2 demonstrou que a terbinafina apresenta coeficiente de permeabilidade aparente ( $P_{app} = 0,12 \times 10^{-6}$  cm/s) muito baixo e ainda menor que aquele da sertralina, um fármaco dotado de baixa permeabilidade ( $2,8 \times 10^{-6}$  cm/s) (INGELS; OTH; AUGUSTIJNS, 2012).

A solubilidade do cloridrato de terbinafina foi pH dependente oscilando de 2,7 a 0,0009 mg/mL sob pH 2,0 e 8,05, sem maiores detalhes sob as condições experimentais (TUBIC-GROZDANIS; BOLGER; LANGGUTH, 2008). Outros autores reportam solubilidade de 0,02 mg/mL sob pH 6,8 (HENDRIKSEN; FELIX; BOLGER, 2003). Considerando 250 mg como a maior dose única administrada de terbinafina (LAMISIL, 2012), o maior valor da razão D/S sob a condição experimental mais crítica, porém que ainda reflete as condições fisiológicas, é de aproximadamente 12,5 L, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade.

Assim, tem-se que o cloridrato de terbinafina pertence à classe 4 do SCB.

#### 5.2.3.19 Clozapina

A clozapina é um agente antipsicótico antagonista de receptores dopaminérgicos  $D_4$ . A extensão de absorção da clozapina é de, no mínimo, 50% da dose oralmente administrada, pois se trata da fração de metabólitos radiomarcados recuperada na urina. Adicionalmente 30% da dose administrada foram recuperados nas fezes após 6 dias da administração oral (LEPONEX, 2012; DAIN; NICOLETTI; BALLARD, 1997). Ademais, a permeabilidade aparente da clozapina em células MDCK ( $P_{app} = 13 \times 10^{-6}$  cm/s) foi menor que aquela

apresentada pelos padrões de alta permeabilidade metoprolol ( $P_{app} = 23,6 \times 10^{-6}$  cm/s) e verapamil ( $P_{app} = 24,3 \times 10^{-6}$  cm/s) (HUANG et al., 2010).

O menor valor de solubilidade reportado, sob condições de pH fisiológico, para a clozapina foi de 0,01 mg/mL (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011). Considerando 300 mg como a maior dose única administrada de clozapina (LEPONEX, 2012), o valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 3 L, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, tem-se que a clozapina pertence à classe 4 do SCB.

#### 5.2.3.20 *Deflazacorte*

O deflazacorte é um glicocorticóide derivado da prednisolona dotado de atividade anti-inflamatória (CALCORT, 2012). Após a administração oral, o deflazacorte é bem absorvido e imediatamente convertido pelas esterasas plasmáticas em metabólito ativo. A fração absorvida do deflazacorte é de, no mínimo, 68% da dose oralmente administrada, pois se trata da fração recuperada na urina (ALESSANDRO et al., 1980). Não foram encontrados dados de permeabilidade oriundos de estudos com monocamadas celulares ou estudos de perfusão em modelos animais. O valor do ClogP do deflazacorte (1,23) foi menor que aquele do metoprolol (CHEMEXPER, 2012).

A solubilidade do deflazacorte em água a 37°C foi de 0,11 mg/mL (SPERANDEO & KASSUHA, 2009). Considerando 30 mg como a maior dose única administrada de deflazacort (CALCORT, 2012), o valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 272 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, em função da baixa lipofilicidade apresentada pelo deflazacorte (ClogP) e devido à ausência de dados suplementares da permeabilidade do mesmo, optou-se por classificá-lo provisoriamente como pertence à classe 4 do SCB.

#### 5.2.3.21 *Desloratadina*

A desloratadina é um potente antagonista seletivo dos receptores  $H_1$  periféricos da histamina e, portanto, desprovido do efeito sedativo (DESALEX, 2012). A extensão de absorção da desloratadina é de, no mínimo, 41% da dose

oralmente administrada, pois se trata da fração de metabólitos radiomarcados recuperada na urina. Adicionalmente 47% da dose administrada foram recuperados nas fezes após 10 dias da administração oral (MOLIMARD; DIQUET; BENEDETTI, 2004; RAMANATHAN et al., 2007). Não foram encontrados dados de permeabilidade oriundos de estudos com monocamadas celulares ou estudos de perfusão em modelos animais. O valor do ClogP da desloratadina (3,83) foi maior que aquele do metoprolol (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011).

A solubilidade intrínseca da desloratadina, uma base fraca cujos valores de pKa são 4,41 e 9,97, foi de aproximadamente 0,12 mg/mL, determinada sob pH 12 a 25°C (POPOVIC; CAKAR; AGBABA, 2009). Assim, mesmo considerando o valor crítico da solubilidade da desloratadina (solubilidade intrínseca) tem-se que a maior dose única administrada (5 mg) (DESALEX, 2012) solubiliza-se completamente (razão D/S) em aproximadamente 42 mL.

Assim, em função da alta lipofilicidade apresentada pela desloratadina (ClogP), e devido à ausência de dados suplementares da permeabilidade da mesma, optou-se por classificá-la provisoriamente como pertence à classe 1 do SCB.

#### 5.2.3.22 *Dicloridrato de Betaistina*

A betaistina é estruturalmente semelhante à histamina e apresenta uma fraca ação agonista sobre os receptores H<sub>1</sub> e propriedades antagonistas marcantes sobre o receptor H<sub>3</sub> do sistema nervoso central e autônomo. O dicloridrato de betaistina é prontamente e quase completamente absorvido após administração oral. Ademais, 85% de uma dose oralmente administrada do fármaco foram recuperados na urina (BETASERC, 2012).

A betaistina é muito solúvel em água (USP, 2009), ou seja, assume-se que a solubilidade aquosa da betaistina é de 1000 mg/mL. Não há maiores informações acerca das condições experimentais. Considerando 24 mg como a maior dose única administrada de betaistina (BETASERC, 2012), o valor da razão D/S sob a condição experimental anteriormente reportada é de aproximadamente 0,02 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de alta solubilidade. Entretanto, é fato que o cenário descrito não contempla a rigor todas as condições

experimentais de solubilidade requeridas pelo SCB (BRASIL, 2011a). Todavia, sendo uma base fraca com pKa de 3,5 e 9,7, pode-se assumir que a condição experimental citada (água, com pH ao redor de 7,0) represente a solubilidade crítica, uma vez que sob elevado pH (mínimo de duas vezes o valor do pKa) as bases fracas estariam completamente não ionizadas, aproximando-se, portanto, do valor da solubilidade intrínseca da molécula (HENDRIKSEN; FELIX; BOLGER, 2003). Desta forma, espera-se um aumento da solubilidade frente à redução do pH.

Assim, tem-se que o dicloridrato de betaistina é um fármaco pertencente à classe 1 do SCB.

#### 5.2.3.23 *Domperidona*

A domperidona é um antagonista da dopamina dotada de efeitos gastrocinéticos e antieméticos. É rapidamente absorvida após administração oral, porém apresenta baixa biodisponibilidade absoluta (aproximadamente 15%) em função do extensivo metabolismo de primeira passagem e pré-sistêmico (HEYKANTS et al., 1981). Complementarmente, um estudo de balanço de massas demonstrou que 31% (0,4% sob a forma inalterada) da dose radiomarcada administrada oralmente foram recuperados na urina, sendo 66% (7% sob a forma inalterada) recuperados nas fezes (MEULDERMANS et al., 1981). Ademais, a permeabilidade aparente da domperidona em células Caco-2 ( $P_{app} = 3,18 \times 10^{-6}$  cm/s) foi menor que aquela apresentada pelos padrões de alta permeabilidade antipirina ( $P_{app} = 55,6 \times 10^{-6}$  cm/s), amitriptilina ( $P_{app} = 21 \times 10^{-6}$  cm/s) e verapamil ( $P_{app} = 62,4 \times 10^{-6}$  cm/s) (FAASSEN et al., 2003).

O perfil de solubilidade da domperidona, uma base fraca com valores de pKa de 7,6, 11,1 e 11,8, foi pH-dependente, oscilando entre 0,003 mg/mL e 0,566 mg/mL sob pH 7,0 e 1,0 a 37°C, respectivamente (ZHANG et al., 2010). Considerando 20 mg como a maior dose única administrada de domperidona (MOTILIUM, 2012), o maior valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 6,6 L, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, tem-se que a domperidona pertence à classe 4 do SCB.

#### 5.2.3.24 *Finasterida*

A finasterida é um inibidor específico da enzima 5 $\alpha$ -redutase tipo II, uma enzima intracelular que metaboliza a testosterona em diidrotestosterona (DHT). Sua biodisponibilidade absoluta após a administração oral é de 80%. Complementarmente, um estudo de balanço de massas demonstrou que apenas 39% da dose radiomarcada administrada oralmente foram recuperados na urina, sendo 57% recuperados nas fezes em 7 dias (PROSCAR, 2012; CARLIN et al., 1991). A fração da dose de finasterida administrada diretamente no jejuno de porcos que atingiu a veia porta foi de aproximadamente 100%. Tal dado em conjunto com o fato de a administração concomitante de cetoconazol aumentar a biodisponibilidade e prolongar a meia vida de eliminação da finasterida ratifica que a biodisponibilidade absoluta da finasterida não foi maior que 80% em razão do efeito de primeira passagem e não do metabolismo pré-sistêmico (LUNDHAL et al., 2011), assim, é factível assumir que a fração absorvida é maior que 85%, tratando-se, portanto, de um fármaco de alta permeabilidade intestinal.

O menor valor de solubilidade reportado, sob condições de pH fisiológico, para a finasterida foi de 0,043 mg/mL (LOFTSSON et al., 2006). Considerando 5 mg como a maior dose única administrada de finasterida (PROSCAR, 2012), o valor da razão D/S sob a condição experimental anteriormente reportada é de aproximadamente 116 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de alta solubilidade decorrente principalmente da baixa dose administrada.

Assim, tem-se que a finasterida pertence à classe 1 do SCB.

#### 5.2.3.25 *Fumarato de Quetiapina*

A quetiapina é um agente antipsicótico atípico, dotado de afinidade pelos receptores de serotonina (5HT<sub>2</sub>) e dopamina D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub> (SEROQUEL, 2012). A quetiapina é rapidamente absorvida após a administração oral, porém não há dados de biodisponibilidade absoluta tradicional (extravasular *versus* intravasular). Por outro lado, um estudo de biodisponibilidade relativa demonstrou que a administração de quetiapina sob a forma farmacêutica de comprimidos é comparável à administração de uma solução oral (DEVANE; NEMEROFF, 2001). Ademais, um estudo de balanço de massas demonstrou que aproximadamente

73% da dose administrada oralmente foram recuperados na urina e 20% nas fezes (DEVANE; NEMEROFF, 2001). Adicionalmente, dois estudos de permeabilidade utilizando células MDCKII-MDR1 demonstraram que a quetiapina apresenta coeficiente de permeabilidade aparente ( $P_{app} = 33 \times 10^{-6}$  cm/s) maior que aquele da amitriptilina ( $10 \times 10^{-6}$  cm/s), lamotrigina ( $20 \times 10^{-6}$  cm/s) e fluoxetina ( $6 \times 10^{-6}$  cm/s), fármacos dotados de alta permeabilidade (DI et al., 2009; SUMMERFIELD et al., 2007).

A solubilidade do fumarato de quetiapina foi levemente pH-dependente oscilando entre 2,37 mg/mL e 94,3 mg/mL sob pH 9,0 e pH 1,0 a 25°C, respectivamente (SEROQUEL XR, 2012). Considerando 300 mg como a maior dose única administrada de quetiapina (SEROQUEL, 2012), o maior valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 127 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de alta solubilidade (BRASIL, 2011a), mesmo sob uma condição de pH mais conservadora que aquela estabelecida pelo SCB.

Assim, tem-se que o fumarato de quetiapina pertence à classe 1 do SCB.

#### 5.2.3.26 Fumarato de Tenofovir Desoproxila

O fumarato de tenofovir desoproxila é convertido, *in vivo*, em tenofovir, um fosfonato do nucleosídeo acíclico (nucleotídeo) análogo da adenosina 5'-monofosfato, sendo ativo contra a transcriptase reversa do HIV-1 (VIREAD, 2012a). Após a administração oral, o tenofovir desoproxila é rapidamente absorvido, com biodisponibilidade oral de 25 e 39%, sob condições de jejum e pós-prandial, respectivamente (BARDITCH-CROVO et al., 2001). Adicionalmente, um estudo de permeabilidade utilizando células Caco-2/TC7 demonstrou que o tenofovir desoproxila apresenta coeficiente de permeabilidade aparente ( $P_{app} = 0,67 \times 10^{-6}$  cm/s) menor que aquele do propranolol, um padrão de alta permeabilidade ( $24,97 \times 10^{-6}$  cm/s), e da ranitidina, um padrão de baixa permeabilidade ( $P_{app} 1,98 \times 10^{-6}$  cm/s) (VIREAD, 2012b).

O menor valor de solubilidade reportado, sob condições de pH fisiológico, para o fumarato de tenofovir desoproxila foi de 13,4 mg/mL (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011). Considerando 300 mg como a maior dose única administrada de tenofovir desoproxila (VIREAD, 2012a), o valor da razão D/S sob

a condição experimental reportada é de aproximadamente 22 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de alta solubilidade.

Assim, tem-se que o fumarato de tenofovir desoproxila pertence à classe 3 do SCB.

#### 5.2.3.27 Gabapentina

A gabapentina é estruturalmente relacionada ao neurotransmissor GABA (ácido gama aminobutírico), sendo indicada para o alívio da dor neuropática, porém seu mecanismo de ação analgésico ainda não foi completamente elucidado. Sua biodisponibilidade absoluta é inversamente proporcional às doses orais administradas, oscilando de 60 a 40% para doses de 300 a 1600 mg, respectivamente (MCLEAN, 1994). Tais resultados foram ratificados em estudos de perfusão intestinal *in situ* e estudos de permeabilidade *in vitro* utilizando saco intestinal invertido de ratos, que demonstraram redução da permeabilidade efetiva da gabapentina com o aumento da dose, comportamento condizente com um processo de absorção mediado por carregadores de influxo (STEWART et al., 1993; MADAN et al., 2005). Trata-se de processo de absorção incompleto e limitado pela dose, características de um fármaco de baixa permeabilidade. Ademais, a permeabilidade aparente da gabapentina em células Caco-2 e MDCK ( $P_{app} = 3,2 \times 10^{-6}$  e  $0,73 \times 10^{-6}$  cm/s) foi menor que aquela apresentada pelo propranolol ( $P_{app} = 20 \times 10^{-6}$  cm/s), um padrão de alta permeabilidade (CUNDY et al., 2004).

O menor valor de solubilidade reportado, sob condições de pH fisiológico, para a gabapentina foi de 10 mg/mL (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011). Considerando 600 mg como a maior dose única administrada de gabapentina (NEURONTIN, 2012), o valor da razão D/S sob a condição experimental anteriormente reportada é de 60 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de alta solubilidade.

Assim, tem-se que a gabapentina pertence à classe 3 do SCB.

#### 5.2.3.28 Glimepirida

A glimepirida diminui as concentrações sanguíneas da glicose, principalmente pela estimulação da secreção de insulina pelas células beta do

pâncreas. Este efeito está baseado predominantemente no aumento da resposta das células beta do pâncreas ao estímulo fisiológico da glicose (AMARYL, 2012). A biodisponibilidade absoluta da glimepirida é 100% após administração oral (BADIAN et al., 1994).

O menor valor de solubilidade reportado, sob condições de pH fisiológico, para a gabapentina foi de 0,0012 mg/mL (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011). Considerando 6 mg como a maior dose única administrada de glimepirida (AMARYL, 2012), o valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 5000 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, tem-se que a glimepirida pertence à classe 2 do SCB.

#### 5.2.3.29 Hemitartarato de Zolpidem

O zolpidem é um agente hipnótico pertencente ao grupo das imidazopiridinas, antagonista seletivo dos receptores GABA-ômega, controladores da abertura dos canais de cloro (STILNOX, 2012). Após a administração oral, o zolpidem é rapidamente absorvido através do trato gastrointestinal e é extensamente biotransformado (VON MOLTKE et al., 1999), com biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 70% (HOEHNS; PERRY, 1993). Adicionalmente, um estudo de permeabilidade utilizando células Caco-2 e MDCK-MDR1 demonstrou que o zolpidem apresenta coeficientes de permeabilidade aparente ( $P_{app} = 365$  e  $319$  nm/s, em Caco-2 e MDCK-MDR1) semelhantes ou maiores que aqueles do alprazolam ( $P_{app} = 369$  e  $255$  nm/s, em Caco-2 e MDCK-MDR1) e do verapamil ( $P_{app} = 318$  e  $138$  nm/s, em Caco-2 e MDCK-MDR1), fármacos cujas frações absorvidas são maiores que 85% (GERTZ et al., 2010).

A solubilidade aquosa do hemitartrato de zolpidem foi de 0,25 mg/mL a 37°C (TRAPANI et al., 1999). Considerando 10 mg como a maior dose única administrada de zolpidem (STILNOX, 2012), o valor da razão D/S sob a condição experimental reportada é de aproximadamente 40 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de alta solubilidade. Entretanto, é fato que o cenário descrito não contempla a rigor todas as condições experimentais de solubilidade requeridas pelo SCB (BRASIL, 2011a). Todavia, sendo o zolpidem uma base fraca espera-se aumento da solubilidade frente à redução do pH.

Assim, tem-se que o hemitartrato de zolpidem pertence à classe 1 do SCB.

#### 5.2.3.30 *Isotretinoína*

A isotretinoína é um estereoisômero sintético da tretinoína e é muito eficaz na cura da acne, pois afeta todos os fatores etiológicos da doença como a produção sebácea, a hiperqueratinização folicular, a colonização do ducto com *Propionibacterium acnes* e o processo inflamatório (ROACUTAN, 2012). Devido à sua alta lipofilicidade, a absorção oral da isotretinoína é aumentada quando administrada conjuntamente com alimentos, porém não há dados sobre a biodisponibilidade absoluta oral da substância em humanos, entretanto, um estudo de balanço de massas demonstrou que aproximadamente 65% da dose radiomarcada administrada foi eliminada inalterada pelas fezes (KHOO; REIK; COLBURN, 1982). A extensão da eliminação de fármaco pelas fezes, principalmente sob a forma inalterada, não necessariamente reflete a fração absorvida, pois pode representar a fração eliminada pela bile (e conseqüentemente absorvida) e a fração não absorvida pelo trato gastrintestinal. Adicionalmente, um estudo de perfusão intestinal em humanos demonstrou que a isotretinoína apresenta coeficiente de permeabilidade efetiva ( $P_{\text{eff}} = 0,99 \times 10^4$  cm/s) menor que aquele do metoprolol ( $P_{\text{eff}} = 1,34 \times 10^4$  cm/s), um padrão de alta permeabilidade (LENNERNAS, 2007).

A isotretinoína é praticamente insolúvel em água (LIN et al., 2007), ou seja, assume-se que a solubilidade aquosa da isotretinoína é de 0,01 mg/mL. Não há maiores informações sobre as condições experimentais. Considerando 70 mg como a maior dose única administrada de isotretinoína (ROACUTAN, 2012), o valor da razão D/S sob a condição experimental anteriormente reportada é de 7 L, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade.

Assim, tem-se que a isotretinoína pertence à classe 4 do SCB.

#### 5.2.3.31 *Lamotrigina*

A lamotrigina age nos canais de sódio sensíveis à diferença de potencial, estabilizando as membranas neuronais e inibindo a liberação de neurotransmissores, principalmente de glutamato, um aminoácido excitatório que

apresenta importante papel no desencadeamento de crises epiléticas (LAMICTAL, 2012). A absorção oral da lamotrigina é rápida e completa, sem metabolismo significativo de primeira passagem, com biodisponibilidade absoluta de 98% (RAMBECK; WOLF, 1993). Ademais, um estudo de balanço de massas demonstrou que minimamente 85% da dose administrada oralmente foram recuperados na urina (COHEN et al., 1987; POSNER et al., 1989).

O menor valor de solubilidade reportado, sob condições de pH fisiológico, para a lamotrigina foi de 0,17 mg/mL (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011). Considerando 200 mg como a maior dose única administrada de lamotrigina (LAMICTAL, 2012), o maior valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 1,2 L, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, tem-se que a lamotrigina pertence à classe 2 do SCB.

#### 5.2.3.32 *Leflunomida*

A leflunomida é um agente antirreumático com propriedades antiproliferativas. A leflunomida é rapidamente convertida no seu metabólito ativo (A771726), por meio do metabolismo pré-sistêmico na parede intestinal e efeito de primeira passagem pelo fígado (ARAVA, 2012a). A extensão de absorção da leflunomida é de no mínimo 43% da dose oralmente administrada, pois se trata da fração de metabólitos radiomarcados recuperada na urina. Adicionalmente 48% da dose administrada foram recuperados nas fezes após 28 dias da administração oral (ROZMAN, 2002; ARAVA, 2012b). A administração de carvão ativado 120 horas após a administração oral da leflunomida provocou redução da sua meia-vida de eliminação de 240 para 30 horas, retornando para 228 horas após o término do efeito do carvão. Tal dado indica que a leflunomida sofre recirculação entero-hepática, assim, uma importante parcela da fração eliminada nas fezes deve-se à excreção biliar (ARAVA, 2012b). A biodisponibilidade absoluta da leflunomida em ratos, coelhos e gatos é de 86-100% (LUCIEN et al., 1995; MEHL et al., 2011; ROZMAN, 2002).

A solubilidade da leflunomida a  $25\pm 1^\circ\text{C}$  foi de aproximadamente 0,02 mg/mL, independente da condição de pH (1,2 a 6,8) (ARAVA, 2012b). Considerando 100 mg como a maior dose única administrada de leflunomida

(ARAVA, 2012a), o valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 5 L, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, tem-se que a leflunomida pertence à classe 2 do SCB.

#### 5.2.3.33 *Letrozol*

O letrozol é um inibidor seletivo da aromatase, resultando em redução da biossíntese de estrógenos em todos os tecidos (FEMARA, 2012a). O letrozol é rápida e completamente absorvido, com biodisponibilidade absoluta de 100% após administração oral (SIOUFI et al., 1997). Ademais, um estudo de balanço de massas demonstrou que 88% da dose radiomarcada administrada oralmente foram recuperados na urina em até 14 dias (FEMARA, 2012b).

O menor valor de solubilidade reportado, sob condições de pH fisiológico, para o letrozol foi de 0,041 mg/mL (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011). Considerando 2,5 mg como a maior dose única administrada de letrozol (FEMARA, 2012a), o valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 61 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de alta solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, tem-se que o letrozol pertence à classe 1 do SCB.

#### 5.2.3.34 *Loratadina*

A loratadina é um potente antagonista seletivo dos receptores H<sub>1</sub> periféricos da histamina (CLARITIN, 2012). A extensão de absorção da desloratadina é de, no mínimo, 41% da dose oralmente administrada, representando a fração de metabólitos radiomarcados recuperada na urina. Adicionalmente 43% da dose administrada foram recuperados nas fezes após 10 dias da administração oral (RAMANATHAN et al., 2007). Complementarmente, um estudo de permeabilidade utilizando células Caco-2 demonstrou que loratadina apresenta um coeficiente de permeabilidade aparente ( $P_{app} = 48 \times 10^{-6}$  cm/s) maior que aquele do propranolol ( $38 \times 10^{-6}$  cm/s), um dos padrões de alta permeabilidade (KHAN et al., 2004).

A solubilidade intrínseca da loratadina, uma base fraca com pKa de 5,25, foi de aproximadamente 0,003 mg/mL, determinada sob pH 7,5 a 25°C (POPOVIC; CAKAR; AGBABA, 2009). Em outro estudo o perfil de solubilidade da loratadina foi pH-dependente, oscilando entre 0,006 mg/mL e 4,6 mg/mL sob pH

6,5 e 1,2, respectivamente (KHAN et al., 2004). Considerando 10 mg como a maior dose única administrada de loratadina (CLARITIN, 2012), o maior valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 1,6 L, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, tem-se que a loratadina pertence à classe 2 do SCB.

#### 5.2.3.35 *Losartana potássica*

A losartana é um agente anti-hipertensivo, antagonista seletivo do receptor  $AT_1$  da angiotensina II (COZAAR, 2012). Após a administração oral, a losartana é bem absorvida, apesar de sofrer extensivo efeito de primeira passagem. Sua biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 33% (LO et al., 1995). A extensão de absorção da losartana é de, no mínimo, 35% da dose oralmente administrada, representando a fração radiomarcada recuperada na urina. Adicionalmente 60% da dose administrada foram recuperados nas fezes (COZAAR, 2012). Ainda, um estudo de perfusão intestinal em humanos demonstrou que a losartana apresenta coeficiente de permeabilidade efetiva ( $P_{eff} = 1,15 \times 10^4$  cm/s) ligeiramente menor que aquele do metoprolol ( $P_{eff} = 1,34 \times 10^4$  cm/s), um padrão de alta permeabilidade (LENNERNAS, 2007). Por fim, estudos de permeabilidade utilizando células MDCK-MDR1 e Caco-2 demonstraram que a losartana apresenta valores de  $P_{app}$  de  $0,25 \times 10^{-6}$  e  $7,96 \times 10^{-6}$  cm/s, respectivamente, sendo que a absorção através das monocamadas foi significativamente dependente da temperatura, e, portanto, de transporte ativo (SOLDNER et al., 2000), características de um fármaco de baixa permeabilidade. Como não foram avaliados conjuntamente à losartana padrões de alta e baixa permeabilidade, mesmo aplicando-se o critério de avaliação da fração absorvida com base nos valores de  $P_{app}$  propostos por Yee (1997), a losartana potássica seria classificada como moderadamente absorvida (fração absorvida de 20 - 70%), não satisfazendo o critério de alta permeabilidade proposto pelo SCB (fração absorvida > 85%) (BRASIL, 2011a).

A solubilidade da losartana foi pH-dependente, com curva em formato de “U”, oscilando de 1,0 a 0,1 mg/mL sob pH 1,4 e 3,0 a 37°C e de 0,12 a 10 mg/mL sob pH 4,5 e 6,8 a 37°C (CASTAN et al., 2006). Considerando 100 mg como a maior dose única administrada de losartana potássica (COZAAR, 2012), o

valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 1000 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, tem-se que a losartana é um fármaco pertencente à classe 4 do SCB.

#### 5.2.3.36 *Meloxicam*

O meloxicam é um agente antiinflamatório não-esteróide pertencente à classe do ácido enólico, cujo mecanismo de ação baseia-se na inibição seletiva da enzima ciclo-oxigenase (MOVATEC, 2012). O meloxicam é bem absorvido pelo trato gastrointestinal, com biodisponibilidade absoluta de 89% após administração oral (TURCK et al., 1997). Adicionalmente, um estudo de permeabilidade utilizando células Caco-2 demonstrou que o meloxicam apresenta coeficiente de permeabilidade aparente ( $P_{app} = 17,6 \times 10^{-6}$  cm/s) maior que aquele do verapamil ( $15,8 \times 10^{-6}$  cm/s), um dos padrões de alta permeabilidade (YAZDANIAN et al., 2004).

A solubilidade do meloxicam foi pH dependente, oscilando de 0,0013 mg/mL sob pH 1,2 a 0,46 mg/mL sob pH 7,4 a 37°C (YAZDANIAN et al., 2004). Considerando 15 mg como a maior dose única administrada de meloxicam (MOVATEC, 2012), o maior valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 11,5 L, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, tem-se que o meloxicam pertence à classe 2 do SCB.

#### 5.2.3.37 *Mesilato de Doxazosina*

A doxazosina é um inibidor do subtipo 1A do receptor alfa-1-adrenérgico existente na próstata. Sua biodisponibilidade absoluta após administração oral é de 63%, em função do extensivo efeito de primeira passagem (apenas 5% da dose administrada foram excretados sob a forma inalterada, após a administração oral ou intravascular). Ademais, um estudo de balanço de massas recuperou aproximadamente 72% da dose radiomarcada após 7 dias de uma administração intravascular (65% nas fezes e 9% na urina) ou oral (63% nas fezes e 9% na urina) (KAYE et al., 1986). A recuperação de doxazosina nas fezes após a administração intravascular sugere que a excreção biliar faz parte do mecanismo

de eliminação do fármaco, dessa forma, pode-se assumir que parte da fração eliminada nas fezes após administração oral foi de fato absorvida e provavelmente eliminada pela via biliar, em função da semelhança com o perfil metabólico exibido pela administração intravascular. Em suma, tem-se que a fração absorvida estimada da doxazosina foi de aproximadamente 100% (KAYE et al., 1986). Não foram encontrados dados de permeabilidade oriundos de estudos com monocamadas celulares ou estudos de perfusão em modelos animais.

O perfil de solubilidade do maleato de doxazosina em água a 25°C oscilou entre 3,8 mg/mL e 6,2 mg/mL dependendo da forma polimórfica (GROMAN et al., 2002). Considerando 8 mg como a maior dose única administrada de doxazosina (CARDURAN, 2012), o maior valor da razão D/S sob a condição experimental anteriormente reportada é de aproximadamente 2 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de alta solubilidade. Entretanto, é fato que o cenário descrito não contempla a rigor todas as condições experimentais de solubilidade requeridas pelo SCB (BRASIL, 2011a). Todavia, sendo a doxazosina uma base fraca com pKa de 6,93, pode-se assumir que a condição experimental citada (água, com pH ao redor de 7,0) representa a solubilidade crítica, uma vez que sob condições de pH iguais ao pKa tem-se que apenas 50% das moléculas estão ionizadas, aproximando-se, portanto, do valor da solubilidade intrínseca da molécula (HENDRIKSEN; FELIX; BOLGER, 2003). Desta forma, espera-se um aumento da solubilidade frente à redução do pH.

Assim, tem-se que o mesilato de doxazosina pertence à classe 1 do SCB.

#### 5.2.3.38 Mesilato de Imatinibe

O imatinibe é um inibidor da proteína tirosinoquinase, inibindo o ponto de quebra da região Abelson (Bcr-Abl) da mesma, assim, é capaz de induzir a apoptose em linhagens celulares Bcr-Abl positivas, bem como em células leucêmicas novas de pacientes com leucemia mielóide crônica cromossomo Philadelphia positivo e leucemia linfoblástica aguda (GLIVEC, 2012). A biodisponibilidade absoluta média para o imatinibe é 98% (PENG et al., 2002).

O menor valor de solubilidade reportado, sob condições de pH fisiológico, para o mesilato de imatinibe foi de 1,0 mg/mL (BENET; BROCCATELLI;

OPREA, 2011). Considerando 400 mg como a maior dose única administrada de imatinibe (GLIVEC, 2012), o maior valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 400 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, tem-se que o mesilato de imatinibe pertence à classe 2 do SCB.

#### 5.2.3.39 *Micofenolato mofetila*

O micofenolato de mofetila é o éster 2-morfolinoetil do ácido micofenólico, que por sua vez é um inibidor, seletivo, não-competitivo e reversível da inosina monofosfato desidrogenase e, portanto, inibe a síntese do nucleotídeo guanosina (CELLCEPT, 2012a). Após a administração oral, o micofenolato de mofetila é rápida e extensamente absorvido, sendo completamente biotransformado em ácido micofenólico, com biodisponibilidade absoluta de 94% (BULLINGHAM et al., 1996). Ademais, um estudo de balanço de massas demonstrou que 90% da dose radiomarcada administrada oralmente foi recuperada na urina (BULLINGHAM; NICHOLLS; KAMM; 1998).

A solubilidade do micofenolato de mofetila foi pH dependente, oscilando de 0,043 mg/mL sob pH 7,4 a 4,27 mg/mL sob pH 3,6 (CELLCEPT, 2012b). Considerando 1500 mg como a maior dose única administrada de micofenolato de mofetila (CELLCEPT, 2012a), o maior valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 35 L, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, tem-se que o micofenolato de mofetila pertence à classe 2 do SCB.

#### 5.2.3.40 *Mirtazapina*

A mirtazapina é um antagonista alfa-2 de ação pré-sináptica central, que aumenta a neurotransmissão central noradrenérgica e serotoninérgica (REMERON, 2012). Após a administração oral a mirtazapina é rapidamente absorvida, com biodisponibilidade absoluta de 50%, em razão do extensivo metabolismo pré-sistêmico e efeito de primeira passagem (TIMMER; SITSSEN; DELBRESSINE, 2000). Ademais, um estudo de balanço de massas demonstrou

que 80% da dose administrada oralmente foram recuperados na urina e 15% nas fezes (DELBRESSINE et al., 1998). Adicionalmente, dois estudos de permeabilidade utilizando células MDCKII-MDR1 demonstraram que a mirtazapina apresenta coeficiente de permeabilidade aparente ( $P_{app} = 32 \times 10^{-6}$  cm/s) maior que aquele da amitriptilina ( $10 \times 10^{-6}$  cm/s), lamotrigina ( $20 \times 10^{-6}$  cm/s) e fluoxetina ( $6 \times 10^{-6}$  cm/s), fármacos dotados de alta permeabilidade (DI et al., 2009; SUMMERFIELD et al., 2007).

A solubilidade da mirtazapina foi pH dependente, oscilando de 26,3 a 0,65 mg/mL sob condições ácidas (HCl 0,1M a 37°C) e básicas (tampão fosfato pH 6,8 a 37°C), respectivamente (CHANDIRA et al., 2011). Considerando 45 mg como a maior dose única administrada de mirtazapina (REMERON, 2012), o maior valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 70 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de alta solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, tem-se que a mirtazapina pertence à classe 1 do SCB.

#### 5.2.3.41 Montelukaste sódico

O montelukaste é um antagonista seletivo dos receptores de leucotrienos cisteínicos CysLT1 (SINGULAIR, 2012). A absorção do montelukaste é rápida e quase completa após a administração oral, com biodisponibilidade absoluta média de 62% (CHENG et al., 1996; ZHAO et al., 1997). Ademais, um estudo de balanço de massas demonstrou que 0,12 e 86% da dose administrada oralmente foram recuperados na urina e fezes, respectivamente, em até 5 dias (BALANI et al., 1997). Adicionalmente, um estudo de permeabilidade utilizando células MDCKII demonstrou que o montelukaste apresenta  $P_{app}$  de  $2,6 \times 10^{-6}$  cm/s, entretanto, não se avaliou conjuntamente padrões de alta e baixa permeabilidade (MOUGEY et al., 2009; CHU; PHILIP; EVER, 2011). Por sua vez, outro estudo de permeabilidade utilizando células MDCK, MDR1-LLC-PK1 e mBcrp-MDCK reportou valores de  $P_{app}$  do montelukaste ( $P_{app} < 10^{-6}$  cm/s) menores que aqueles do metoprolol ( $P_{app} = 32-17 \times 10^{-6}$  cm/s) e do verapamil ( $P_{app} = 24-13 \times 10^{-6}$  cm/s), padrões de alta permeabilidade (HUANG et al., 2010).

A solubilidade do montelukaste sódico foi levemente pH dependente, oscilando de 0,00018 a 0,001 mg/mL sob pH 1,2 e pH 6,8 a 37°C, respectivamente (OKUMU et al., 2008). Considerando 10 mg como a maior dose

única administrada de montelukaste (SINGULAIR, 2012), o menor valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 10 L, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, tem-se que o montelukaste pertence à classe 4 do SCB.

#### 5.2.3.42 Nimesulida

A nimesulida é um fármaco anti-inflamatório não esteróide que pertence à classe das sulfonanilidas, cujo mecanismo de ação baseia-se na inibição seletiva da enzima ciclo-oxigenase (NISULID, 2012). É rapidamente absorvida após a administração oral, com extensão de absorção de, no mínimo, 71% da dose oralmente administrada, pois se trata da fração recuperada na urina. Adicionalmente 22% da dose administrada foram recuperados nas fezes após 3 dias da administração oral (BERNAREGGI, 1998). Um estudo de permeabilidade *in vitro* com tecido não invertido montado em câmaras de difusão demonstrou que a  $P_{app}$  da nimesulida ( $P_{app}$   $48 \times 10^{-6}$  cm/s) foi maior que aquele do propranolol ( $P_{app}$   $9,37 \times 10^{-6}$  cm/s) e diazepam ( $P_{app}$   $33,96 \times 10^{-6}$  cm/s), padrões de alta permeabilidade (BERNAREGGI & RAINSFORD, 2005).

A solubilidade da nimesulida foi levemente pH dependente, oscilando de 0,0078 a 0,0276 mg/mL sob pH 1,0 e pH 6,8 a 37°C, respectivamente (BERNAREGGI & RAINSFORD, 2005). Considerando 200 mg como a maior dose única administrada de nimesulida (NISULID, 2012), o menor valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 7 L, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, tem-se que a nimesulida pertence à classe 2 do SCB.

#### 5.2.3.43 Norfloxacin

A norfloxacin é uma fluoroquinolona com amplo espectro de atividade antibacteriana, cujo mecanismo de ação deve-se basicamente à inibição da DNA girase bacteriana (FLOXACIN, 2012). Após a administração de uma dose única oral, a norfloxacin é rapidamente absorvida e sua extensão de absorção é de, no mínimo, 33% da dose oralmente administrada, pois representa a fração recuperada na urina (NIX et al., 1990). Adicionalmente, um estudo de permeabilidade utilizando células Caco-2 demonstrou que a norfloxacin

apresenta coeficiente de permeabilidade aparente ( $P_{app} = 19 \text{ nm/s}$ ) menor que aquele do metoprolol (120 nm/s), propranolol (175 nm/s) e verapamil (98 nm/s), padrões de alta permeabilidade (BALIMANE; HAN; CHONG, 2006).

A solubilidade aquosa da norfloxacinolona oscilou entre 0,28 – 0,40 mg/mL, sem maiores dados sobre as condições experimentais (TAKACS-NOVAK et al., 1990). Em outro estudo demonstrou-se que o perfil de solubilidade da norfloxacinolona foi pH-dependente oscilando de 0,27 a 31,31 mg/mL sob pH 6,8 e pH 1,2 a  $28 \pm 1^\circ\text{C}$ , respectivamente (REDDY et al., 2011). Considerando 800 mg como a maior dose única administrada de norfloxacinolona (FLOXACIN, 2012), o maior valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 3 L, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, tem-se que a norfloxacinolona pertence à classe 4 do SCB.

#### 5.2.3.44 Olanzapina

A olanzapina é um fármaco antipsicótico que pertence à classe das tienobenzodiazepinas (ZYPREXA, 2012a). A olanzapina é rapidamente absorvida após a administração oral, sofrendo extensivo efeito de primeira passagem, com extensão de absorção de, no mínimo, 60% da dose oralmente administrada, pois representa a fração recuperada na urina. Adicionalmente 30% da dose administrada foram recuperados nas fezes (CALLAGHAN et al., 1999). A fração absorvida da olanzapina foi de 75% (CHIOU et al., 2000). Adicionalmente, dois estudos de permeabilidade utilizando células MDCKII-MDR1 demonstraram que a olanzapina apresenta coeficiente de permeabilidade aparente ( $P_{app} = 16 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ ) semelhante àquele da metoclopramida ( $17 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ ), fármaco de baixa permeabilidade (DI et al., 2009; SUMMERFIELD et al., 2007).

A solubilidade da olanzapina foi pH-dependente oscilando entre 0,034 mg/mL em pH 7,0 a  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  (DIXIT; KINI; KULKARNI, 2011) e 20 mg/mL em HCl 0,1 N (ZYPREXA, 2012b). Considerando 10 mg como a maior dose única administrada de olanzapina (ZYPREXA, 2012a), o maior valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 294 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, tem-se que a olanzapina pertence à classe 4 do SCB.

#### 5.2.3.45 Oxalato de Escitalopram

O escitalopram é um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (5-HT) com alta afinidade pelo sítio de ligação primário do transportador de serotonina. A absorção do escitalopram é linear na faixa de 10 a 60 mg com biodisponibilidade absoluta de 80% (SOGAARD et al., 2005). Ademais, a permeabilidade aparente do citalopram em células MDR1 - MDCK ( $P_{app} = 18,1 \times 10^{-6}$  cm/s) foi maior que aquela apresentada pelos padrões de alta permeabilidade, amitriptilina ( $P_{app} = 9,8 \times 10^{-6}$  cm/s) e fluoxetina ( $P_{app} = 6,4 \times 10^{-6}$  cm/s) (SUMMERFIELD et al., 2007).

O escitalopram é moderadamente solúvel em água (LEXAPRO, 2012), ou seja, assume-se que a solubilidade aquosa do escitalopram é de 10 mg/mL. Não há maiores informações sobre as condições experimentais. Considerando 20 mg como a maior dose única administrada de escitalopram (LEXAPRO, 2012), o valor da razão D/S sob a condição experimental anteriormente reportada é de aproximadamente 2 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de alta solubilidade. Entretanto, é fato que o cenário descrito não contempla a rigor todas as condições experimentais de solubilidade requeridas pelo SCB (BRASIL, 2011a). Todavia, sendo o escitalopram uma base com pKa de 9,6, espera-se um aumento da solubilidade frente à redução do pH.

Assim, tem-se que o oxalato de escitalopram pertence à classe 1 do SCB.

#### 5.2.3.46 Ramipril

O ramiprilato, metabólito ativo do ramipril, é um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) (TRIA TEC, 2012). O ramipril passa por um extensivo metabolismo de primeira passagem, resultando em biodisponibilidade absoluta de 15 ou 44% quando se considera o ramipril ou ramiprilato, respectivamente. A fração absorvida de ramipril pela via oral é de, no mínimo, 60%, que representa a fração recuperada na urina. Adicionalmente 40% da dose administrada foram eliminados nas fezes (GRIENSVEN et al., 1995). A administração oral de ramipril em pacientes colecistomizados resultou em recuperação biliar de aproximadamente 15% da dose administrada (VERHO et al.,

1995). Desta forma, tem-se que a extensão de absorção do ramipril foi de 75% (60% urina e 15% bile). Não foram encontrados dados de permeabilidade oriundos de estudos com monocamadas celulares ou estudos de perfusão em modelos animais.

A solubilidade do ramipril em água a 25°C foi de 0,09 mg/mL (SHAFIQ-UN-NABIB et al., 2007). Considerando 10 mg como a maior dose única administrada de ramipril (TRIA TEC, 2012), o valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 111 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de alta solubilidade (BRASIL, 2011a), decorrente principalmente da baixa dose administrada.

Assim, tem-se que o ramipril pertence à classe 3 do SCB.

#### 5.2.3.47 Risperidona

A risperidona é um antagonista seletivo dos receptores serotoninérgicos 5HT<sub>2</sub> e dopaminérgicos D<sub>2</sub> (RISPERDAL, 2012). É bem absorvida após a administração oral, com biodisponibilidade absoluta de 70% (HUANG et al., 1993). Ademais, um estudo de balanço de massas demonstrou que aproximadamente 70% da dose administrada oralmente foram recuperados na urina e 14% nas fezes em até 7 dias (MANNENS et al., 1993). Adicionalmente, dois estudos de permeabilidade utilizando células MDCKII-MDR1 demonstraram que a risperidona apresenta coeficiente de permeabilidade aparente ( $P_{app} = 30 \times 10^{-6}$  cm/s) maior que aquele da amitriptilina ( $10 \times 10^{-6}$  cm/s), lamotrigina ( $20 \times 10^{-6}$  cm/s) e fluoxetina ( $6 \times 10^{-6}$  cm/s), fármacos dotados de alta permeabilidade (DI et al., 2009; SUMMERFIELD et al., 2007).

O menor valor de solubilidade reportado, sob condições de pH fisiológico, para a risperidona foi de 0,25 mg/mL (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011). Considerando 6 mg como a maior dose única administrada de risperidona (RISPERDAL, 2012), o valor da razão D/S sob a condição experimental acima reportada é de aproximadamente 24 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de alta solubilidade.

Assim, tem-se que a risperidona pertence à classe 1 do SCB.

#### 5.2.3.48 Rosuvastatina cálcica

A rosuvastatina é um seletivo e potente inibidor competitivo da HMG-CoA redutase, a enzima que limita a taxa de conversão da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima-A para mevalonato, um precursor do colesterol (CRESTOR, 2012a). A biodisponibilidade absoluta média da rosuvastatina foi de aproximadamente 20%. Os autores estimaram também o coeficiente de extração hepática ( $E_h$ ) da rosuvastatina como sendo 0,63, o que resultaria em uma fração absorvida ( $f_a = F/(1-E_h)$ ) de aproximadamente 54% (MARTIN et al., 2003a). Ademais, um estudo de balanço de massas demonstrou que aproximadamente 90% (sendo 76,8% sob a forma inalterada) da dose de uma solução radiomarcada administrada oralmente foram recuperados nas fezes e 10% na urina em até 10 dias. Como a maior parte da dose recuperada nas fezes deu-se sob a forma inalterada não é possível distinguir entre a fração absorvida e excretada pela bile e a fração não absorvida (MARTIN et al., 2003b). Adicionalmente, um estudo de permeabilidade utilizando células MDCK-MDR1 demonstrou que a rosuvastatina apresenta coeficiente de permeabilidade aparente ( $P_{app} = 8,9 \times 10^{-6}$  cm/s) semelhante ao da eritromicina ( $8,5 \times 10^{-6}$  cm/s), fármaco de baixa permeabilidade (HUANG; WANG; GRIMM, 2006).

A rosuvastatina é moderadamente solúvel em água (CRESTOR, 2012b), ou seja, assume-se que sua solubilidade é de 10 mg/mL. Não há maiores informações acerca das condições experimentais. Considerando 40 mg como a maior dose única administrada de rosuvastatina (CRESTOR, 2012a), o valor da razão D/S sob a condição experimental acima reportada é de aproximadamente 4 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de alta solubilidade. Outros autores também classificam a rosuvastatina como sendo um fármaco de alta solubilidade (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011).

Assim, tem-se que a rosuvastatina cálcica pertence à classe 3 do SCB.

#### 5.2.3.49 Secnidazol

O secnidazol é um derivado sintético da série dos nitro-imidazóis dotado de atividade antiparasitária (SECNIDAL, 2012). É bem absorvido após a administração oral, entretanto não há dados de sua biodisponibilidade absoluta.

Uma fração de 10-50% da dose oralmente administrada do fármaco foi recuperada em um estudo de excreção urinária (LAMP et al., 1999; GILLIS; WISEMAN, 1996; SECNIDAL, 2012). Não foram encontrados dados de permeabilidade oriundos de estudos com monocamadas celulares ou estudos de perfusão em modelos animais. O valor do ClogP do secnidazol (0,21) foi menor que aquele do metoprolol (CHEMEXPER, 2012).

A solubilidade do secnidazol foi levemente pH dependente, oscilando de 43 a 34 mg/mL sob pH 1,2 e pH 6,8 a 27°C, respectivamente (BOZA RIVERA et al., 2000). Considerando 2000 mg como a maior dose única administrada de secnidazol (SECNIDAL, 2012), o maior valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 60 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de alta solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, em função da baixa lipofilicidade apresentada pelo secnidazol (ClogP), e devido à ausência de dados suplementares da permeabilidade do mesmo, optou-se por classificá-lo provisoriamente como pertence à classe 3 do SCB.

#### 5.2.3.50 *Sinvastatina*

A sinvastatina é uma lactona inativa cujo metabólito, beta-hidroxiácido, é um seletivo e potente inibidor competitivo da HMG-CoA redutase, a enzima que limita a taxa de conversão da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima-A para mevalonato, um precursor do colesterol (ZOCOR, 2012). A sinvastatina é bem absorvida pelo trato gastrointestinal, porém sofre extensivo efeito de primeira passagem pelo fígado, resultando em biodisponibilidade absoluta de apenas 7% (MAURO, 1993). A administração oral de sinvastatina radiomarcada em pacientes colecistomizados resultou em recuperação urinária, biliar e fecal de 35%, 25% e 20%, e, conseqüentemente a extensão de absorção foi de, no mínimo, 60% (CHEG et al., 1994). Adicionalmente, um estudo de permeabilidade utilizando células Caco-2 e MDCK-MDR1 demonstrou que a sinvastatina apresenta coeficientes de permeabilidade aparente ( $P_{app} = 215$  e  $68$  nm/s, em Caco-2 e MDCK-MDR1) menores que aqueles do alprazolam ( $P_{app} = 369$  e  $255$  nm/s, em Caco-2 e MDCK-MDR1) e do verapamil ( $P_{app} = 318$  e  $138$  nm/s, em Caco-2 e

MDCK-MDR1), fármacos cuja fração absorvida é maior que 85% (GERTZ et al., 2010).

A solubilidade da sinvastatina foi pH dependente, oscilando de 0,042 a 0,46 mg/mL sob pH 1,2 e pH 7 a  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , respectivamente (PANDYA, 2008). Considerando 80 mg como a maior dose única administrada de sinvastatina (ZOCOR, 2012), o maior valor da razão D/S do fármaco foi de aproximadamente 1,9 L, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade (BRASIL, 2011a).

Assim, tem-se que a sinvastatina pertence à classe 4 do SCB.

#### 5.2.3.51 Succinato de Sumatriptana

A sumatriptana é um agonista seletivo do receptor 5-hidroxitriptamina-1, encontrado predominantemente nos vasos sanguíneos cranianos (IMIGRAN, 2012). Após administração oral, a sumatriptana é rapidamente absorvida, com biodisponibilidade oral de apenas 14% (FOWLER et al., 1991). A administração oral e intra-jejunal de sumatriptana resultou em extensão de absorção mínima de 50% da dose administrada, pois se trata da fração recuperada na urina (3% sob a forma inalterada e 47% como metabólitos) (WARNER et al., 1995). Adicionalmente, um estudo de permeabilidade utilizando células Caco-2 demonstrou que a sumatriptana apresenta coeficiente de permeabilidade aparente ( $P_{app} = 3,02 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ ) menor que aquele dos fármacos de alta permeabilidade diazepam ( $70,79 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ ), propranolol ( $27,54 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ ) e cafeína ( $14,2 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ ), sendo semelhante a fármacos de baixa permeabilidade como a cimetidina ( $3,09 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ ) (YEE, 1997).

O menor valor de solubilidade reportado, sob condições de pH fisiológico, para o succinato de sumatriptana foi de 21,4 mg/mL (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011). Considerando 100 mg como a maior dose única administrada de sumatriptana (IMIGRAN, 2012), o valor da razão D/S sob a condição experimental anteriormente reportada é de aproximadamente 5 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de alta solubilidade.

Assim, tem-se que o succinato de sumatriptana pertence à classe 3 do SCB.

### 5.2.3.52 *Telmisartana*

A telmisartana é um antagonista específico dos receptores de angiotensina II (tipo AT1) (MICARDIS, 2012). Após uma administração oral a telmisartana é rapidamente absorvida, com biodisponibilidade oral de 43% (STANGIER et al., 2000). Um estudo de balanço de massas recuperou aproximadamente 100% da dose radiomarcada administrada pela via intravascular (97,6% nas fezes e 0,9% na urina) ou oral (102% nas fezes e 0,5% na urina) em até 6 dias (STANGIER et al., 2000). A partir destes dados calculou-se a fração absorvida pela via oral como sendo 50% da dose administrada (STANGIER et al., 2000; DALVIE, 2000). Adicionalmente, um estudo de permeabilidade utilizando células Caco-2 demonstrou que a telmisartana apresenta coeficiente de permeabilidade aparente ( $P_{app} = 15,14 \times 10^{-6}$  cm/s) menor que aquele dos fármacos de alta permeabilidade diazepam ( $33,11 \times 10^{-6}$  cm/s), propranolol ( $21,88 \times 10^{-6}$  cm/s) e cafeína ( $30,9 \times 10^{-6}$  cm/s) (YAZDANIAN et al., 1998).

A solubilidade da telmisartana foi pH dependente, oscilando de  $0,52$  a  $2,8 \times 10^{-4}$  mg/mL sob pH 1,2 e pH 6,8 a  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , respectivamente (TRAN; TRAN; LEE, 2008). Considerando 80 mg como a maior dose única administrada de telmisartana (MICARDIS, 2012), o maior valor da razão D/S sob a condição experimental reportada é de aproximadamente 286 L, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade.

Assim, tem-se que a telmisartana é um fármaco pertencente à classe 4 do SCB.

### 5.2.3.53 *Tenoxicam*

O tenoxicam é um fármaco anti-inflamatório não esteróide, cujo mecanismo de ação baseia-se na inibição não seletiva das isoformas da enzima ciclo-oxigenase (TILATIL, 2012). A absorção do tenoxicam pela via oral é rápida e completa, com biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 100% (HEINTZ et al., 1984; NILSEN, 1994).

A solubilidade do tenoxicam foi avaliada sob duas condições experimentais diferentes: em água a  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  resultando em 0,803 mg/mL (LOFTSSON et al., 2006) e em fluidos gástrico (pH 1,6) e intestinal (pH 5,0) simulados a  $37^\circ\text{C}$ , cujas solubilidades foram aproximadamente de 0,1 e 0,3

mg/mL, respectivamente (RADULESCU et al., 2011). Considerando 40 mg como a maior dose única administrada de tenoxicam (TILATIL, 2012), o valor da razão D/S sob a condição experimental mais restritiva anteriormente reportada é de aproximadamente 400 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de baixa solubilidade.

Assim, tem-se que o tenoxicam pertence à classe 2 do SCB.

#### 5.2.3.54 *Tibolona*

Após a administração oral, a tibolona é rapidamente metabolizada em três compostos, que contribuem para o seu perfil farmacodinâmico. Dois dos metabólitos (3 $\alpha$ -OH-tibolona e 3 $\beta$ -OH-tibolona) apresentam atividade estrogênica, ao passo que o terceiro metabólito (isômero- $\Delta$ 4 da tibolona) apresenta atividade progestagênica e androgênica (LIVIAL, 2012). A extensão média de absorção da tibolona é de, no mínimo, 31% da dose oralmente administrada, representando a fração radiomarcada recuperada na urina. Adicionalmente 54% (50% sob a forma de metabólitos) da dose administrada foram recuperados nas fezes após 8 dias da administração oral (VOS et al., 2002). Não foram encontrados dados de permeabilidade oriundos de estudos com monocamadas celulares ou estudos de perfusão em modelos animais. O valor do ClogP da tibolona (3,15) foi maior que aquele do metoprolol (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011).

Não foram encontrados dados de solubilidade da tibolona em soluções aquosas sob a faixa de pH fisiológico. Entretanto, a tibolona foi classificada como sendo um fármaco de baixa solubilidade de acordo com uma recente lista de classificação de fármacos frente ao SCBBD (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011).

Assim, em função da alta lipofilicidade apresentada pela tibolona (ClogP), e devido à ausência de dados suplementares da permeabilidade da mesma, optou-se por classificá-la provisoriamente como pertence à classe 2 do SCB.

#### 5.2.3.55 *Topiramato*

O topiramato aumenta a frequência com que o ácido gama-aminobutírico (GABA) ativa seus receptores e aumenta também a capacidade de o neurotransmissor induzir o influxo de íons cloreto (TOPAMAX, 2012a). A

biodisponibilidade absoluta média do topiramato é de 88% após uma administração oral (BIALER et al., 2004; SACHDEO, 1998). Aproximadamente 80% de uma dose oralmente administrada são excretados pela urina sob a forma de fármaco inalterado (SACHDEO, 1998). Adicionalmente, um estudo de permeabilidade utilizando células Caco-2 demonstrou que o topiramato apresenta coeficiente de permeabilidade aparente ( $P_{app} = 28,4 \times 10^{-6}$  cm/s) maior que aquele do propranolol, um padrão de alta permeabilidade ( $23,9 \times 10^{-6}$  cm/s), e do atenolol, terbutalima e furosemida, padrões de baixa permeabilidade ( $P_{app} < 1,0 \times 10^{-6}$  cm/s) (MARKOWSKA et al., 2001).

A solubilidade do topiramato foi avaliada sob duas condições experimentais ligeiramente diferentes: em água (sem tampão ou ajuste da força iônica) resultando em 9,8 mg/mL (TOPAMAX, 2012b) e em tampão ácido cítrico/fosfato (pH 2,3 a 8,0 – e ajuste da força iônica), cujas solubilidades foram aproximadamente de 6,55 e 7,45 mg/mL, respectivamente (TOPAMAX, 2012b). Considerando 800 mg como a maior dose única administrada de topiramato (TOPAMAX, 2012a), o valor da razão D/S sob a condição experimental mais restritiva anteriormente reportada é de aproximadamente 122 mL, ou seja, trata-se de um fármaco de alta solubilidade.

Assim, tem-se que o topiramato pertence à classe 1 do SCB.

Por meio do processo de revisão bibliográfica sistematizado pode-se classificar 48 fármacos definitivamente, sendo 13 pertencentes à classe 1 do SCB (alprazolam, bromoprida, cefalexina mono-hidrato, cloridrato de betaistina, finasterida, fumarato de quetiapina, hemitartrato de zolpidem, letrozol, mesilato de doxazosina, mirtazapina, oxalato de escitalopram, risperidona e topiramato), 13 pertencentes à classe 2 do SCB (aceclofenaco sódico, ácido mefenâmico, cloridrato de pioglitazona, citrato de sildenafil, glimepirida, lamotrigina, leflunomida, loratadina, meloxicam, mesilato de imatinibe, micofenolato mofetila, nimesulida, e tenoxicam), 7 pertencentes à classe 3 do SCB (cloridrato de hidroxizina, cloridrato de sertralina, fumarato de tenofovir desoproxila, gabapentina, ramipril, rosuvastatina cálcica e succinato de sumatriptana) e 15 pertencentes à classe 4 do SCB (benzoilmetronidazol, bicalutamida, bissulfato de clopidogrel, candesartana cilexetila, cloridrato de cinarizina, cloridrato de terbinafina, clozapina, domperidona,

isotretinoína, losartana potássica, montelucaste sódico, norfloxacino, olanzapina, sinvastatina e telmisartana).

Ainda, gerou-se 7 classificações dúbias quanto à permeabilidade, sendo quatro fármacos dotados de alta solubilidade (anastrozol, cloridrato de paroxetina, desloratadina e secnidazol: classe 1 ou 3 do SCB) e três dotados de baixa solubilidade (deflazacorte, dicloridrato de flunarizina e tibolona: classe 2 ou 4 do SCB). Neste último caso tem-se que não foi possível a classificação definitiva em função de não se saber se a baixa fração absorvida deve-se exclusivamente a problemas de permeabilidade ou se na verdade é uma decorrência da baixa solubilidade (OMS, 2006). Em função dos valores do ClogP, tais fármacos foram provisoriamente classificados frente ao SCB, sendo 2 pertencente à classe 1 do SCB (cloridrato de paroxetina e desloratadina), 2 pertencentes à classe 2 do SCB (dicloridrato de flunarizina e tibolona), 2 pertencentes à classe 3 do SCB (anastrozol e secnidazol) e 1 fármaco pertencente à classe 4 do SCB (deflazacorte).

Dessa forma, o processo de revisão bibliográfica possibilitou a classificação de 55 fármacos frente ao SCB, sendo 48 classificações definitivas (resumo apresentado nas tabelas 2 e 3) e 7 classificações provisórias (resumo apresentado na tabela 4) totalizando aproximadamente 48% do processo de classificação. Na figura 2 apresenta-se a distribuição do processo de classificação de fármacos frente ao SCB de acordo com a estratégia utilizada.

**Tabela 2:** Classificação definitiva dos fármacos avaliados por meio da revisão sistemática da literatura - PERMEABILIDADE

| Fármacos            | BA (%) | F <sub>urina</sub> (%) | F <sub>fezes</sub> (%) | P <sub>eff</sub> em humanos (cm/s) ou animais ( $\times 10^{-6}$ cm/s) | P <sub>app</sub> Caco-2 ( $\times 10^{-6}$ cm/s) | P <sub>app</sub> MDCK ( $\times 10^{-6}$ cm/s) | Classificação quanto à permeabilidade - SCB |
|---------------------|--------|------------------------|------------------------|--|--|--|---|
| Aceclofenaco        | 100    | NA                     | NA                     | ND   | NA   | NA   | ALTA  |
| Ácido mefenâmico    | ND     | 52                     | ND                     | ND   | 17,9 <sup>#</sup>                                | ND   | ALTA  |
| Alprazolam          | 92     | NA                     | NA                     | ND   | NA   | NA   | ALTA  |
| Benzoilmetronidazol | 80     | ND                     | ND                     | ND   | ND   | ND   | BAIXA                                       |
| Betaistina          | ND     | 85                     | ND                     | ND   | ND   | ND   | ALTA  |
| Bicalutamida        | ND     | 35                     | 45                     | ND   | 16,2 <sup>**</sup>                               | ND   | BAIXA                                       |

|                          |                    |                              |                               |                 |                    |                    |       |
|--------------------------|--------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------|--------------------|--------------------|-------|
| Bromoprida               | 90                 | NA                           | NA                            | ND              | NA                 | NA                 | BAIXA |
| Candesartana             | 42                 | 33                           | 67                            | ND              | ND                 | ND                 | BAIXA |
|                          |                    | (f <sub>abs</sub><br>53%)    |                               |                 |                    |                    |       |
| Cefalexina               | ND                 | 95                           | ND                            | ND              | NA                 | NA                 | ALTA  |
| Cinarizina               | ND                 | ND                           | ND                            | ND              | 1,5*               | ND                 | BAIXA |
| Clopidogrel              | ND                 | 41                           | 55                            | ND              | 0,15*              | ND                 | BAIXA |
| Clozapina                | ND                 | 50                           | 30                            | ND              | ND                 | 13*                | BAIXA |
| Domperidona              | 15                 | 31                           | 66                            | ND              | 3,18*              | ND                 | BAIXA |
| Doxazosina               | 63                 | 9 (f <sub>abs</sub><br>100%) | 63                            | ND              | ND                 | ND                 | ALTA  |
| Escitalopram             | 80                 | ND                           | ND                            | ND              | ND                 | 18,1 <sup>#</sup>  | ALTA  |
| Finasterida              | 80                 | 39                           | 57                            | ND              | ND                 | ND                 | ALTA  |
|                          |                    | (f <sub>abs</sub><br>100%)   |                               |                 |                    |                    |       |
| Gabapentina              | 60                 | ND                           | ND                            | ND              | 3,2*               | 0,73*              | BAIXA |
| Glimepirida              | 100                | NA                           | NA                            | ND              | NA                 | NA                 | ALTA  |
| Hidroxyzina              | ND                 | 16 <sup>***</sup>            | 84(54<br>bile) <sup>***</sup> | ND              | 13,4 <sup>**</sup> | ND                 | BAIXA |
| Imatinibe                | 98                 | NA                           | NA                            | ND              | NA                 | NA                 | ALTA  |
| Isotretinoína            | ND                 | ND                           | 65                            | 0,99*           | ND                 | ND                 | BAIXA |
| Lamotrigina              | 98                 | 85                           | NA                            | NA              | NA                 | NA                 | ALTA  |
| Leflunomida              | 100 <sup>***</sup> | 43                           | 48                            | ND              | ND                 | ND                 | ALTA  |
| Letrozol                 | 100                | 88                           | NA                            | ND              | NA                 | NA                 | ALTA  |
| Loratadina               | ND                 | 41                           | 43                            | 48 <sup>#</sup> | ND                 | ND                 | ALTA  |
| Losartana potássica      | 33                 | 35                           | 60                            | 1,15*           | 7,96 <sup>**</sup> | 0,25 <sup>**</sup> | BAIXA |
| Meloxicam                | 89                 | NA                           | NA                            | ND              | 17,6 <sup>#</sup>  | ND                 | ALTA  |
| Micofenolato<br>mofetila | 94                 | 90                           | NA                            | ND              | NA                 | NA                 | ALTA  |
| Mirtazapina              | 50                 | 80                           | 15                            | ND              | ND                 | 32 <sup>#</sup>    | ALTA  |
| Montelucaste<br>sódico   | 62                 | 0,12                         | 86                            | ND              | ND                 | <1*                | BAIXA |
| Nimesulida               | ND                 | 71                           | 22                            | 48 <sup>#</sup> | ND                 | ND                 | ALTA  |
| Norfloxaco               | ND                 | 33                           | ND                            | ND              | 1,9*               | ND                 | BAIXA |
| Olanzapina               | ND                 | 60                           | 30                            | ND              | ND                 | 16*                | BAIXA |
|                          |                    | (f <sub>abs</sub>            |                               |                 |                    |                    |       |

| 100%)                     |                              |     |                 |    |                    |                   |       |
|---------------------------|------------------------------|-----|-----------------|----|--------------------|-------------------|-------|
| Pioglitazona              | 85                           | NA  | NA              | NA | NA                 | NA                | ALTA  |
| Quetiapina                | 100 (x<br>solução)           | 73  | 20              | ND | ND                 | 33 <sup>#</sup>   | ALTA  |
| Ramipril                  | 44                           | 60  | 40 (15<br>bile) | ND | ND                 | ND                | BAIXA |
| Risperidona               | 70                           | 70  | 14              | ND | ND                 | 30 <sup>#</sup>   | ALTA  |
| Rosuvastatina<br>cálcica  | 20 (f <sub>abs</sub><br>54%) | 10  | 90              | ND | ND                 | 8,9 <sup>*</sup>  | BAIXA |
| Sertralina                | 36 <sup>***</sup>            | 45  | 45              | ND | ND                 | 1,9 <sup>*</sup>  | BAIXA |
| Sildenafil                | 41                           | 12  | 79              | ND | 27,4 <sup>#</sup>  | ND                | ALTA  |
| (f <sub>abs</sub><br>90%) |                              |     |                 |    |                    |                   |       |
| Sinvastatina              | 7                            | 35  | 20+25<br>(bile) | ND | 21,5 <sup>*</sup>  | 6,8 <sup>*</sup>  | BAIXA |
| Sumatriptana              | 14                           | 50  | ND              | ND | 3,02 <sup>*</sup>  | ND                | BAIXA |
| Telmisartana              | 43                           | 0,5 | 102             | ND | 15,14 <sup>*</sup> | ND                | BAIXA |
| (f <sub>abs</sub><br>50%) |                              |     |                 |    |                    |                   |       |
| Tenofovir<br>desoproxila  | 39                           | ND  | ND              | ND | 0,67 <sup>*</sup>  | ND                | BAIXA |
| Tenoxicam                 | 100                          | NA  | NA              | NA | NA                 | NA                | ALTA  |
| Terbinafina               | ND                           | 70  | ND              | ND | 0,12 <sup>*</sup>  | ND                | BAIXA |
| Topiramato                | 88                           | 80  | ND              | ND | 28,4 <sup>#</sup>  | ND                | ALTA  |
| Zolpidem                  | 70                           | ND  | ND              | ND | 36,5 <sup>#</sup>  | 31,9 <sup>#</sup> | ALTA  |

<sup>\*</sup>P<sub>app</sub> ou P<sub>eff</sub> do fármaco < P<sub>app</sub> ou P<sub>eff</sub> dos padrões de alta permeabilidade; <sup>#</sup>P<sub>app</sub> ou P<sub>eff</sub> do fármaco > P<sub>app</sub> ou P<sub>eff</sub> dos padrões de alta permeabilidade; <sup>\*\*</sup>não foram avaliados conjuntamente padrões de alta e baixa permeabilidade; <sup>\*\*\*</sup>dado oriundo de estudo com animais; ND = não disponível; NA = não avaliado; BA = biodisponibilidade absoluta; F<sub>urina</sub> = fração eliminada na urina; F<sub>fezes</sub> = fração eliminada nas fezes

**Tabela 3:** Classificação definitiva dos fármacos avaliados por meio da revisão sistemática da literatura - SOLUBILIDADE

| Fármacos     | Dose (mg) | Solubilidade crítica*(mg/mL) | D/S (mL) | Classificação quanto a Solubilidade - SCB |
|--------------|-----------|------------------------------|----------|---|
| Aceclofenaco | 100       | 0,022                        | 4500     | BAIXA                                     |

|                             |      |        |         |       |
|-----------------------------|------|--------|---------|-------|
| Ácido mefenâmico            | 500  | 0,0002 | 2500000 | BAIXA |
| Alprazolam                  | 2    | 0,073  | 27      | ALTA  |
| Anastrozol                  | 1    | 0,5    | 2       | ALTA  |
| Benzoilmetronidazol         | 400  | 0,2    | 2000    | BAIXA |
| Bicalutamida                | 150  | 0,005  | 30000   | BAIXA |
| Bissulfato de Clopidogrel   | 75   | 0,05   | 1500    | BAIXA |
| Bromoprida                  | 10   | 100    | 0,1     | ALTA  |
| Candesatana cilextila       | 32   | 0,01   | 3200    | BAIXA |
| Cefalexina mono-hidratada   | 1000 | 17,2   | 58      | ALTA  |
| Citrato de Sildenafil       | 100  | 0,025  | 4000    | BAIXA |
| Cloridrato de Betaistina    | 24   | 1000   | 0,024   | ALTA  |
| Cloridrato de Cinarizina    | 75   | 0,002  | 37500   | BAIXA |
| Cloridrato de Hidroxizina   | 25   | 0,72   | 35      | ALTA  |
| Cloridrato de Paroxetina    | 40   | 5,4    | 7,4     | ALTA  |
| Cloridrato de Pioglitazona  | 30   | 0,01   | 3000    | BAIXA |
| Cloridrato de Sertralina    | 200  | 3,8    | 53      | ALTA  |
| Cloridrato de Terbinafina   | 250  | 0,02   | 12500   | BAIXA |
| Clozapina                   | 300  | 0,01   | 30000   | BAIXA |
| Deflazacorte                | 30   | 0,11   | 272     | BAIXA |
| Desloratadina               | 5    | 0,12   | 42      | ALTA  |
| Dicloridrato de Flunarizina | 10   | 0,0165 | 600     | BAIXA |
| Domperidona                 | 20   | 0,003  | 6600    | BAIXA |
| Finasterida                 | 5    | 0,043  | 116     | ALTA  |
| Fumarato de Quetiapina      | 300  | 2,37   | 127     | ALTA  |
| Fumarato de Tenofovir       | 300  | 13,4   | 22      | ALTA  |
| desoproxila                 |      |        |         |       |
| Gabapentina                 | 600  | 10     | 60      | ALTA  |
| Glimepirida                 | 6    | 0,0012 | 5000    | BAIXA |
| Hemitartarato de Zolpidem   | 10   | 0,25   | 40      | ALTA  |
| Isotretinoína               | 70   | 0,01   | 7000    | BAIXA |
| Lamotrigina                 | 200  | 0,17   | 1200    | BAIXA |
| Leflunomida                 | 100  | 0,02   | 5000    | BAIXA |
| Letrozol                    | 2,5  | 0,041  | 61      | ALTA  |
| Loratadina                  | 10   | 0,006  | 1666    | BAIXA |
| Losartana potássica         | 100  | 0,1    | 1000    | BAIXA |
| Meloxicam                   | 15   | 0,0013 | 11500   | BAIXA |

|                           |      |         |        |       |
|---------------------------|------|---------|--------|-------|
| Micofenolato mofetila     | 1500 | 0,043   | 35000  | BAIXA |
| Mesilato de Doxazosina    | 8    | 3,8     | 2      | ALTA  |
| Mesilato de Imatinibe     | 400  | 1,0     | 400    | BAIXA |
| Mirtazapina               | 45   | 0,65    | 70     | ALTA  |
| Montelucaste sódico       | 10   | 0,001   | 10000  | BAIXA |
| Nimesulida                | 200  | 0,0276  | 7250   | BAIXA |
| Norfloxacina              | 800  | 0,27    | 3000   | BAIXA |
| Olanzapina                | 10   | 0,034   | 294    | BAIXA |
| Oxalato de Escitalopram   | 20   | 10      | 2      | ALTA  |
| Ramipril                  | 10   | 0,09    | 111    | ALTA  |
| Risperidona               | 6    | 0,25    | 24     | ALTA  |
| Rosuvastatina cálcica     | 40   | 10      | 4      | ALTA  |
| Secnidazol                | 2000 | 34      | 59     | ALTA  |
| Sinvastatina              | 80   | 0,042   | 1900   | BAIXA |
| Succinato de Sumatriptana | 100  | 21,4    | 4,7    | ALTA  |
| Telmisartana              | 80   | 0,00028 | 286000 | BAIXA |
| Tenoxicam                 | 40   | 0,1     | 400    | BAIXA |
| Topiramato                | 800  | 6,55    | 122    | ALTA  |

\*solubilidade crítica = menor valor de solubilidade reportado

**Tabela 4:** Classificação provisória dos fármacos avaliados por meio da revisão sistemática da literatura – PERMEABILIDADE

| Fármacos                    | BA (%)          | Fração eliminada na urina (%) | Fração eliminada nas fezes (%) | $P_{app}$ Caco-2 ( $\times 10^{-6}$ ) | $P_{app}$ MDCK ( $\times 10^{-6}$ ) | ClogP | Classificação provisória quanto à permeabilidade - SCB |
|-----------------------------|-----------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|-------|--|
| Anastrozol                  | ND              | 11                            | 85                             | ND                                    | ND                                  | 1,29  | BAIXA  |
| Cloridrato de Paroxetina    | 100 (x solução) | 64                            | 36                             | ND                                    | ND                                  | 3,82  | ALTA   |
| Deflazacorte                | ND              | 68                            | ND                             | ND                                    | ND                                  | 1,23  | BAIXA  |
| Desloratadina               | ND              | 41                            | 47                             | ND                                    | ND                                  | 3,83  | ALTA   |
| Dicloridrato de Flunarizina | ND              | 0,01                          | 5                              | ND                                    | ND                                  | 6,34  | ALTA   |
| Tibolona                    | ND              | 31                            | 54                             | ND                                    | ND                                  | 3,15  | ALTA   |

ND = não disponível

Por fim, a classificação dos 114 fármacos amostrados frente ao SCB resultou em: 36 fármacos da classe 1 do SCB (32%), 32 fármacos da classe 2 do SCB (28%), 23 fármacos da classe 3 do SCB (20%) e 23 fármacos da classe 4 do SCB (20%).

No quadro 1 apresenta-se resumo da classificação dos 114 fármacos de acordo com o SCB.

**Quadro 1:** Classificação frente ao SCB

| Alta solubilidade |                    | Baixa solubilidade |                     |
|-------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| <b>A</b>          | Alprazolam         | Letrozol           | Aceclofenaco        |
| <b>I</b>          | Amitriptilina      | Levofloxacino      | Ac. mefenâmico      |
| <b>t</b>          | Amoxicilina        | Levonorgestrel     | Amiodarona          |
| <b>a</b>          | Anlodipino         | Memantina          | Atorvastatina       |
|                   | Betaistina         | Metronidazol       | Azitromicina        |
| <b>P</b>          | Bromoprida         | Mirtazapina        | Carbamazepina       |
| <b>e</b>          | Cefalexima         | Paroxetina*        | Carvedilol          |
| <b>r</b>          | Desloratadina*     | Pramipexol         | Cetoconazol         |
| <b>m</b>          | Dexclorfeniramina* | Prednisolona       | Cetoprofeno         |
| <b>e</b>          | Diazepam           | Pregabalina        | Diclofenaco         |
| <b>a</b>          | Diltiazem          | Prometazina        | Espironolactona*    |
| <b>b</b>          | Donepezila         | Propranolol        | Flunarizina         |
| <b>i</b>          | Doxazosina         | Quetiapina         | Glibenclamida       |
| <b>I</b>          | Escitalopram       | Risperidona        | Glimepirida         |
| <b>i</b>          | Fenobarbital       | Rivastigmina       | Ibuprofeno          |
| <b>d</b>          | Finasterida        | Tamoxifeno         | Imatinibe           |
| <b>a</b>          | Fluconazol         | Topiramato         | Itraconazol         |
| <b>d</b>          | Fluoxetina         | Zolpidem           | Lamotrigina         |
| <b>e</b>          |                    |                    | Leflunomida         |
| <b>B</b>          | Anastrozol*        | Secnidazol*        | Aciclovir           |
| <b>a</b>          | Atenolol           | Sertralina         | Albendazol          |
| <b>i</b>          | Captopril          | Sumatriptana       | Azatioprina         |
| <b>x</b>          | Cimetidina         | Tenofovir          | Benzoilmetronidazol |
| <b>a</b>          | Enalapril          |                    | Bicalutamida        |
|                   | Gabapentina        |                    | Candesartana        |
| <b>P</b>          | Hidroclorotiazida  |                    | Cinarizina          |
| <b>e</b>          | Hidroxizina        |                    | Ciprofloxacina      |
| <b>r</b>          | Ibandronato        |                    | Clopidogrel         |
| <b>m</b>          | Isossorbida*       |                    | Clozapina           |
| <b>e</b>          | Lamivudina         |                    | Deflazacorte*       |
| <b>a</b>          | Levotiroxina       |                    | Domperidona         |
| <b>b</b>          | Metformina         |                    | Eritromicina        |
| <b>i</b>          | Metildopa          |                    | Furosemida          |
| <b>I</b>          | Metoclopramida     |                    | Losartana           |
| <b>i</b>          | Ramipril           |                    | Isotretinoína       |
| <b>d</b>          | Ranitidina         |                    | Montelucaste        |
| <b>a</b>          | Risedronato        |                    | Norfloxacina        |
| <b>d</b>          | Rosuvastatina      |                    | Olanzapina          |
| <b>e</b>          |                    |                    |                     |
|                   |                    |                    | Sinvastatina        |
|                   |                    |                    | Telmisartana        |
|                   |                    |                    | Terbinafina         |
|                   |                    |                    | Valsartana          |

Fonte: ANVISA, 2011; FDA, 2012; OMS, 2006; WU; BENET, 2005; LINDENBERG; KOPP; DRESSMAN, 2004; tabelas 2, 3 e 4. Fármacos classificados provisoriamente

#### 5.2.4 DOSE

Os guias regulatórios divergem quanto a dose a ser utilizada no cálculo da razão D/S. De acordo com a FDA, deve-se utilizar o valor da maior dose de uma unidade farmacotécnica (FDA, 2000), por outro lado, a EMA e a ANVISA recomendam a utilização da maior dose única administrada, de acordo com a bula do medicamento de referência (EMA, 2010; BRASIL, 2011a). Este trabalho foi conduzido com base nesta última definição de dose.

A classificação da solubilidade de um fármaco é diretamente influenciada pela dose, assim, dado que a posologia de diversos medicamentos é diferente em alguns países, o cálculo da razão D/S será também diferente, podendo resultar em uma alteração do enquadramento do fármaco frente ao SCB. Por exemplo, o aciclovir e o tenoxicam foram classificados como sendo fármacos de baixa solubilidade, com razões D/S de 320 e 400 mL, respectivamente. No Brasil a maior dose única recomendada pelas bulas destes medicamentos é de 800 e 40 mg, respectivamente (ZITROMAX, 2012; TILATIL, 2012). Entretanto, a FDA recomenda a administração de 20 mg de tenoxicam (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011) e a lista de medicamentos essenciais da OMS estabelece a dose de 200 mg de aciclovir (OMS, 2009). Considerando tais doses, a nova razão D/S calculada seria de 80 mL para o aciclovir e de 200 mL para o tenoxicam e, portanto, os fármacos seriam classificados como altamente solúveis. Essa diferença de dose pode ser explicada pelo polimorfismo apresentado por alguns genes relacionados à biotransformação de xenobióticos. Países com populações mais homogêneas tendem a utilizar doses menores de diversos medicamentos, como é o caso do Japão. A maior dose média administrada de uma amostra dos 200 medicamentos mais comercializados no Japão foi de apenas 50% daquela registrada nos Estados Unidos, Espanha e Grã-Bretanha (TAKAGI et al., 2006).

Dessa forma, a adoção de listas gerais de classificação de fármacos frente ao SCB deve ser feita cautelosamente, levando-se em consideração as particularidades de comercialização do medicamento no país, principalmente no que tange à dose administrada e à indicação terapêutica.

Exemplificando este último caso tem-se a amoxicilina, indicada para o tratamento de infecções leves do trato respiratório e urinário em diversos países, e como terapia de escolha em infecções severas com risco de morte em outros. A avaliação do risco de falha na decisão de bioisenção deve levar em consideração tais indicações terapêuticas (OMS, 2006).

#### 5.2.5 SOLUBILIDADE

Uma parte dos dados de solubilidade levantados durante esta revisão bibliográfica, e mesmo a classificação sugerida por listas de importantes grupos de pesquisa (LINDENBERG; KOPP; DRESSMAN et al., 2004; WU; BENET, 2005), foram produzidos sob condições experimentais que não contemplam todo o rigor regulatório exigido para a classificação frente ao SCB, ou seja, a solubilidade foi avaliada sob temperaturas inferiores a 37°C empregando-se, frequentemente, apenas uma condição de pH. Ademais, não foi possível identificar se os experimentos de solubilidade em equilíbrio foram conduzidos em soluções tampão, ou se o pH foi simplesmente ajustado pela adição de ácido ou base e se o pH manteve-se estável até o final do experimento.

A disponibilidade de dados incompletos acerca do perfil de solubilidade dos fármacos tem grande impacto sobre a classificação de moléculas ionizáveis, cuja solubilidade é pH-dependente. Aproximadamente 33% dos fármacos classificados por meio da revisão bibliográfica sistematizada são sais de ácidos ou bases fracas, com predomínio de cloridratos e sais de sódio para as moléculas básicas e ácidas, respectivamente. No caso da disponibilidade de dados de solubilidade limitados, sob apenas uma condição de pH, assumiu-se uma classificação definitiva apenas quando o valor da razão D/S foi maior que 250 mL, ou quando a solubilidade encontrada aproximava-se do valor da solubilidade intrínseca (pH igual ao dobro do valor do pKa, ou minimamente quando o valor de pH foi igual ao pKa), que é o menor valor da solubilidade do fármaco, uma vez que se trata de condição experimental sob a qual 100% das moléculas encontram-se sob a forma não ionizada (HENDRIKSEN, FELIX; BOLGER, 2003; SERAJUDDIN, 2007). Dado o valor da solubilidade intrínseca de um fármaco e seu pKa foi

possível calcular a solubilidade do mesmo sob outras condições experimentais, por meio da equação de Hendersson-Hasselbalch.

Aproximadamente 55% dos fármacos foram classificados como sendo de alta solubilidade, resultado similar ao encontrado por outros autores independentemente de se avaliarem conjuntos distintos de fármacos sob critérios de solubilidade ligeiramente diferentes no que diz respeito ao valor do pH intestinal (6,8 ou 7,5) (KASIM, et al., 2003; TAKAGI et al., 2006; DAHAN; MILLER; AMIDON, 2009). Tal semelhança de classificação de solubilidade sugere, mesmo que empiricamente, que a maioria dos fármacos altamente solúveis ( $D/S < 250$  mL) sob pH 6,8 também o seriam sob a condição experimental de pH 7,5.

Porém, tendo em vista que, sob condições de jejum, o pH do duodeno-jejuno e íleo oscilam entre 4,4-6,8 e 6,5-7,4 (OBERLE; AMIDON, 1987), respectivamente, e o tempo de trânsito intestinal até o íleo é de aproximadamente 85 minutos (YU et al., 2002), um medicamento que se dissolva rapidamente ( $Q > 85\%$  em até 30 minutos) apresentaria todo seu conteúdo dissolvido antes da chegada ao íleo e, portanto, sob condições de pH ao redor de 6,8. Assim, a solubilidade de um fármaco sob pH 7,5 não seria relevante para o processo de absorção, a menos que se trate de medicamentos de liberação colônica. Atualmente, tal conclusão encontra consenso entre os diferentes grupos de pesquisa na área de biofarmácia (YU et al., 2002; POLLI et al., 2004; POLLI et al., 2008).

Ademais, a elevada prevalência de fármacos dotados de alta solubilidade reflete também uma busca das indústrias farmacêuticas por compostos que apresentam características que favoreçam o desenvolvimento biofarmacotécnico. Substâncias com baixa solubilidade sob as condições de pH fisiológicos passam por processos de transformação, como por exemplo micronização ou complexação com ciclodextrinas, objetivando maximizar a velocidade e extensão de sua absorção (LENNERNAS; ABRAHAMSSON, 2005). Destaca-se, porém, que o valor da razão  $D/S$  para alguns fármacos foi menor que 250 mL, apesar de apresentarem valores de solubilidade menores que 0,1 mg/mL, ou seja, serem considerados muito pouco solúveis ou praticamente insolúveis em água (USP, 2009). Tal classificação deve-se a baixa dose, e não propriamente a uma elevada solubilidade. Trata-se de uma tendência do desenvolvimento farmacêutico moderno, ou seja, buscam-se moléculas de alta lipofilicidade e

elevada potência, capaz de compensar uma baixa solubilidade aquosa (DAHAN; MILLER; AMIDON, 2009).

### 5.2.6 PERMEABILIDADE

A classificação de permeabilidade foi realizada utilizando-se primariamente estudos em seres humanos. Os estudos de biodisponibilidade absoluta foram os mais utilizados durante o processo de classificação. Um fármaco cuja administração oral resultou em um valor de  $ASC_{0-\infty}$  de, no mínimo, 85% daquele obtido após a administração de uma dose equimolar pela via intravascular foi considerado como de alta permeabilidade. Entretanto, em função de o metabolismo pré-sistêmico, efeito de primeira passagem pelo fígado, degradação do fármaco no trato gastrointestinal e mesmo uma absorção limitada pela solubilidade afetarem a fração sistêmica de um fármaco, resultando em indicação de biodisponibilidade absoluta menor que 85%, a classificação de permeabilidade deu-se também com base em estudos suplementares. Privilegiaram-se estudos conduzidos em seres humanos, como por exemplo, estudos de perfusão intestinal, estudos de recuperação urinária e estudos de balanço de massas com fármaco radiomarcado administrado pela via oral e intravascular. Neste último caso, utilizando-se técnicas não-compartimentais clássicas de farmacocinética foi possível estimar a fração absorvida do fármaco. Todavia, em algumas situações, os dados provenientes de estudos em seres humanos não foram suficientes para a classificação definitiva do fármaco frente ao SCB. Assim, dados oriundos de estudos de permeabilidade em monocamadas celulares (Caco-2 e MDCK, por exemplo), de estudos de perfusão intestinal em modelos animais (*in vivo* ou *in situ*) ou estudos de perfusão *in vitro* utilizando-se membranas intestinais suportaram a classificação definitiva. Os dados *in silico* foram utilizados na classificação provisória de apenas 5% dos fármacos estudados. Nas tabelas 2 e 3 apresenta-se resumo das estratégias de classificação dos fármacos frente ao critério de permeabilidade do SCB.

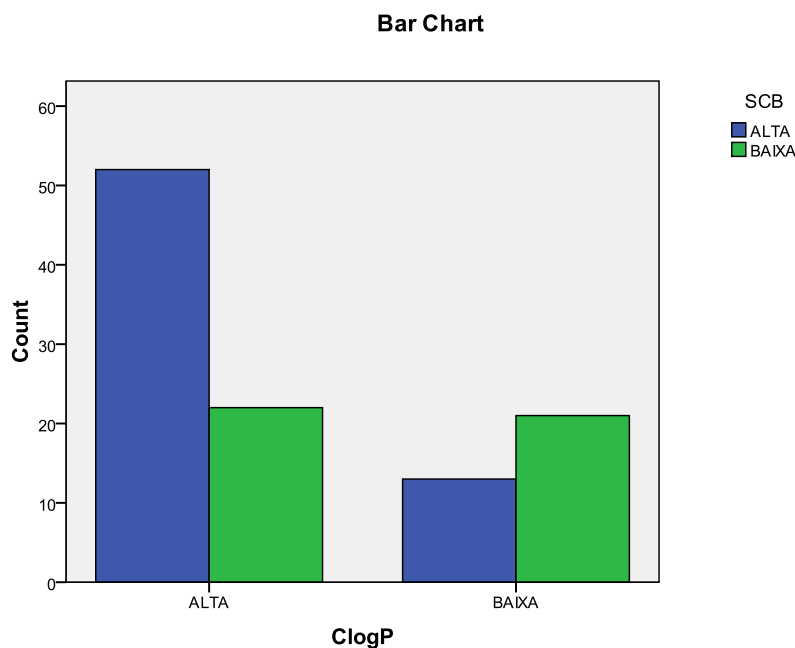
O uso de dados *in silico*, como o ClogP, na classificação de fármacos frente ao SCB tem sido empregado por diversos autores (KASIM et al., 2003; TAKAGI et al., 2006). Porém, a correlação entre os valores de ClogP,

utilizando o metoprolol como padrão de alta permeabilidade, e os coeficientes de perfusão intestinal em humanos ( $P_{\text{eff}}$ ) de 29 fármacos foi apenas moderada, com 24% de resultados falso negativos, atribuídos a fármacos que são substratos de transportadores de influxo, e 10% de resultados falso positivos, atribuídos a fármacos considerados substratos de transportadores de efluxo (KASIM et al., 2003; TAKAGI et al., 2006).

Uma análise comparativa entre a classificação definitiva, gerada por meio da utilização de dados provenientes de estudos em seres humanos ou estudos complementares, e a classificação provisória, elaborada com base no valor de ClogP comparado ao padrão metoprolol, dos 114 fármacos amostrados não revelou diferenças estatisticamente significativas ( $p$ -valor  $< 0,005$ ), ou seja, rejeitou-se a hipótese nula de independência entre as variáveis. Porém, o grau de concordância entre os sistemas de classificação foi baixo, com um índice kappa de apenas 0,3. Assim, os dados demonstram uma dependência positiva entre a fração absorvida e a lipofilicidade do fármaco, porém com baixa preditibilidade. Tal conclusão é claramente aplicada aos fármacos cuja absorção deva-se principalmente ao transporte passivo transcelular, porém é falha quando se considera cenários de absorção mais complexos, com dependência de transportadores de influxo e efluxo, transporte paracelular, ou mesmo quando se consideram processos de absorção limitados pela solubilidade do fármaco, como acontece para fármacos cujo valor de ClogP é maior que 5 (LIPINSKI et al., 2001).

Essa baixa concordância entre os sistemas de classificação caracteriza-se por apresentar 12% de resultados negativos falsos, como por exemplo, a amoxicilina que apesar de apresentar um ClogP de -0,44 é extensamente absorvida por meio de transporte paracelular ( $f_{\text{abs}} > 85\%$ ), e 21% de resultados positivos falsos, como por exemplo, a furosemida que apesar de apresentar um ClogP de 1,90 é dotada de baixa permeabilidade ( $P_{\text{eff}} 0,5 \times 10^{-4}$  cm/s) (TAKAGI et al., 2006).

**Figura 3:** Comparação entre a classificação gerada a partir do uso de dados provenientes de estudos farmacocinéticos em seres humanos e dados *in silico*.



Totalizando, portanto, uma prevalência de equívocos da ordem de aproximadamente 33%, que foi semelhante aos resultados de outros autores (KASIM et al., 2003; TAKAGI et al., 2003). Na figura 3 apresenta-se uma comparação entre a classificação definitiva e aquela gerada a partir do uso de dados *in silico*.

### 5.3 CLASSIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS FRENTE AO SCBBD

A classificação dos fármacos amostrados frente ao SCBBD deu-se com base em uma lista extensamente revisada e recentemente publicada (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011). Apenas 7 fármacos não foram classificados, assim, os demais cálculos estatísticos foram realizados com dados provenientes de estudos de bioequivalência conduzidos com medicamentos contendo um dos 107 fármacos classificados quanto a sua extensão do metabolismo. Tal classificação resultou em: 33 fármacos da classe 1 do SCBBD (31%), 42 fármacos da classe 2 do SCBBD (39%), 23 fármacos da classe 3 do SCBBD (22%) e 9 fármacos da classe 4 do SCBBD (8%).

Os fármacos não classificados de acordo com o SCBBD foram: aceclofenaco, benzoilmetronidazol, betaistina, bromoprida, cinarizina, deflazacorte e secnidazol.

No quadro 2 apresenta-se um resumo da classificação dos 107 fármacos de acordo com o SCBBD.

**Quadro 2:** Classificação frente ao SCBBD

| Alta solubilidade |  | Baixa solubilidade        |   |
|-------------------|--|---------------------------|---|
| <b>E</b>          | Alprazolam                                 | Prometazina               | Ac. mefenâmico                              |
| <b>x</b>          | Amitriptilina                              | Propranolol               | Albendazol <sup>#</sup>                     |
| <b>t</b>          | Anastrozol <sup>#</sup>                    | Quetiapina                | Amiodarona                                  |
| <b>e</b>          | Anlodipino                                 | Ramipril <sup>#</sup>     | Atorvastatina                               |
| <b>n</b>          | Azatioprina <sup>**</sup> , <sup>#</sup>   | Risperidona               | Bicalutamida <sup>#</sup>                   |
| <b>s</b>          | Dexclorfeniramina                          | Rivastigmina              | Carbamazepina                               |
| <b>i</b>          | Diazepam                                   | Sertralina <sup>#</sup>   | Carvedilol                                  |
| <b>v</b>          | Diltiazem                                  | Sildenafil <sup>**</sup>  | Cetoconazol                                 |
| <b>o</b>          | Doxazosina                                 | Sumatriptana <sup>#</sup> | Cetoprofeno                                 |
|                   | Enalapril <sup>#</sup>                     | Tamoxifeno                | Clopidogrel <sup>#</sup>                    |
| <b>M</b>          | Escitalopram                               | Tenoxicam <sup>**</sup>   | Clozapina <sup>#</sup>                      |
| <b>e</b>          | Fenobarbital                               | Zolpidem                  | Desloratadina <sup>*</sup>                  |
| <b>t</b>          | Finasterida                                |                           | Diclofenaco                                 |
| <b>a</b>          | Fluoxetina                                 |                           | Domperidona <sup>#</sup>                    |
| <b>b</b>          | Hidroxizina <sup>#</sup>                   |                           | Donepezila <sup>*</sup>                     |
| <b>o</b>          | Isossorbida <sup>#</sup>                   |                           | Espironolactona                             |
| <b>l</b>          | Letrozol                                   |                           | Flunarizina                                 |
| <b>i</b>          | Metronidazol                               |                           | Glibenclamida                               |
| <b>s</b>          | Mirtazapina                                |                           | Glimepirida                                 |
| <b>m</b>          | Paroxetina                                 |                           | Ibuprofeno                                  |
| <b>o</b>          | Prednisolona                               |                           | Imatinibe                                   |
|                   |  |                           | Isotretinoína <sup>#</sup>                  |
|                   |  |                           | Itraconazol                                 |
|                   |  |                           | Lamotrigina                                 |
|                   |  |                           | Leflunomida                                 |
|                   |  |                           | Levotiroxina <sup>*</sup> , <sup>#</sup>    |
|                   |  |                           | Loratadina                                  |
|                   |  |                           | Losartana <sup>#</sup>                      |
|                   |  |                           | Meloxicam                                   |
|                   |  |                           | Micofenolato                                |
|                   |  |                           | Montelucaste <sup>#</sup>                   |
|                   |  |                           | Nifedipino                                  |
|                   |  |                           | Nimesulida                                  |
|                   |  |                           | Olanzapina <sup>#</sup>                     |
|                   |  |                           | Pioglitazona                                |
|                   |  |                           | Piroxicam                                   |
|                   |  |                           | Prednisona                                  |
|                   |  |                           | Sinvastatina <sup>#</sup>                   |
|                   |  |                           | Tacrolimo                                   |
|                   |  |                           | Telmisartana <sup>#</sup>                   |
|                   |  |                           | Terbinafina <sup>#</sup>                    |
|                   |  |                           | Tibolona                                    |
| <b>B</b>          | Amoxicilina <sup>##</sup>                  | Pregabalina <sup>##</sup> | Aciclovir                                   |
| <b>a</b>          | Atenolol                                   | Ranitidina                | Candesartana                                |
| <b>i</b>          | Azitromicina <sup>**</sup> , <sup>##</sup> | Risedronato               | Ciprofloxacina                              |
| <b>x</b>          | Captopril                                  | Rosuvastatina             | Eritromicina                                |
| <b>o</b>          | Cefalexina <sup>##</sup>                   | Tenofovir                 | Furosemida                                  |
|                   | Cimetidina                                 | Topiramato <sup>##</sup>  | Levonorgestrel <sup>*</sup> , <sup>##</sup> |
| <b>M</b>          | Fluconazol <sup>##</sup>                   |                           | Nitrofurantoína <sup>##</sup>               |
| <b>e</b>          | Gabapentina                                |                           | Norfloxacina                                |
| <b>t</b>          | Hidroclorotiazida                          |                           | Valsartana                                  |
| <b>a</b>          | Ibandronato                                |                           |   |
| <b>b</b>          | Lamivudina                                 |                           |   |
| <b>o</b>          | Levofloxacino <sup>##</sup>                |                           |   |
| <b>l</b>          | Memantina <sup>##</sup>                    |                           |   |
| <b>i</b>          | Metformina                                 |                           |   |
| <b>s</b>          | Metildopa                                  |                           |   |
| <b>m</b>          | Metoclopramida                             |                           |   |
| <b>o</b>          | Pramipexol <sup>##</sup>                   |                           |   |

Fonte: BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011.

\* fármacos classificados como de "alta solubilidade" pelo SCB e "baixa solubilidade" pelo SCBBD;

\*\* fármacos classificados como de "baixa solubilidade" pelo SCB e "alta solubilidade" pelo SCBBD;

<sup>#</sup> fármacos classificados como de "baixa permeabilidade" pelo SCB e "extensivamente metabolizados" pelo SCBBD;

<sup>##</sup> fármacos classificados como de "alta permeabilidade" pelo SCB e "baixa metabolização" pelo SCBBD

A partir do compilado de dados publicado por Benet e colaboradores (2011) foi possível a coleta das variáveis: HBA, HBD, PSA e peso molecular (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011), que foram utilizadas nas análises estatísticas subsequentes.

### 5.3.1 SOLUBILIDADE

Uma análise comparativa entre os dados apresentados nos quadros 1 e 2 revela divergências quanto a classificação dos fármacos. Tais divergências surgem para ambos os critérios utilizados: solubilidade e permeabilidade (extensão de absorção ou extensão do metabolismo).

É improvável que as divergências de classificação quanto à solubilidade devam-se à pequena diferença na definição do critério de aceitação do SCB, D/S < 250 mL sob a faixa de pH 1,2 – 6,8 (OMS, 2006; EMA, 2010; BRASIL, 2011a), e SCBBD, D/S < 250 mL sob a faixa de pH 1,2 – 7,5, tal qual a FDA (WU; BENET, 2005), pois, quando diferentes autores avaliaram conjuntos semelhantes de fármacos sob critérios de solubilidade ligeiramente diferentes no que diz respeito ao valor do pH intestinal (6,8 ou 7,5), chegaram a conclusões similares acerca da prevalência de fármacos de alta/baixa solubilidade (KASIM, et al., 2003; TAKAGI et al., 2006; DAHAN; MILLER; AMIDON, 2009). Assim, é mais provável que tais divergências devam-se à obtenção de dados de solubilidade incompletos.

Quatro fármacos (desloratadina, donepezila, levonorgestrel e levotiroxina) foram classificados como sendo de alta solubilidade pelo SCB (OMS, 2006; POPOVIC; CAKAR; AGBABA, 2009; FDA, 2012) e de baixa solubilidade pelo SCBBD (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011). Como a solubilidade de três destes fármacos fora estabelecida com base em textos regulatórios, ora definidos como sendo a evidência de maior peso na matriz decisória, a classificação da donepezila, levonorgestrel e levotiroxina foi mantida (“altamente solúvel”). Por sua vez, a classificação da desloratadina frente ao SCBBD faz referência a uma solubilidade de 0,000077 mg/mL, porém, conforme método adotado pelos autores, não há referência ao artigo original nem menção das condições experimentais. Tal dado é estranhamente menor que a solubilidade

intrínseca da desloratadina, 0,12 mg/mL sob pH 12 a 25 °C, uma base fraca cujos valores de pKa são 4,41 e 9,97 (POPOVIC; CAKAR; AGBABA, 2009). Assim, a classificação da desloratadina foi mantida como “altamente solúvel” para os demais cálculos estatísticos.

Ainda no que diz respeito às divergências quanto à classificação da solubilidade dos fármacos amostrados tem-se que quatro fármacos (azatioprina, azitromicina, sildenafil e tenoxicam) foram classificados como de “baixa solubilidade” pelo SCB e “alta solubilidade” pelo SCBBD. Novamente tem-se que o cenário de classificação proposto por Benet e colaboradores (2011) mostra-se equivocado, visto que os valores das razões D/S calculados com base no menor valor de solubilidade reportado, sob condições de pH fisiológico, foi sempre maior que 250 mL:

- a) azatioprina: D/S = 770 mL (dose: 100 mg; solubilidade intrínseca: 0,13 mg/mL sob pH 4,02 a 25°C – NEWTON et al., 1982);
- b) azitromicina: D/S = 500 mL (dose: 1000 mg – ZITROMAX, 2012; solubilidade: 2 mg/mL sob pH 7,0 a 37°C – GANDHI et al., 2002);
- c) sildenafil: D/S = 4 L (dose: 100 mg; solubilidade 0,025 mg/mL sob pH 7 a 37°C);
- d) tenoxicam: D/S = 400 mL (dose: 40 mg; solubilidade 0,1 mg/mL sob pH 1,6 a 37°C).

Assim, as classificações de solubilidade da azatioprina, azitromicina, sildenafil e tenoxicam foram mantidas para os demais cálculos estatísticos, ou seja, trata-se de fármacos dotados de baixa solubilidade.

### 5.3.2 EXTENSÃO DE METABOLIZAÇÃO

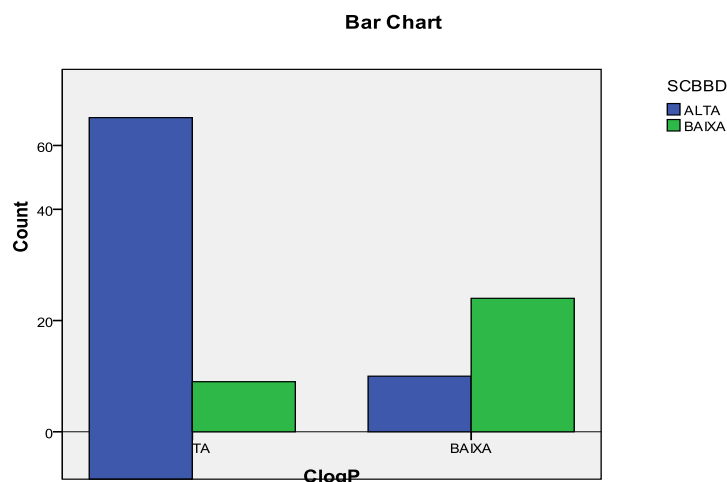
A classificação de permeabilidade frente ao SCBBD foi comparada àquela provisória, baseada no valor de ClogP, e definitiva, baseada no SCB

Como resultado, encontrou-se que a classificação definitiva produzida com base em dados de extensão do metabolismo (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011) não revelou diferenças estatisticamente

significativas frente à classificação provisória, baseada no ClogP ( $p$ -valor  $< 0,005$ ), ou seja, rejeitou-se a hipótese nula de independência entre as variáveis.

Entretanto, o grau de concordância entre os dois sistemas de classificação foi apenas moderado, com um índice kappa de 0,60. Ou seja, os dados demonstram uma dependência positiva entre a extensão do metabolismo e a lipofilicidade do fármaco, bem como uma capacidade preditiva moderada. Da mesma forma, outros autores demonstraram que a probabilidade de um composto, que apresente um ClogP maior que 2 ou menor que 0, sofrer uma extensa metabolização é de aproximadamente 84% e 18%, respectivamente, ou seja, tem-se ainda uma considerável proporção de resultados falso positivo e negativo (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011). O SCBBD caracterizou-se por apresentar 13% de resultados negativos falsos, como por exemplo, a antipirina que apesar de apresentar um ClogP de apenas 0,20 é extensivamente metabolizada (WU; BENET, 2008), e 27% de resultados positivos falsos, como por exemplo a memantina que apesar de apresentar um ClogP de 3,03 é excretada extensivamente na urina sob a forma inalterada (71%) (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011). Trata-se de um resultado esperado, pois, tanto a absorção do fármaco para o interior dos hepatócitos, quanto o efluxo do mesmo para a bile são mediados por transportadores de membrana (SHUGARTS; BENET, 2009). Na figura 4 apresenta-se uma comparação entre a classificação gerada a partir do uso de dados de extensão do metabolismo em seres humanos e dados *in silico*.

**Figura 4:** Comparação entre a classificação gerada a partir do uso de dados de extensão do metabolismo em seres humanos e dados *in silico*.



Todavia, o grau de concordância entre o SCBBD e o valor de ClogP foi melhor que aquele apresentado pelo SCB, pois os compostos de alta lipofilicidade seriam bons substratos para as enzimas da família do citocromo P450 (SMITH, 1994; SMITH; WATERBEEMD, 1999; MANDAGERE; THOMPSON; HWANG, 2002).

Setenta e cinco fármacos foram classificados como sofrendo extensiva metabolização. Em 72% dos casos tal classificação foi ao encontro daquela gerada pelo SCB. Porém, 21 fármacos dotados de alta extensão do metabolismo frente ao SCBBD foram classificados como sendo de baixa permeabilidade pelo SCB. Tal divergência deve-se unicamente à diferença no valor de corte de enquadramento dos dois sistemas, ou seja, o SCBBD considera 70% de fração metabolizada (WU; BENET, 2005; BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011) e o SCB 85% de fração absorvida (OMS, 2006; EMA, 2010; BRASIL, 2011b). Tal fato já havia sido reportado por outros autores que demonstraram que o grau de concordância entre uma classificação SCB e SCBBD aumenta com a substituição do padrão de alta fração absorvida, ou seja, do metoprolol pela cimetidina (TAKAGI et al., 2006).

Os trinta e dois fármacos restantes da amostra foram classificados como sofrendo baixa metabolização. Em 65% dos casos tal classificação foi ao encontro daquela gerada pelo SCB. Porém 11 fármacos dotados de baixa extensão do metabolismo frente ao SCBBD foram classificados como de alta permeabilidade pelo SCB. Tais divergências devem-se principalmente ao fato de o

SCBBD e o SCB focarem-se no transporte de fármacos através das membranas dos hepatócitos e enterócitos, respectivamente. O processo de absorção de fármacos através da membrana intestinal dá-se por múltiplas vias, incluindo difusão transcelular passiva, difusão paracelular e transporte ativo mediado por carreadores de influxo (LENNERNAS, 2007). Por outro lado, o *clearance* hepático dos fármacos depende da ligação às proteínas plasmáticas, difusão passiva, transporte através das membranas dos capilares sinusóides e disposição celular. (BAKER; PARTON, 2007). Contrariamente, Wu & Benet (2005) atribuem as divergências de classificação entre o SCB e o SCBBD às diferenças no acesso às enzimas metabolizadoras no interior dos hepatócitos, e não às diferenças de permeabilidade entre os enterócitos e hepatócitos, uma vez que diversos compostos que sofrem baixa biotransformação são ainda eliminados pela bile (WU; BENET, 2005). Em suma, suspeita-se que alguns compostos possam ser bem absorvidos através da membrana intestinal por um ou vários mecanismos, mas apresentarão acesso limitado às enzimas hepáticas devido às suas estruturas moleculares ou propriedades físico-químicas, como por exemplo, o levofloxacino, cuja presença do anel piridobenzoxazina, diminui sua metabolização, em função de impedimento estérico (CHEN; YU, 2009).

Compostos hidrofílicos que sofrem baixa metabolização são os principais responsáveis pelas divergências entre o SCB e SCBBD. Trata-se de moléculas, cujo processo de absorção predominante é outro que não o transporte transcelular. Por exemplo, a cefalexina e a amoxicilina são substratos de transportadores peptídicos de influxo (INUI et al., 2000; NOZAWA et al., 2003; BALIMANE et al., 2007), o levofloxacino e a azitromicina são transportados ativamente por meio de transportadores polipeptídicos de ânions orgânicos (MAEDA et al., 2007; GARVER et al., 2008), moléculas de baixo peso molecular, como a pregabalina, a memantina, nitrofurantoína e o pramipexol (todas com peso molecular < 250) podem ser transportados pela via paracelular, tal qual o sotalol (ALT et al., 2004; YANG et al., 2007).

Além disso, a falta de lipofilicidade é um dos fatores chave na prevenção do acesso de moléculas hidrofílicas aos sítios ativos das enzimas de biotransformação (SMITH, 1994; SMITH; WATERBEEMD, 1999; MANDAGERE; THOMPSON; HWANG, 2002). Assim, a nitrofurantoína (ClogP = -0,47), o fluconazol (ClogP = -0,44) e o topiramato (ClogP = 0,04) apesar de completamente

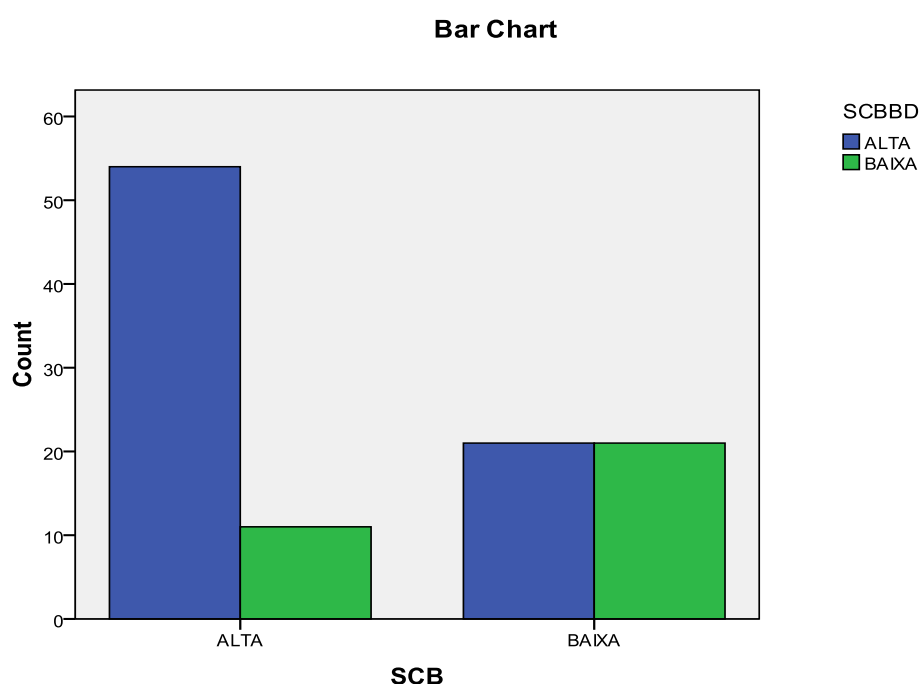
absorvidos são amplamente excretados na bile e urina, sob a forma inalterada (CONKLIN, 1978; NICOLAU et al., 1995; BIALER et al., 2004; SACHDEO, 1998).

Interessantemente, o levonorgestrel, um fármaco lipofílico com ClogP ao redor de 3,31 e biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 99% (BACK et al., 1981), foi classificado como um fármaco de baixa metabolização, tal qual dois compostos estruturalmente muito semelhantes, a medroxiprogesterona e o megestrol (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011). Diante destes dados, sugere-se a possibilidade de a baixa metabolização ser decorrente de efeito estérico do grupo comum.

De uma forma geral, encontrou-se que a classificação definitiva produzida com base em dados de extensão do metabolismo (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011) não revelou diferenças estatisticamente significativas frente àquela baseada no SCB ( $p$ -valor  $< 0,005$ ), ou seja, rejeitou-se a hipótese nula de independência entre as variáveis.

Entretanto, o grau de concordância entre os dois sistemas de classificação foi baixo, com um índice kappa de 0,34. Na figura 5 apresenta-se uma comparação entre as classificações geradas pelo SCBBD e SCB.

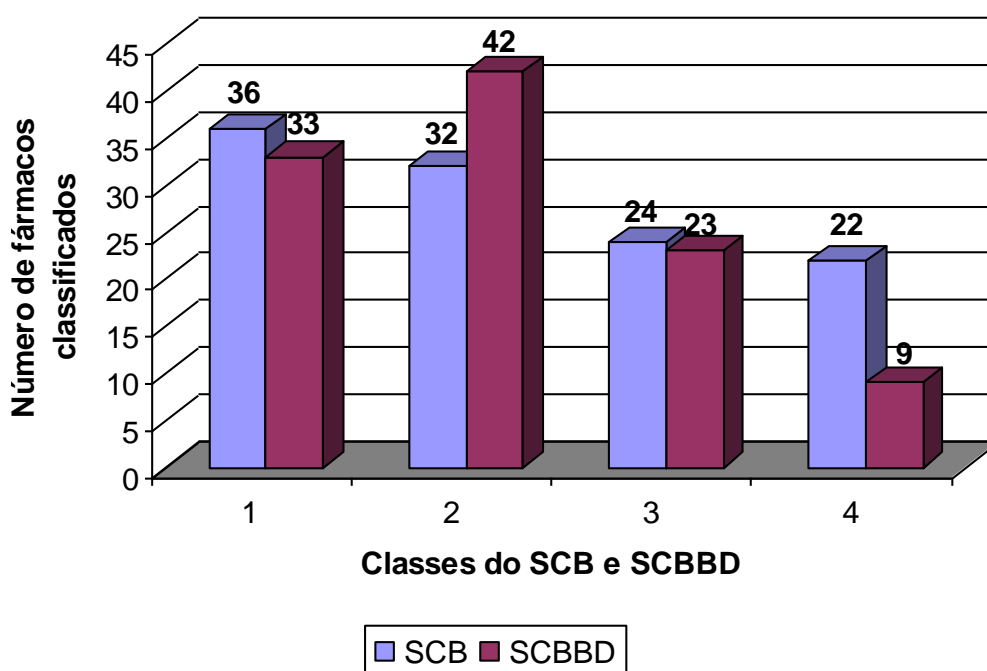
**Figura 5:** Comparação entre as classificações geradas pelo SCBBD e SCB.



Assumindo-se como padrão a classificação gerada pelo SCB tem-se que a comparação entre os sistemas caracterizou-se por apresentar 10% de resultados negativos falsos, e 20% de resultados positivos falsos.

Finalmente, na figura 6 apresenta-se uma representação gráfica contendo a distribuição do número de fármacos enquadrados em cada classe do SCB e SCBBD.

**Figura 6:** Representação gráfica do número de fármacos classificados pelo SCBBD e SCB.



## 5.4 COLETA DE DADOS

### 5.4.1 SCB E BIOEQUIVALÊNCIA

Considerando-se que os 114 fármacos foram devidamente classificados frente ao SCB, procedeu-se à coleta de dados dos 500 estudos de bioequivalência previamente selecionados. Na tabela 5 apresenta-se um resumo das variáveis relacionadas aos estudos *in vivo* coletadas para cada classe do SCB.

**Tabela 5:** Dados coletados dos estudos *in vivo* para cada classe do SCB

| Classes do SCB | Nº estudos BE | Nº estudos NBE - C <sub>max</sub> | Nº estudos NBE-C <sub>max</sub> e ASC <sub>0-t</sub> | Nº estudos NBE-ASC <sub>0-t</sub> | CV <sub>intra</sub> - C <sub>max</sub> (média ± EP) | CV <sub>intra</sub> - ASC <sub>0-t</sub> (média ± EP) |
|----------------|---------------|-----------------------------------|--|-----------------------------------|---|---|
| 1              | 140           | 16                                | 4  | 0                                 | 19,6 ± 0,5 <sup>*#</sup>                            | 13,7 ± 0,5 <sup>*#</sup>                              |
| 2              | 81            | 39                                | 11   | 3                                 | 23,8 ± 0,9 <sup>*</sup>                             | 17,0 ± 0,7 <sup>*</sup>                               |
| 3              | 89            | 6                                 | 5  | 1                                 | 20,4 ± 0,8 <sup>*#</sup>                            | 15,5 ± 0,9 <sup>*</sup>                               |
| 4              | 64            | 21                                | 17   | 3                                 | 28,7 ± 1,1  | 20,8 ± 1,0 <sup>*</sup>                               |

BE = bioequivalente; NBE = não bioequivalente; CV<sub>intra</sub> = variabilidade intraindividual; <sup>\*</sup>p<0,008 quando comparado ao SCB 4; <sup>#</sup>p<0,008 quando comparado ao SCB 2.

Uma análise das características de agrupamento do SCB, solubilidade e permeabilidade, demonstrou que a variabilidade intraindividual para os parâmetros farmacocinéticos C<sub>max</sub> e ASC<sub>0-t</sub> foi significativamente maior para os grupos de baixa solubilidade.

A variabilidade farmacocinética pode ser em parte explicada pela própria variabilidade intrínseca de diversos fatores fisiológicos, como por exemplo, variabilidade no tempo de esvaziamento gástrico, no tempo de trânsito intestinal, no pH luminal, no volume de bile secretado (capaz de aumentar a solubilidade de fármacos pertencentes às classes 2 e 4 do SCB), fase do CMM quando da administração dos medicamentos, dentre outros (DAVIT et al., 2008). Entretanto, considerando que o desenho de um estudo de bioequivalência preza pela manutenção das mesmas condições experimentais nos períodos I e II, incluindo o momento da administração, espera-se que a contribuição dos fatores fisiológicos afetados pelo ritmo circadiano sobre a variabilidade de C<sub>max</sub> e ASC<sub>0-t</sub> seja minimizada (BRASIL, 2006). Contudo, a alta variabilidade também pode dever-se às características do fármaco estudado, como por exemplo, no caso de o princípio ativo sofrer extensivo metabolismo pré-sistêmico ou efeito de primeira passagem. Ainda, fatores relacionados à formulação também contribuem para a variabilidade nos parâmetros farmacocinéticos utilizados em um estudo de bioequivalência, como por exemplo, no caso de dissolução *in vivo* errática, motivada pela baixa

solubilidade do ativo nos fluidos gastrintestinais (DAVIT et al., 2008). Na próxima seção será avaliada a contribuição da extensão do metabolismo do fármaco sobre a variabilidade intraindividual de  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$ .

Todavia, destaca-se que apesar de a alta variabilidade intraindividual concentrar-se sobre uma determinada classe do SCB, todos os estudos incluídos nesta pesquisa apresentaram poder estatístico *a posteriori* maior que 80%, ou seja, o erro beta (não rejeitar a hipótese nula de bioequivalência quando a mesma é falsa) foi de no máximo 20%, em linha com diferentes normas de bioequivalência (BRASIL, 2006; FDA, 2003; EMA, 2010). Com isso tem-se que um resultado de bioequivalência pode ser atribuído a problemas da formulação e não a problemas decorrentes do delineamento do estudo de bioequivalência, como por exemplo, um tamanho amostral insatisfatório.

#### 5.4.2 SCBBD E BIOEQUIVALÊNCIA

Considerando-se que os 107 fármacos foram devidamente classificados frente ao SCB, procedeu-se à coleta de dados dos 475 estudos de bioequivalência previamente selecionados. Na tabela 6 apresenta-se um resumo das variáveis relacionadas aos estudos *in vivo* coletadas para cada classe do SCBBD.

**Tabela 6:** Dados coletados dos estudos *in vivo* para cada classe do SCBBD

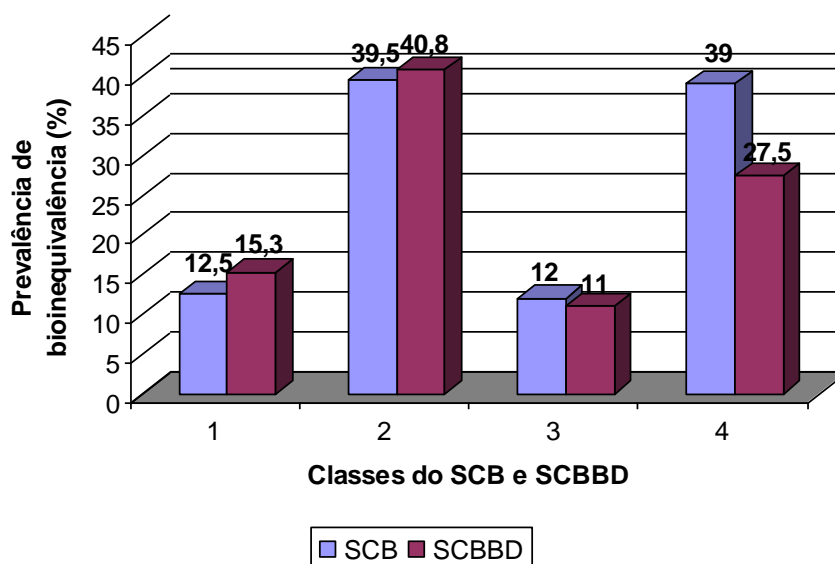
| Classes do SCBBD | Nº estudos BE | Nº estudos NBE - $C_{max}$ | Nº estudos NBE- $C_{max}$ e $ASC_{0-t}$ | Nº estudos NBE- $ASC_{0-t}$ | $CV_{intra} - C_{max}$ (média $\pm$ EP) | $CV_{intra} - ASC_{0-t}$ (média $\pm$ EP) |
|------------------|---------------|----------------------------|---|-----------------------------|---|---|
| 1                | 127           | 18                         | 4                                       | 1                           | 21,3 $\pm$ 0,6                          | 15 $\pm$ 0,5                              |
| 2                | 113           | 48                         | 25                                      | 5                           | 24,9 $\pm$ 0,8                          | 17,5 $\pm$ 0,7*                           |
| 3                | 94            | 7                          | 4                                       | 0                           | 20,3 $\pm$ 0,8* <sup>#</sup>            | 14,7 $\pm$ 0,8* <sup>#</sup>              |
| 4                | 21            | 5                          | 2                                       | 1                           | 27,7 $\pm$ 1,4                          | 24,3 $\pm$ 1,4                            |

BE = bioequivalente; NBE = não bioequivalente;  $CV_{intra}$  = variabilidade intraindividual;  $p < 0,008$  quando comparado ao SCBBD 4; <sup>#</sup>  $p < 0,008$  quando comparado ao SCBBD 2.

Uma análise da extensão do metabolismo dos fármacos classificados frente ao SCBBDD demonstrou que a variabilidade intraindividual para os parâmetros farmacocinéticos  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$  não foi significativamente diferente entre os dois grupos comparados (alta *versus* baixa extensão do metabolismo). Trata-se de um resultado inesperado, considerando que a maioria dos fármacos classificados como “altamente variáveis” sofreram extensivo metabolismo de primeira passagem pelo fígado (DAVIT et al., 2008). Todavia, tal qual revelara a análise dos dados contidos na tabela 5, a variabilidade intraindividual apresentada por fármacos de alta solubilidade (SCBBD 3) foi significativamente menor que aquela apresentada pelos fármacos de baixa solubilidade (SCBBD 2 e 4). Assim, a análise conjunta dos dados apresentados nas tabelas 5 e 6 sugere que, para o conjunto de fármacos amostrados, a alta variabilidade intraindividual dos parâmetros  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$  poderia ser explicada por problemas de solubilidade do fármaco nos fluidos do trato gastrintestinal, ocasionando problemas de desempenho da formulação (dissolução *in vivo* errática), uma característica presente em 20% dos fármacos de alta variabilidade (DAVIT et al., 2008).

Finalmente, na figura 7 apresenta-se uma representação gráfica contendo a proporção de bioinequivalência para os fármacos enquadrados em cada classe do SCB e SCBBD.

**Figura 7:** Representação gráfica da proporção de bioinequivalência entre as classes do SCBBD e SCB.



De forma geral, a distribuição da proporção de bioinequivalência entre as classes do SCB e SCBBD foi semelhante, com o maior número de resultados negativos ocorrendo com os fármacos dotados de baixa solubilidade. Trata-se de um resultado esperado, pois como demonstrado pelos dados apresentados nas tabelas 5 e 6, a baixa solubilidade parece contribuir para um aumento na variabilidade intraindividual dos parâmetros farmacocinéticos utilizados na avaliação da bioequivalência entre duas formulações, com consequente impacto negativo sobre a demonstração de equivalência terapêutica entre os medicamentos teste e referência.

Uma pesquisa recente que analisou 89 estudos de bioequivalência realizados na Espanha, cujos fármacos foram classificados provisoriamente (usando ClogP) frente ao SCB, encontrou dados de proporção de bioinequivalência semelhantes aos brasileiros, com 50% de resultados negativos presentes nos fármacos da classe 2 do SCB, em comparação à prevalência de 15% e 13% apresentada pelas classes 1 e 3 do SCB, respectivamente. Entretanto, em função do pequeno tamanho amostral, os autores não foram capazes de comparar estatisticamente os resultados (RAMIREZ et al., 2010). Outros autores ao analisarem uma base de dados canadense, contendo resultados de 918 estudos de bioequivalência, utilizando a técnica de regressão logística também encontraram maior proporção de resultados bioinequivalentes para os fármacos da classe 2 do SCB (28%) em comparação aos fármacos das classe 1 e 3 (11%) (LAMOUCHE et al., 2008).

Tais dados sugerem que a variável solubilidade é mais importante na predição do resultado dos estudos *in vivo*. E o fato de, aparentemente, não haver diferenças entre os fármacos das classes 1 e 3 sugere que a variável permeabilidade não seria relevante no contexto da bioisenção.

#### 5.4.3 SCB E DISSOLUÇÃO

A coleta de dados de dissolução foi possível para aproximadamente 94% (468) dos 500 estudos previamente selecionados. Trinta e dois medicamentos não apresentaram dados de dissolução, sendo 27 sob a forma farmacêutica de suspensão oral e 5 formulados como soluções aquosas orais. Na

tabela 7 apresenta-se um resumo das variáveis relacionadas aos estudos *in vitro* coletadas para cada classe do SCB. Destaca-se que o resultado de um perfil de dissolução comparativo foi considerado “não semelhante” quando o fator de semelhança calculado foi menor que 50 ( $f_2 < 50$ ) ou quando a quantidade dissolvida de um fármaco dotado de alta solubilidade (pertencente à classe 1 ou 3 do SCB) em até 30 minutos foi menor que 85% ( $Q < 85\%$  em até 30 minutos).

**Tabela 7:** Dados coletados dos estudos *in vitro* para cada classe do SCB

| Classes do SCB | DS e BE | DS e NBE | DNS e BE | DNS e NBE | % DS com             | % DS com              |
|----------------|---------|----------|----------|-----------|----------------------|-----------------------|
|                |         |          |          |           | Q>85% em 15 min e BE | Q>85% em 15 min e NBE |
| 1              | 131     | 6        | 5        | 14        | 83,2                 | 83,3                  |
| 2              | 64      | 41       | 8        | 9         | 67,2                 | 70,1                  |
| 3              | 80      | 9        | 8        | 1         | 71,2                 | 50,0                  |
| 4              | 53      | 28       | 9        | 2         | 60,4                 | 53,6                  |

BE = bioequivalente; NBE = não bioequivalente; DS = perfil de dissolução semelhante com fração dissolvida em até 30 minutos de no mínimo 85% da dose declarada; DNS = perfil de dissolução não semelhante.

Os resultados dos estudos comparativos de dissolução apresentados na tabela 7 foram coletados dos estudos de equivalência farmacêutica armazenados no SINEB e realizados com o mesmo lote do medicamento submetido ao estudo de bioequivalência. A legislação brasileira estabelece a obrigatoriedade de se conduzir, previamente ao estudo de bioequivalência, uma avaliação comparativa entre os medicamentos teste e referência utilizando-se ensaios *in vitro* previstos na monografia farmacopeica do produto, e inclui, também, a obrigatoriedade de se apresentar resultados de um estudo comparativo de perfil de dissolução, utilizando a condição experimental farmacopeica, ou um meio de dissolução validado conforme o disposto na Resolução RDC 31/2010 (BRASIL, 2010).

Dessa forma, apesar de não contemplar todas as condições de dissolução estabelecidas pelo SCB, como por exemplo, conduzir minimamente

três estudos comparativos sob condições de pH fisiológico, os dados disponíveis em tal base permitiram a condução de uma avaliação parcial da capacidade preditiva do teste de dissolução *in vitro* para cada uma das classes do SCB por meio da utilização de técnicas de validação de testes de diagnóstico.

Para tanto, o desempenho do ensaio de dissolução *in vitro* de um determinado medicamento teste foi comparado ao resultado do seu estudo de bioequivalência.

Um estudo de bioequivalência utiliza-se de um teste de hipóteses invertido, no qual se tem como hipótese nula a possibilidade de as diferenças entre as médias dos parâmetros farmacocinéticos,  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$ , localizarem-se abaixo ou acima dos limites de aceitação inferior e superior, respectivamente (BRASIL, 2006). De uma forma bem simples tem-se que o foco do estudo de bioequivalência é detectar diferenças entre as formulações, tal qual o conjunto de perfis de dissolução estabelecidos pelo SCB.

Partindo deste pressuposto, é possível traçar um paralelo com o método de validação de um teste de diagnóstico, cujo objetivo é avaliar a capacidade preditiva de um novo teste frente um conjunto de dados previamente avaliados pelo padrão ouro de diagnóstico. Como se trata de um método empregado no âmbito clínico faz-se necessário o uso de algumas adaptações, assim, a doença a ser diagnosticada por um teste laboratorial será equivalente ao estudo bioequivalente e, conseqüentemente, o indivíduo não doente será equivalente ao estudo bioequivalente. Desta forma, os quatro parâmetros previstos pelo método de validação de teste de diagnóstico (especificidade, sensibilidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN)), foram assim definidos:

- a) sensibilidade → probabilidade de um teste de dissolução ser não semelhante quando os medicamentos são bioequivalentes, representado algebricamente por  $a/a+c$  (a partir de uma tabela 2x2);
- b) especificidade → probabilidade de um teste de dissolução ser semelhante quando os medicamentos são bioequivalentes,

- representado algebricamente por  $d/b+d$  (a partir de uma tabela 2x2);
- c) VPP  $\rightarrow$  proporção de resultados positivos verdadeiros (bioinequivalentes) entre todos os resultados de perfil de dissolução não semelhantes, representado algebricamente por  $a/a+b$  (a partir de uma tabela 2x2)
- d) VPN  $\rightarrow$  proporção de resultados negativos verdadeiros (bioequivalentes) entre todos os resultados de perfil de dissolução semelhantes, representado algebricamente por  $d/c+d$  (a partir de uma tabela 2x2)

**Figura 8:** Representação esquemática de uma tabela 2x2.

|                                     | Bioinequivalente           | Bioequivalente             | Total         |
|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------|
| Perfil de dissolução não semelhante | a<br>(verdadeiro positivo) | b<br>(falso positivo)      | a + b         |
| Perfil de dissolução semelhante     | c<br>(falso negativo)      | d<br>(verdadeiro negativo) | c + d         |
| Total                               | a + c                      | b + d                      | a + b + c + d |

Ramirez e colaboradores (2010) utilizaram uma definição de VPP e VPN invertida, ou seja, na interpretação destes autores, tanto o estudo de bioequivalência quanto o estudo de dissolução buscam identificar semelhanças entre as formulações (RAMIREZ et al., 2010). Entretanto, trata-se de uma interpretação conceitualmente equivocada, uma vez que o estudo *in vivo* testa uma hipótese nula de bioinequivalência.

Na tabela 8 apresenta-se um resumo dos parâmetros previstos pelo método de validação de teste de diagnóstico calculados para cada uma das classes do SCB.

**Tabela 8:** Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para cada classe do SCB

| Classes do SCB | Sensibilidade (IC 95%)          | Especificidade (IC 95%)         | VPP (IC 95%)                    | VPN (IC 95%)                    |
|----------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 1              | 0,70 (0,48 – 0,90)              | 0,96 (0,93 – 0,99) <sup>#</sup> | 0,74 (0,54 – 0,93)              | 0,96 (0,92 – 0,99) <sup>#</sup> |
| 2              | 0,18 (0,07 – 0,29) <sup>#</sup> | 0,89 (0,82 – 0,96) <sup>#</sup> | 0,53 (0,29 – 0,77)              | 0,61 (0,52 – 0,70) <sup>#</sup> |
| 3              | 0,10 (0,00 – 0,29) <sup>#</sup> | 0,91 (0,85 – 0,97) <sup>#</sup> | 0,11 (0,00 – 0,32) <sup>#</sup> | 0,90 (0,84 – 0,96) <sup>#</sup> |
| 3 <sup>~</sup> | 0,60 (0,30 – 0,90)              | 0,74 (0,65 – 0,83) <sup>#</sup> | 0,21 (0,06 – 0,35) <sup>#</sup> | 0,94 (0,89 – 1,00) <sup>#</sup> |
| 4              | 0,07 (0,00 – 0,16) <sup>#</sup> | 0,85 (0,77 – 0,94) <sup>#</sup> | 0,18 (0,00 – 0,41)              | 0,65 (0,55 – 0,76) <sup>#</sup> |

parâmetros de diagnóstico calculados considerando como não semelhantes todos os perfis de dissolução que apresentaram uma fração dissolvida menor que 85% daquela declarada em até 15 minutos, mesmo que o valor do fator de semelhança tenha sido satisfatório ( $f_2 > 50$ ); <sup>#</sup>  $p < 0,05$  (calculado pelo teste binomial, como hipótese nula tem-se que as proporções observadas seriam iguais a 0,5).

Ferramentas de diagnóstico sensíveis são indicadas para a detecção de doenças graves ao passo que ferramentas específicas são úteis quando um resultado falso positivo é muito lesivo (ALMEIDA FILHO; ROUQUAYROL, 1994; LOONG, 2003). No contexto do SCB, dado que a comercialização e uso de um medicamento bioinequivalente configura-se como um grave problema de saúde pública, deve-se priorizar testes dotados de alta sensibilidade, ou seja, testes capazes de minimizar a ocorrência do erro relacionado ao paciente ou erro tipo alfa (rejeitar a hipótese nula quando ela é verdadeira). Por outro lado, testes dotados de baixa especificidade no contexto do SCB exacerbariam o erro beta, ou seja, a hipótese nula não seria rejeitada mesmo quando falsa, em suma é o erro do patrocinador, segundo o qual um produto bioequivalente não seria comercializado. Tal erro também acaba por afetar o consumidor, ao implicar em menor número de medicamentos no mercado, porém em menor escala que o erro alfa.

Assim, considerando-se apenas os dados parciais de dissolução provenientes dos estudos de equivalência farmacêutica, tem-se que a

sensibilidade da capacidade preditiva do SCB no que diz respeito à substituição dos estudos *in vivo* por dados *in vitro* é maior para os fármacos pertencentes à classe 1, apesar da ausência de significância estatística. Para as demais classes do SCB, tem-se que a proporção de resultados positivos verdadeiros foi significativamente menor que 0,5, ou seja, a proporção de resultados negativos falsos foi exacerbada, resultando em um maior erro alfa. Destaca-se, entretanto, que tal capacidade preditiva não diz respeito a qualquer estabelecimento de correlação *in vitro in vivo*, pelo contrário, a demonstração de rápida dissolução de um medicamento teste contendo um fármaco da classe 1 do SCB, de forma semelhante aquela apresentada pelo medicamento referência, elimina a variável farmacotécnica do processo de absorção, uma vez que se teria na prática uma solução oral de um fármaco amplamente solúvel e permeável em todo o trato gastrointestinal.

Todavia, todos os resultados *in vitro* aqui apresentados foram obtidos empregando-se meios de dissolução farmacopeicos ou validados para serem utilizados no controle de qualidade e, portanto, objetivaram dissolver aproximadamente 100% do fármaco contido em uma forma farmacêutica, pois foram desenvolvidos para detectar potenciais problemas decorrentes do processo produtivo, que não necessariamente impactariam sobre o comportamento *in vivo* da forma farmacêutica (DRESSMAN, 2000). Minimamente observou-se que em 65% das condições experimentais utilizadas na dissolução dos 468 medicamentos selecionados, a fração dissolvida foi maior que 85% da dose declarada em até 15 minutos, inclusive em alguns casos de fármacos dotados de baixa solubilidade. Em suma, um teste de dissolução farmacopeico ou validado busca ser discriminativo, sem maiores preocupações quanto a sua capacidade preditiva do comportamento *in vivo* da forma farmacêutica. Por exemplo, a monografia farmacopeica do diazepam recomenda como meio de dissolução uma solução de HCl 0,1 N (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010), porém a solubilidade do diazepam, que é pH dependente oscilando de 0,25 a 0,06 mg/mL sob pH 1,2 a 4,5-6,8 a 37°C (LINDENBERG; KOPP; DRESSMAN, 2004; NUNEZ; YALKOWSKY 1998), é maior sob esta condição farmacopeica e, portanto, pode não se tratar de uma condição experimental dotada de boa capacidade preditiva. Ratificando tal premissa, Ogata e colaboradores (1982) demonstraram que a meia vida de dissolução do diazepam foi de apenas 5 minutos em um meio de pH 1,2 e de até

120 minutos sob pH 4,6, apesar de em ambos os casos o volume do meio de dissolução possibilitar a obtenção de condições *sink*. Ainda, os autores encontraram boa correlação entre os valores de concentração plasmática média obtidos após 1 hora da administração oral do diazepam e os resultados *in vitro* produzidos sob pH 4,6. Por outro lado, os resultados *in vitro* gerados sob pH 1,2 não apresentaram boa correlação com os dados *in vivo* (OGATA et al., 1982).

Ainda, os testes de dissolução farmacopeicos, destinados ao controle de qualidade lote a lote, para os fármacos dotados de baixa solubilidade utilizam-se frequentemente de condições experimentais que não refletem as condições fisiológicas, e, portanto, dificilmente seriam preditivos. Por exemplo, o meio de dissolução para o danazol recomendado pela farmacopéia americana é uma mistura de 2-propanol e HCl 0,1 N, na proporção de 4:6 (USP, 2009; GALIA et al., 1998). Em outros casos, é comum a adição de tensoativos sintéticos ao meio de dissolução, como no caso do efavirenz, cujo meio de dissolução é acrescido de 1% de lauril sulfato de sódio para a obtenção da condição *sink* (USP, 2009). Entretanto, os resultados de dissolução *in vitro* do efavirenz sob tais condições experimentais não se correlacionaram com os dados *in vivo*, uma vez que a formulação de efavirenz que apresentou a maior velocidade de dissolução *in vitro*, apresentou também velocidade e extensão de absorção significativamente menores (GAO et al., 2007). Considerando o uso de tensoativos em aproximadamente 32% dos testes de dissolução dos fármacos de baixa solubilidade que apresentaram resultados semelhantes apesar de os medicamentos terem sido bioinequivalentes, tem-se que a baixa sensibilidade apresentada pelo teste *in vitro* pode dever-se à utilização de condições experimentais incapazes de prever o comportamento *in vivo* do medicamento, ou ao simples fato de o conjunto de dados utilizados não contemplar todas as condições de dissolução previstas pelo SCB. Trata-se, portanto, de uma debilidade no presente projeto, uma vez que o uso de dados parciais impossibilita a elaboração de uma conclusão definitiva acerca dos baixos valores de sensibilidade apresentados.

Apesar da justificativa anteriormente apresentada frente à baixa sensibilidade do teste de dissolução dos fármacos pertencentes às classes 2 e 4 do SCB, tal resultado era esperado, uma vez que o passo limitante do processo de absorção dos mesmos é a dissolução *in vivo* (AMIDON et al., 1995) e, a menos

que se estabeleça uma correlação *in vitro-in vivo* adequada, os dados do perfil de dissolução *in vitro* não seriam preditivos (AMIDON et al., 1995; GALIA et al., 1998). Tal conclusão fora demonstrada por um estudo recente que conduziu uma avaliação combinada de dados de dissolução *in vitro*, sob as condições experimentais sugeridas pelo SCB, e de dados de bioequivalência para três medicamentos diferentes contendo o fármaco ibuprofeno. Como resultado, encontrou-se que os dados *in vitro* foram incapazes de detectar diferenças entre a velocidade de absorção dos medicamentos teste e aquele de referência, uma vez que perfis semelhantes foram obtidos mesmo para medicamentos não bioequivalentes (ÁLVAREZ et al., 2011). Da mesma forma, demonstrou-se que apesar da detecção de dissoluções *in vitro* não semelhantes sob condições de pH 4,5 e 6,8 (com  $f_2 < 50$ ), dois medicamentos contendo ibuprofeno foram bioequivalentes (SHOHIN et al., 2011). Ainda, diversos autores estabeleceram adequadas correlações *in vitro in vivo* para fármacos dotados de baixa solubilidade apenas por meio da utilização de meios de dissolução biorrelevantes (DRESSMAN; REPPAS, 2000; DRESSMAN, 2000; SUNESEN et al., 2005; WEI; LOBENBERGER, 2006; LUE et al., 2008; OKUMU; DIMASO; LOBENBERG, 2009), que simulam o conteúdo intestinal ou estomacal, sob estado de jejum ou pós-prandial. Assim, é provável que a baixa sensibilidade do teste de dissolução perante o comportamento *in vivo* dos fármacos de baixa solubilidade seria demonstrada ainda que se dispusesse dos resultados completos de dissolução, de acordo com o SCB, pois tais condições de dissolução não representam a complexa dinâmica de fluidos pelo trato gastrintestinal e, portanto, não garantem o estabelecimento de correlações *in vitro in vivo*.

A sensibilidade apresentada para a dissolução dos fármacos da classe 3 do SCB também foi baixa, quando se utilizou o critério de dissolução rápida para a comparação dos perfis ( $Q > 85\%$  em até 30 minutos e cálculo do  $f_2$ ), indicando que aproximadamente 90% dos resultados bioinequivalentes foram identificados como sendo semelhantes *in vitro*. Ou seja, tem-se um erro alfa excessivamente maior que aquele sugerido para os estudos de bioequivalência (5%). Entretanto, quando se utilizou o critério de dissolução muito rápida ( $Q > 85\%$  em até 15 minutos sem cálculo de  $f_2$ ) para a comparação da semelhança *in vitro*, a sensibilidade do teste de diagnóstico aumentou para 60%. Tal dado sugere que, de fato, critérios de dissolução mais restritivos seriam importantes para minimizar o

número de resultados negativos falsos, conforme já sugerido em alguns documentos regulatórios (OMS, 2006; EMA, 2010). Por outro lado, a alteração do critério de dissolução produz um efeito inverso sobre a especificidade do teste, uma vez que aumenta o número de resultados positivos falsos (de 8 para 23). Assim, aparentemente, os fármacos da classe 3 não se comportam de maneira homogênea, pois ao passo que a dissolução rápida parece ser suficiente para garantir um processo de absorção limitado apenas pela permeabilidade para alguns fármacos, uma absorção sítio-dependente, ou seja uma absorção preferencial na porção proximal do intestino delgado, pode requerer uma velocidade de dissolução mais rápida. Tal heterogeneidade pode dever-se ao simples fato de a classe 3 do SCB comportar fármacos cuja fração absorvida oscile entre 1 e 84%, ponto este já discutido em importantes *workshops* sobre bioisenção, e que levou alguns participantes a sugerirem sub-classificações do SCB, ou mais precisamente, classes intermediárias de permeabilidade (YU et al., 2002; POLLI et al., 2004).

Entretanto, diferentemente dos fármacos de baixa solubilidade, a absorção de um fármaco da classe 3 do SCB não é controlada por uma variável farmacotécnica (AMIDON et al., 1995). Assim, a demonstração de dissolução rápida ou muito rápida de um medicamento teste de liberação imediata contendo um fármaco da classe 3 do SCB, sob toda a faixa de pH intestinal, garantiria que sua absorção seria limitada apenas pela permeabilidade do fármaco, tal qual uma solução oral (YU et al., 2002; JANTRATID et al., 2006; TSUME; AMIDON, 2010). Porém, o processo de absorção de um fármaco da classe 3 é mais complexo que àquele apresentado por um fármaco da classe 1, em função de apresentar absorção sítio-específica (WACHER; SALFATI; BENET, 1996; LEE, 2000; CAO et al., 2005; DAHAN; AMIDON, 2009; DAHAN et al., 2010) e dependência de transportadores de influxo (POLLI et al., 2004; POLLI et al., 2008; WU; BENET, 2005; SHUGARTS; BENET, 2009). Por isso, a absorção de um fármaco da classe 3 pode ser mais afetada pela ação de certos excipientes sobre a motilidade gastrointestinal com conseqüente redução do tempo de trânsito intestinal (KOCH et al., 1993; ADKIN et al., 1995; CHEN et al., 2007), bem como sobre os transportadores de influxo com conseqüente alteração da extensão de absorção (SHUGARTS; BENET, 2009). Dado que a legislação brasileira não obriga a manutenção de uma semelhança quali ou quantitativa entre as formulações dos

medicamentos genéricos ou similares e aqueles de referência, tem-se que tais formulações geralmente divergem. Como as formulações dos 500 medicamentos selecionados não foram comparadas àquelas dos respectivos medicamentos de referência, não se pode excluir a possibilidade de um excipiente diferente, utilizado pela formulação do medicamento teste, afetar um transportador de membrana, resultando em uma bioinequivalência não detectada pelo conjunto dos perfis de dissolução *in vitro* (POLLI et al., 2004; POLLI et al., 2008; WU; BENET, 2008; SHUGARTS; BENET, 2009).

O VPP e o VPN são derivados da sensibilidade e especificidade, respectivamente, bem como são altamente dependentes da proporção dos resultados de bioinequivalência na amostra dos dados (ALMEIDA FILHO; ROUQUAYROL, 1994; LOONG, 2003). Por exemplo, o aumento da proporção de bioinequivalência resulta em um aumento do VPP e redução do VPN, com manutenção da especificidade e sensibilidade (LOONG, 2003). Assim, apesar de todas as classes do SCB apresentarem uma especificidade estatisticamente significativa, é possível observar uma redução nas estimativas do VPN para as classes cuja proporção de bioinequivalência foi maior (classes 2 e 4 *versus* 1 e 3). Dessa forma, a comparação entre os VPPs e VPNs das 4 classes do SCB pode ser enviesada. Para solucionar tal problema, alguns autores sugerem o uso de VPN e VPP padronizados (SHEN; CHEN, 2000) ou da razão de verossimilhança (WEISSLER, 1999). Na tabela 9 apresenta-se um resumo destes parâmetros.

**Tabela 9:** VPPP, VPNP, RV+ e RV- para cada classe do SCB

| Classes do SCB | VPPP (IC 95%)      | VPNP (IC 95%)      | RV+ (IC 95%)       | RV- (IC 95%)       |
|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1              | 0,95 (0,92 – 0,98) | 0,76 (0,70 – 0,83) | 19 (7,69 – 47,15)  | 0,31 (0,16 – 0,61) |
| 2              | 0,62 (0,50 – 0,70) | 0,52 (0,43 – 0,61) | 1,62 (0,67 – 3,91) | 0,92 (0,79 – 1,08) |
| 3              | 0,52 (0,42 – 0,62) | 0,50 (0,40 – 0,60) | 1,10 (0,15 – 7,91) | 0,99 (0,78 – 1,23) |
| 3*             | 0,70 (0,61 – 0,79) | 0,65 (0,55 – 0,74) | 2,29 (1,24 – 4,25) | 0,54 (0,25 – 1,16) |
| 4              | 0,31 (0,22 – 0,41) | 0,48 (0,38 – 0,58) | 0,46 (0,11 – 1,99) | 1,09 (0,95 – 1,26) |

\* parâmetros de diagnóstico calculados considerando como não semelhantes todos os perfis de dissolução que apresentaram uma fração dissolvida menor que 85% daquela declarada em até 15

minutos, mesmo que o valor do fator de semelhança tenha sido satisfatório ( $f_2 > 50$ ); VPPP = valor preditivo positivo padronizado; VPNP = valor preditivo negativo padronizado; RV+ = razão de verossimilhança positiva; RV- = razão de verossimilhança negativa.

Apenas o VPPP e o VPNP apresentados pelos fármacos das classes 1 e 3 (considerando o critério de dissolução muito rápida) foram significativos, uma vez que seus IC 95% não continham a igualdade das proporções (0,5). O VPPP demonstra que 95 e 70% dos resultados não semelhantes apresentados pelos testes de dissolução para medicamentos contendo fármacos pertencentes às classes 1 e 3 do SCB, respectivamente, seriam de fato bioinequivalentes, dentro de uma condição teórica padrão segundo a qual o tamanho amostral do grupo bioequivalente seria igual ao do grupo bioequivalente, eliminando a dependência da prevalência (SHEN; CHEN, 2000). Da mesma forma, 76% e 65% dos resultados semelhantes apresentados pelo teste de dissolução para os medicamentos contendo fármacos pertencentes às classes 1 e 3 do SCB, respectivamente, foram de fato bioequivalentes (VPNP).

A RV+ expressa quantas vezes é mais provável encontrar um resultado de dissolução não semelhante para medicamentos bioinequivalentes frente aos medicamentos bioequivalentes. No caso dos fármacos da classe 1 do SCB verifica-se que para cada resultado positivo falso, tem-se a correta predição de 19 resultados positivos verdadeiros, ou seja, tem-se um erro beta de aproximadamente 5%. Por sua vez, a RV- expressa quantas vezes é mais provável encontrar um resultado de dissolução semelhante para medicamentos bioinequivalentes frente aos medicamentos bioequivalentes. No caso dos fármacos da classe 1 do SCB verifica-se que para cada resultado negativo falso tem-se 3,2 resultados negativos verdadeiros, ou seja, tem-se um erro alfa de aproximadamente 25%. Apesar de o erro alfa ser maior que aquele estipulado para um estudo de bioequivalência (5%), destaca-se que o mesmo foi obtido utilizando-se apenas estudos de dissolução realizados durante a avaliação da equivalência farmacêutica dos medicamentos, e, portanto, conduzidos sob métodos farmacopeicos. Provavelmente, o conjunto dos estudos de dissolução previsto pelo SCB resultaria em uma menor proporção de resultados negativos falsos, e conseqüentemente, em um menor erro alfa.

O RV- apresentado pelos fármacos da classe 3 do SCB, independente do critério de dissolução empregado, não foi estatisticamente diferente da unidade (1,0) e, portanto, não se pode desconsiderar a possibilidade de ocorrência de um erro alfa de 50% (para cada resultado negativo falso tem-se um resultado negativo verdadeiro). Tal fato pode dever-se simplesmente ao uso de dados de dissolução incompletos ou a modulação da biodisponibilidade de forma não perceptível pelo estudo de dissolução, tal qual anteriormente mencionado.

#### 5.4.4 SCBBD E DISSOLUÇÃO

A coleta de dados de dissolução foi possível para aproximadamente 94% (447) dos 475 estudos previamente selecionados para análise do SCBBD. Vinte e oito medicamentos não apresentaram dados de dissolução, sendo 25 sob a forma farmacêutica de suspensão oral e 3 formulados como soluções aquosas orais. Na tabela 10 apresenta-se um resumo das variáveis relacionadas aos estudos *in vitro* coletadas para cada classe do SCBBD. Destaca-se que o resultado de um perfil de dissolução comparativo foi considerado “não semelhante” quando o fator de semelhança calculado foi menor que 50 ( $f_2 < 50$ ) ou quando a quantidade dissolvida de um fármaco dotado de alta solubilidade (pertencente à classe 1 ou 3 do SCBBD) em até 30 minutos foi menor que 85% ( $Q < 85\%$  em até 30 minutos).

**Tabela 10:** Dados coletados dos estudos *in vitro* para cada classe do SCBBD

| Classes do SCB | DS e BE | DS e NBE | DNS e BE | DNS e NBE | % DS com             | % DS com              |
|----------------|---------|----------|----------|-----------|----------------------|-----------------------|
|                |         |          |          |           | Q>85% em 15 min e BE | Q>85% em 15 min e NBE |
| 1              | 123     | 13       | 4        | 10        | 78,8                 | 92,3                  |
| 2              | 90      | 57       | 15       | 11        | 57,7                 | 57,8                  |
| 3              | 79      | 6        | 8        | 3         | 87,3                 | 33,3                  |
| 4              | 18      | 6        | 3        | 1         | 83,3                 | 66,6                  |

BE = bioequivalente; NBE = não bioequivalente; DS = perfil de dissolução semelhante com fração dissolvida em até 30 minutos de no mínimo 85% da dose declarada; DNS = perfil de dissolução não semelhante.

Os resultados dos estudos comparativos de dissolução apresentados na tabela 10 foram coletados dos estudos de equivalência farmacêutica armazenados no SINEB e realizados com o mesmo lote do medicamento submetido ao estudo de bioequivalência (BRASIL, 2010).

Na tabela 11 apresenta-se um resumo dos parâmetros previstos pelo método de validação de teste de diagnóstico calculados para cada uma das classes do SCBBD.

**Tabela 11:** Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para cada classe do SCBBD

| Classes do SCB | Sensibilidade (IC 95%)          | Especificidade (IC 95%)         | VPP (IC 95%)       | VPN (IC 95%)                    |
|----------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------------------|
| 1              | 0,43 (0,23 – 0,64)              | 0,97 (0,94 – 1,00) <sup>#</sup> | 0,71 (0,48 – 0,95) | 0,90 (0,85 – 0,95) <sup>#</sup> |
| 2              | 0,16 (0,07 – 0,25) <sup>#</sup> | 0,86 (0,79 – 0,92) <sup>#</sup> | 0,42 (0,23 – 0,61) | 0,61 (0,53 – 0,69) <sup>#</sup> |
| 3              | 0,33 (0,03 – 0,64)              | 0,91 (0,85 – 0,97) <sup>#</sup> | 0,27 (0,01 – 0,54) | 0,93 (0,87 – 0,98) <sup>#</sup> |
| 4              | 0,14 (0,00 – 0,40) <sup>#</sup> | 0,86 (0,71 – 1,00) <sup>#</sup> | 0,25 (0,00 – 0,67) | 0,75 (0,58 – 0,92) <sup>#</sup> |

<sup>#</sup>  $p < 0,05$  (calculado pelo teste binomial, como hipótese nula tem-se que as proporções observadas seriam iguais a 0,5).

Da mesma forma que o ocorrido com o SCB, é possível observar uma redução nas estimativas do VPN para as classes cuja proporção de bioinequivalência foi maior (classes 2 e 4 *versus* 1 e 3). Na tabela 12 apresenta-se um resumo dos parâmetros padronizados calculados, bem como da RV.

**Tabela 12:** VPP e VPN padronizados, RV+ e RV- para cada classe do SCBBD

| Classes do SCB | VPPP (IC 95%)      | VPNP (IC 95%)      | RV+ (IC 95%)        | RV- (IC 95%)       |
|----------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| 1              | 0,93 (0,89 – 0,97) | 0,63 (0,55 – 0,71) | 13,8 (4,73 – 40,29) | 0,58 (0,41 – 0,84) |
| 2              | 0,53 (0,46 – 0,61) | 0,51 (0,43 – 0,58) | 1,13 (0,55 – 2,32)  | 0,98 (0,86 – 1,11) |
| 3              | 0,78 (0,70 – 0,87) | 0,58 (0,48 – 0,68) | 3,63 (1,16 – 11,29) | 0,73 (0,46 – 1,17) |
| 4              | 0,50 (0,31 – 0,69) | 0,50 (0,31 – 0,69) | 1,00 (0,12 – 8,13)  | 1,00 (0,70 – 1,42) |

VPPP = valor preditivo positivo padronizado; VPNP = valor preditivo negativo padronizado; RV+ = razão de verossimilhança positiva; RV- = razão de verossimilhança negativa.

Considerando que os dados apresentados nas tabelas 9 e 12 são independentes de oscilações na proporção de resultados bioinequivalentes, é possível comparar a capacidade preditiva dos testes de dissolução para cada classe do SCB e SCBBD. Como resultado tem-se que os parâmetros apresentados na tabela 12 assemelham-se àqueles gerados para o SCB, ou seja, o teste de dissolução para os medicamentos contendo fármacos pertencentes à classe 1 de ambos os sistemas apresenta boa capacidade preditiva da resposta do estudo de bioequivalência *in vivo*. Ainda, os erros tipo 1 e 2 apresentados no caso dos fármacos de baixa solubilidade são de aproximadamente 50%, dada a não rejeição das hipóteses nulas de igualdade entre as proporções (IC 95% contém o valor de 0,5 no caso dos valores preditivos, e contém a unidade no caso da RV).

Assim, os resultados aqui apresentados sugerem que a caracterização da permeabilidade de um fármaco por meio da extensão de absorção ou da extensão do metabolismo resulta em modelos dotados de mesma capacidade preditiva, e, portanto, seriam variáveis igualmente importantes ou irrelevantes na predição do desfecho de um estudo *in vivo*. Tal característica foi avaliada no próximo conjunto de análises.

## 5.5 ANÁLISE DE DADOS

### 5.5.1 SCB E BIOEQUIVALÊNCIA

Na tabela 13 apresenta-se um resumo das análises bivariadas conduzidas para as quatro classes do SCB e SCBBD, empregando-se como variável dependente o resultado de bioequivalência, estratificado para  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  ou ambos.

**Tabela 13:** Análise bivariada da influência dos parâmetros utilizados para classificação dos fármacos frente ao SCB ou SCBBD e a chance de bioequivalência

| Variável dependente                             | Variável independente | SCB  |                          | SCBBD |                          |
|---|-----------------------|------|--------------------------|-------|--------------------------|
|   |                       | RC   | IC 95% RC                | RC    | IC 95% RC                |
| BioInequivalência para $C_{max}$                | Alta solubilidade     | 0,23 | 0,15 – 0,37 <sup>#</sup> | 0,23  | 0,15 – 0,37 <sup>#</sup> |
|   | Alta permeabilidade*  | 1,00 | 0,66 – 1,52              | 2,49  | 1,44 – 4,31 <sup>#</sup> |
|   | Pertencer à classe 1  | 0,35 | 0,21 – 0,59 <sup>#</sup> | 0,44  | 0,27 – 0,74 <sup>#</sup> |
|   | Pertencer à classe 2  | 2,56 | 1,66 – 3,97 <sup>#</sup> | 3,77  | 2,42 – 5,88 <sup>#</sup> |
|   | Pertencer à classe 3  | 0,33 | 0,17 – 0,64 <sup>#</sup> | 0,31  | 0,16 – 0,60 <sup>#</sup> |
| BioInequivalência para $ASC_{0-t}$              | Pertencer à classe 4  | 2,20 | 1,38 – 3,51 <sup>#</sup> | 1,02  | 0,42 – 2,46              |
|   | Alta solubilidade     | 0,24 | 0,12 – 0,50 <sup>#</sup> | 0,24  | 0,12 – 0,50 <sup>#</sup> |
|   | Alta Permeabilidade*  | 0,45 | 0,24 – 0,85 <sup>#</sup> | 2,07  | 0,90 – 4,80              |
|   | Pertencer à classe 1  | 0,19 | 0,07 – 0,55 <sup>#</sup> | 0,27  | 0,10 – 0,69 <sup>#</sup> |
|   | Pertencer à classe 2  | 1,31 | 0,67 – 2,55              | 4,22  | 2,10 – 8,48 <sup>#</sup> |
| BioInequivalência para $C_{max}$ ou $ASC_{0-t}$ | Pertencer à classe 3  | 0,60 | 0,25 – 1,46              | 0,35  | 0,12 – 0,99              |
|   | Pertencer à classe 4  | 3,64 | 1,92 – 6,88 <sup>#</sup> | 1,20  | 0,35 – 4,16              |
|   | Alta solubilidade     | 0,22 | 0,14 – 0,34 <sup>#</sup> | 0,22  | 0,14 – 0,34 <sup>#</sup> |
|   | Alta Permeabilidade*  | 0,95 | 0,63 – 1,44              | 2,55  | 1,49 – 4,36 <sup>#</sup> |
|   | Pertencer à classe 1  | 0,32 | 0,19 – 0,53 <sup>#</sup> | 0,43  | 0,26 – 0,70 <sup>#</sup> |
|   | Pertencer à classe 2  | 2,63 | 1,71 – 4,04 <sup>#</sup> | 3,98  | 2,57 – 6,15 <sup>#</sup> |
|   | Pertencer à classe 3  | 0,34 | 0,18 – 0,64 <sup>#</sup> | 0,28  | 0,14 – 0,54 <sup>#</sup> |
|   | Pertencer à classe 4  | 2,34 | 1,48 – 3,70 <sup>#</sup> | 1,14  | 0,49 – 2,64              |

A = alta; B = baixa; RC = razão chances (*odds ratio*); \* Permeabilidade = extensão de absorção para o SCB e extensão do metabolismo para o SCBBD; <sup>#</sup>p<0,05 para o teste de independência condicional de Mantel-Haenszel (RC estatisticamente diferente da unidade).

Em todas as três análises apresentadas na tabela 13 encontrou-se que a chance de obtenção de um resultado de bioequivalência foi

aproximadamente 5 vezes menor para os fármacos dotados de alta solubilidade ( $RC \approx 0,20$ ) frente àqueles de baixa solubilidade.

Ainda, a distribuição dos resultados de bioequivalência para  $C_{max}$  isolado ou  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$  mostrou-se independente da classificação de permeabilidade dos fármacos no caso do SCB, diferentemente do apresentado quando da análise dos resultados de bioequivalência para o parâmetro  $ASC_{0-t}$  isolado. Provavelmente, este último resultado deve-se simplesmente ao fato de o número de estudos bioequivalentes para  $ASC_{0-t}$  amostrados para as classes 2 e 3 terem sido insuficientes para confirmar estatisticamente a tendência de RC apresentadas por essas classes. Ou seja, apesar de se tratar de uma análise combinada onde se agrupam os dados dos fármacos pertencentes às classes 1 e 2 (alta permeabilidade) e 3 e 4 (baixa permeabilidade), na prática, comparou-se basicamente às classes 1 e 4, sob um potencial efeito confundidor gerado pelas classes 2 e 3. Tal conclusão está em consonância com os demais resultados apresentados para cada uma das classes do SCB, nos quais se tem que tanto os fármacos pertencentes à classe 1 quanto àqueles da classe 3 do SCB apresentaram RC significativamente menor que 1. Por outro lado, os fármacos pertencentes às classes 2 e 4 apresentaram RC significativamente maior que 1. Ou seja, o enquadramento de um fármaco como pertencente à classe 1 ou 3 e 2 ou 4 do SCB foi, respectivamente, um fator de proteção e de risco. Assim, fica claro que esses dois grupos foram diferenciados pela variável solubilidade e não pela permeabilidade.

Apesar do baixo tamanho amostral da classe 4 do SCBBD (9 fármacos e apenas 29 estudos coletados) ter impossibilitado a obtenção de resultados estatisticamente significativos, os resultados apresentados pelas demais classes foi semelhante ao do SCB. Ou seja, os fármacos enquadrados nas classes 1 e 3 ou na classe 2 do SCBBD apresentaram valores de RC significativamente menores ou maior que 1, respectivamente.

O resultado da análise agrupada da variável extensão do metabolismo diverge daqueles apresentados individualmente pelas classes 1 e 3 do SCBBD, assim, é mais provável que o resultado agrupado reflita um efeito confundidor gerado pelo baixo tamanho amostral da classe 4 do SCBBD, que acaba por desbalancear a análise agrupada, uma vez que o número de estudos

coletados para os fármacos de baixa extensão do metabolismo foi muito menor que para os extensivamente metabolizados (134 *versus* 341).

Essa análise de dados demonstra claramente que independentemente do método utilizado para avaliação da permeabilidade do fármaco, os resultados encontrados foram semelhantes, sendo que a proporção de resultados bioinequivalentes para os fármacos das classes 1 e 3 do SCB e SCBBD foi menor que aquela apresentada pelos fármacos da classe 2 do SCB e SCBBD e 4 do SCB. Este resultado vai ao encontro de outros trabalhos que já sugerem a extensão da bioisenção para fármacos da classe 3 do SCB mediante o atendimento de alguns critérios adicionais, no que diz respeito à velocidade de dissolução e semelhança de composição com o medicamento de referência (BLUME; SCHUG, 1999; YU et al., 2002; CHENG et al., 2004; JANTRATID et al., 2006; KORTEJARVI; URTTI; YLIPERTTULA, 2007; POLLI et al., 2004; POLLI et al., 2008; STAVCHANSKY, 2008; HOMSEK et al., 2010; TSUME; AMIDON, 2010). Estes critérios adicionais decorrem do fato de o processo de absorção de um fármaco da classe 3 ser mais complexo que àquele apresentado por um fármaco da classe 1, em função de apresentar absorção sítio-específica (WACHER; SALFATI; BENET, 1996; LEE, 2000; CAO et al., 2005; DAHAN; AMIDON, 2009; DAHAN et al., 2010) e dependência de transportadores de influxo (POLLI et al., 2004; POLLI et al., 2008; WU; BENET, 2008; SHUGARTS; BENET, 2009). Por isso, a absorção de um fármaco da classe 3 pode ser mais afetada pela ação de certos excipientes sobre a motilidade gastrointestinal com consequente redução do tempo de trânsito intestinal (KOCH et al., 1993; ADKIN et al., 1995; CHEN et al., 2006), bem como sobre os transportadores de influxo com consequente alteração da extensão de absorção (SHUGARTS; BENET, 2009), fato que não é evidenciado pelo teste de dissolução *in vitro*.

Destaca-se, entretanto, que a proporção de resultados bioequivalentes para os medicamentos contendo fármacos da classe 3 do SCB e SCBBD foi de aproximadamente 90%, o que sugere que os excipientes comumente utilizados não afetaram significativamente a biodisponibilidade da maioria dos fármacos de baixa permeabilidade amostrados, como também já demonstrado por um estudo da FDA com excipientes presentes em 10 medicamentos contendo fármacos da classe 3 do SCB (YU et al., 2002). Entretanto, esses resultados não são evidências definitivas da ausência de efeito

dos excipientes comumente utilizados sobre a absorção de fármacos da classe 3. Desta forma, maiores estudos são necessários para se avaliar o efeito de excipientes comumente utilizados na prática farmacotécnica sobre a absorção de fármacos da classe 3 do SCB. Até que se obtenha tal informação, a bioisenção de fármacos pertencentes à classe 3 somente é factível mediante o estabelecimento de semelhança qualitativa e quantitativa com a formulação do medicamento de referência tal qual estabelecido pela agência europeia (EMA, 2010).

Entretanto, no cenário brasileiro, devido aos ditames da Lei n. 9279/96 de proteção à propriedade intelectual, a formulação dos medicamentos de referência é considerada sigilosa, o que impossibilita o estabelecimento de tal requerimento. Ademais, a própria definição de medicamento genérico dada pela Lei n. 9787/99 estabeleceu a possibilidade deste medicamento ser formulado com excipientes diferentes daqueles presentes no medicamento referência.

## 5.6 CONSTRUÇÃO DO MODELO LOGÍSTICO

Três modelos logísticos foram construídos, sendo um modelo para cada um dos parâmetros farmacocinéticos utilizados na avaliação da bioequivalência, aqui definidos como variáveis dependentes:  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e ambos. As seguintes variáveis independentes foram utilizadas: solubilidade, permeabilidade, extensão do metabolismo,  $CV\%C_{max}$ ,  $CV\%ASC_{0-t}$ , HBA, HBD, PSA e peso molecular. As quatro últimas variáveis citadas foram coletadas do trabalho de Benet e colaboradores e não estão tabeladas nesta dissertação (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011).

Nas tabelas 14, 15 e 16 estão apresentados resumos das etapas finais da regressão logística, destacando as variáveis independentes estatisticamente significativas ao final do processo *stepwise*.

**Tabela 14:** Regressão logística binária – variável independente: bioequivalência para  $C_{max}$

|                        | B     | EP   | Wald  | g.l. | p-valor | Exp(B) | LI              | LS              |
|------------------------|-------|------|-------|------|---------|--------|-----------------|-----------------|
|                        |       |      |       |      |         |        | Exp(B)<br>IC 95 | Exp(B)<br>IC 95 |
| <b>HBA</b>             | 0,44  | 0,12 | 13,76 | 1    | 2,0E-4  | 1,56   | 1,23            | 1,97            |
| <b>PSA</b>             | -0,02 | 0,01 | 9,58  | 1    | <0,0001 | 0,98   | 0,96            | 0,99            |
| <b>CVCmax</b>          | -0,07 | 0,01 | 26,69 | 1    | 2,3E-7  | 0,94   | 0,91            | 0,96            |
| <b>HBD</b>             | 0,4   | 0,15 | 6,76  | 1    | 0,01    | 1,49   | 1,1             | 2,02            |
| <b>SOLUBILIDADE(1)</b> | 0,82  | 0,27 | 8,97  | 1    | <0,0001 | 2,27   | 1,33            | 3,88            |
| <b>Pesomolecular</b>   | 0     | 0    | 6,05  | 1    | 0,01    | 1      | 0,99            | 1               |
| <b>Constant</b>        | 2,59  | 0,53 | 23,78 | 1    | 1,0E-6  | 13,33  |                 |                 |

<sup>a</sup> Variáveis inseridas no passo 1: HBA, PSA, CVCmax, HBD, SOLUBILIDADE, PERMEABILIDADE, Pesomolecular, METABOLIZAÇÃO; B = coeficientes da regressão logística para cada variável independente; LI = limite inferior; LS = limite superior; EP = erro padrão; SOLUBILIDADE(1) = alta solubilidade.

**Tabela 15:** Regressão logística binária – variável independente: bioequivalência para  $ASC_{0-t}$

|                          | B     | EP   | Wald  | g.l. | p-valor | Exp(B) | LI              | LS              |
|--------------------------|-------|------|-------|------|---------|--------|-----------------|-----------------|
|                          |       |      |       |      |         |        | Exp(B)<br>IC 95 | Exp(B)<br>IC 95 |
| <b>HBA</b>               | 0,27  | 0,16 | 2,85  | 1    | 0,09    | 1,31   | 0,96            | 1,78            |
| <b>PSA</b>               | -0,01 | 0,01 | 3,07  | 1    | 0,08    | 0,99   | 0,97            | 1               |
| <b>SOLUBILIDADE(1)</b>   | 0,87  | 0,43 | 4,1   | 1    | 0,04    | 2,4    | 1,03            | 5,58            |
| <b>PERMEABILIDADE(1)</b> | 0,67  | 0,38 | 3,07  | 1    | 0,08    | 1,95   | 0,92            | 4,11            |
| <b>METABOLIZAÇÃO(1)</b>  | -1,17 | 0,59 | 3,96  | 1    | 0,05    | 0,31   | 0,1             | 0,98            |
| <b>CVASC</b>             | -0,07 | 0,02 | 16,32 | 1    | 5,36E-5 | 0,94   | 0,91            | 0,97            |
| <b>Constant</b>          | 3,89  | 0,91 | 18,16 | 1    | 2,03E-5 | 49,11  |                 |                 |

<sup>a</sup> Variáveis inseridas no passo 1: Pesomolecular, HBA, HBD, PSA, SOLUBILIDADE, PERMEABILIDADE, METABOLIZAÇÃO, CVASC; B = coeficientes da regressão logística para cada variável independente; LI = limite inferior; LS = limite superior; EP = erro padrão; SOLUBILIDADE(1) = alta solubilidade; PERMEABILIDADE(1) = alta permeabilidade; METABOLIZAÇÃO(1) = extensiva metabolização.

**Tabela 16:** Regressão logística binária – variável independente: bioequivalência para  $ASC_{0-t}$  e  $C_{max}$

|                              | B     | EP   | Wald  | g.l. | p-valor | Exp(B) | LI<br>Exp(B)<br>IC 95 | LS<br>Exp(B)<br>IC 95 |
|------------------------------|-------|------|-------|------|---------|--------|-----------------------|-----------------------|
| <b>HBA</b>                   | 0,32  | 0,11 | 9,1   | 1    | <0,0001 | 1,38   | 1,12                  | 1,7                   |
| <b>HBD</b>                   | 0,47  | 0,15 | 9,9   | 1    | <0,0001 | 1,6    | 1,19                  | 2,14                  |
| <b>Modelo PSA</b>            | -0,02 | 0,01 | 10,84 | 1    | 9,95E-4 | 0,98   | 0,96                  | 0,99                  |
| <b>final SOLUBILIDADE(1)</b> | 1,07  | 0,26 | 17,5  | 1    | 2,87E-5 | 2,92   | 1,77                  | 4,83                  |
| <b>CVCmax</b>                | -0,07 | 0,01 | 29,63 | 1    | 5,24E-8 | 0,94   | 0,91                  | 0,96                  |
| <b>Constant</b>              | 1,84  | 0,43 | 18,33 | 1    | 1,86E-5 | 6.31   |                       |                       |

<sup>a</sup> Variáveis inseridas no passo 1: HBA, PSA, CVCmax, HBD, SOLUBILIDADE, PERMEABILIDADE, Pesomolecular, METABOLIZAÇÃO; B = coeficientes da regressão logística para cada variável independente; LI = limite inferior; LS = limite superior; EP = erro padrão; SOLUBILIDADE(1) = alta solubilidade.

No que diz respeito às variáveis solubilidade, permeabilidade e metabolização tem-se a reprodução dos resultados já apresentados na tabela 13, ou seja, a solubilidade foi significativamente relacionada às três variáveis dependentes selecionadas. Ainda, a alta solubilidade, tal qual já acontecera durante a análise bivariada, comportou-se como uma variável protetora, ou seja, positivamente relacionada ( $B > 0$ ) ao desfecho positivo do estudo *in vivo* (bioequivalência).

Por outro lado, as variáveis permeabilidade e metabolização somente foram significativas quando se utilizou como variável dependente o resultado do estudo de bioequivalência para o parâmetro farmacocinético  $ASC_{0-t}$ . Da mesma forma que na análise bivariada, a alta permeabilidade e a extensiva metabolização comportaram-se como variáveis protetora e de risco, respectivamente, uma vez que se relacionaram positivamente ( $B > 0$ ) e negativamente ( $B < 0$ ) com o resultado de bioequivalência para o parâmetro  $ASC_{0-t}$ . Novamente, credita-se tal comportamento aos efeitos confundidores anteriormente mencionados.

A variabilidade intra-individual do parâmetro farmacocinético atuou como um fator negativo sobre a taxa de sucesso de um estudo de bioequivalência. Trata-se de um resultado também esperado, uma vez que os dados apresentados

na tabela 5 já haviam demonstrado que os fármacos dotados de baixa solubilidade, cuja proporção de bioequivalência foi maior que aquela dos fármacos de alta solubilidade, também apresentaram os maiores coeficientes de variação.

Os descritores de Lippinski também foram considerados estatisticamente significativos pela regressão logística (LIPPINSKI et al., 1997). As variáveis HBA e HBD relacionaram positivamente com o desfecho bioequivalente do estudo *in vivo*, por outro lado, a PSA foi dotada de coeficiente negativo. Os descritores de Lippinski compõem a “regra dos 5”, capaz de predizer, durante o processo de desenvolvimento de novos fármacos, a solubilidade e a permeabilidade de novas substâncias (LIPINSKI et al., 1997). Em uma análise multivariada foi demonstrado que a ocorrência de uma absorção oral deficiente foi mais provável quando o número de aceptores de ligação de hidrogênio (HBA) foi maior que 10, o número de doadores de ligação de hidrogênio (HBD) foi maior que 5, o peso molecular foi maior que 500 (LIPINSKI et al., 1997) e a superfície polar (PSA) foi maior que 115 angstroms (GUHA et al., 2011). Ou seja, tais descritores são parâmetros dicotômicos, cujos valores de corte teórico relacionam-se a fármacos de alta e baixa solubilidade, por exemplo. Dado que no conjunto de fármacos previamente selecionados e incluídos na regressão logística a distribuição dos descritores de Lippinski foi:

- a) HBD: amplitude (0 – 5), sendo que apenas 3,15% dos dados foram provenientes de fármacos cujos valores de HBD foram iguais a 5;
- b) HBA: amplitude (1 – 13), sendo que apenas 3,15% dos dados foram provenientes de fármacos cujos valores de HBA foram maiores ou iguais a 10;
- c) PSA: 16%  $PSA > 115$  (alta solubilidade), 60%  $115 > PSA > 41$  (solubilidade moderada) e 24%  $PSA < 41$  (baixa solubilidade).

Assim, verifica-se que a relação positiva entre as variáveis independentes HBD e HBA e a variável dependente utilizada deve-se ao fato de o conjunto dos dados amostrados apresentar características de Lippinski majoritariamente abaixo dos respectivos valores de corte. Contrariamente, o fato

de a maioria dos fármacos apresentar valores de PSA menores que 115 angstroms explicaria a relação negativa da mesma com a variável dependente.

Apesar de a técnica de regressão logística possibilitar a geração de modelos preditivos, os três exemplos anteriormente descritos objetivaram apenas identificar, em uma análise multivariada, quais variáveis independentes seriam estatisticamente relacionadas ao desfecho de estudo *in vivo*. Os modelos foram elaborados com 100% dos dados, e nenhum processo de validação foi realizado, assim, não se sabe se tal modelo tem validade externa, e conseqüentemente poderia ser aplicado a outros conjuntos de dados.

Assim, um novo modelo foi gerado, utilizando-se apenas 67% dos dados coletados para ambos os parâmetros avaliados como desfecho da variável dependente ( $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$ ). Após listar todos os 500 estudos coletados em ordem alfabética, os dados dos 335 estudos iniciais foram selecionados para a geração do modelo e validação interna, e os 165 estudos restantes foram utilizados no processo de validação externa. Apenas as variáveis estatisticamente significativas selecionadas anteriormente foram inseridas neste novo processo de regressão logística: HBA, HBD, PSA,  $CVC_{Max}$  e Solubilidade.

Na tabela 17 apresenta-se um resumo da regressão logística, destacando as variáveis independentes estatisticamente significativas ao final do processo *stepwise*.

**Tabela 17:** Geração de modelo teórico preditivo

|                        | B     | S.E. | Wald  | g.l. | p-valor | Exp(B) | LI<br>Exp(B)<br>IC 95 | LS<br>Exp(B)<br>IC 95 |
|------------------------|-------|------|-------|------|---------|--------|-----------------------|-----------------------|
| <b>SOLUBILIDADE(1)</b> | 1,06  | 0,3  | 12,3  | 1    | 4,53E-4 | 2,89   | 1,6                   | 5,23                  |
| <b>HBA</b>             | 0,3   | 0,12 | 6,66  | 1    | 0,01    | 1,35   | 1,07                  | 1,69                  |
| <b>HBD</b>             | 0,56  | 0,17 | 10,78 | 1    | <0,0001 | 1,75   | 1,25                  | 2,45                  |
| <b>PSA</b>             | -0,02 | 0,01 | 9,07  | 1    | <0,0001 | 0,98   | 0,96                  | 0,99                  |
| <b>CVCmax</b>          | -0,06 | 0,02 | 17,89 | 1    | 2,34E-5 | 0,94   | 0,91                  | 0,97                  |
| <b>Constant</b>        | 1,53  | 0,51 | 9     | 1    | <0,0001 | 4,63   |                       |                       |

<sup>a</sup> Variáveis inseridas no passo 1: SOLUBILIDADE, HBA, HBD, PSA,  $CVC_{max}$ . B = coeficientes da regressão logística para cada variável independente; LI = limite inferior; LS = limite superior; EP = erro padrão; SOLUBILIDADE(1) = alta solubilidade.

A influência (positiva ou negativa) de cada variável independente sobre o desfecho do estudo *in vivo* permaneceu a mesma, conforme anteriormente reportado. A regressão logística binária foi utilizada para a geração de um modelo matemático teórico capaz de estimar a probabilidade de eventos dicotômicos binários, do tipo 0 e 1. No caso ora em tela, a variável dependente foi definida de forma binária, sendo que um resultado de bioinequivalência foi definido como 0 e a bioequivalência como 1. As variáveis independentes foram selecionadas com base no melhor ajuste do modelo no critério da máxima verossimilhança. Tratou-se de um processo de regressão passo a passo, do tipo *backward*, cujo resultado final foi um modelo capaz de prever corretamente 91,3% dos resultados bioequivalentes. Todavia, a predição dos resultados bioinequivalentes foi muito baixa, ao redor de 28% quando se utilizou um valor de corte de 0,500. De uma maneira geral, tem-se que o modelo gerado foi sensível, mas não específico.

Para maximizar a capacidade preditiva do modelo, e encontrar o melhor ajuste de sensibilidade e especificidade utilizou-se uma análise de curvas ROC. A probabilidade predita pelo modelo gerado foi utilizada como variável teste na construção das curvas ROC, para determinar o valor de corte ideal, ou seja, o valor limite para predição de bioequivalência ou bioinequivalência. A ASC da curva ROC foi utilizada para avaliar o desempenho do modelo, cujos resultados encontram-se na tabela 18. Pelos dados apresentados verifica-se que é possível rejeitar a hipótese nula de predição de probabilidade igual a 0,5, o que indicaria uma capacidade preditiva meramente aleatória (VARMA et al.,2012). Ainda, o valor de ASC apresentado ao redor de 0,8 indica uma capacidade preditiva satisfatória (BEWICK; CHEEK; BALL, 2004; STRIK et al., 2001).

**Tabela 18:** Área da curva ROC

| Area | EP   | p-valor  | LI ASC<br>IC 95 | LS ASC<br>IC 95 |
|------|------|----------|-----------------|-----------------|
| 0,76 | 0,03 | 1,12E-13 | ,703            | ,817            |

LI ASC = limite inferior do IC 95% da área sob a curva (ASC) da curva ROC; LS ASC = limite superior do IC 95% da área sob a curva (ASC) da curva ROC; Ep = erro padrão.

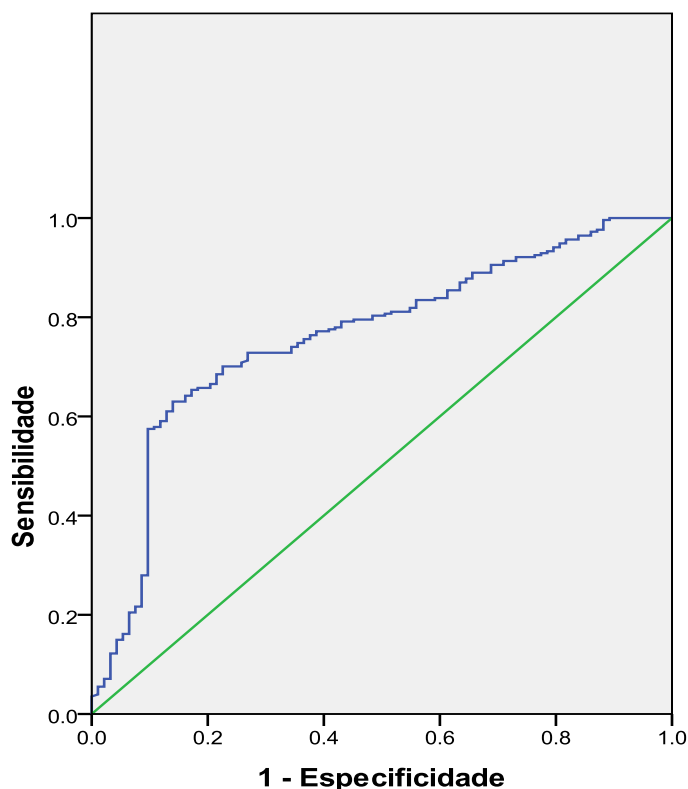
A análise da curva ROC, cujos resultados estão expressos na tabela 19 e na figura 9, possibilitou a identificação do valor de corte de aproximadamente 0,75 como sendo capaz de gerar uma sensibilidade de 70% e uma especificidade ao redor de 80%, maximizando, portanto, a capacidade preditiva do modelo.

**Tabela 19:** Curva ROC – sensibilidade e especificidade

| <b>Positivo se maior que<br/>ou igual a:</b> | <b>Sensibilidade</b> | <b>1 - Especificidade</b> |
|--|----------------------|---------------------------|
| .0000000                                     | 1.000                | 1.000                     |
| .1346139                                     | 1.000                | .989                      |
| .2031643                                     | 1.000                | .978                      |
| .3749256                                     | .972                 | .871                      |
| .3825459                                     | .972                 | .860                      |
| .4591284                                     | .929                 | .774                      |
| .5153556                                     | .902                 | .688                      |
| .5828668                                     | .839                 | .602                      |
| .6627218                                     | .776                 | .409                      |
| .6658351                                     | .772                 | .409                      |
| .7152931                                     | .728                 | .301                      |
| <b>.7523753</b>                              | <b>.689</b>          | <b>.226</b>               |
| .8023740                                     | .618                 | .140                      |
| .8294106                                     | .535                 | .097                      |
| .9778346                                     | .004                 | .000                      |
| 1.0000000                                    | .000                 | .000                      |

*Resultado em negrito: valor selecionado para demais análises.*

**Figura 9:** Representação esquemática da análise da curva ROC.



A utilização do novo valor de corte de 0,75 possibilitou ao modelo previamente desenvolvido prever corretamente 68,9% dos resultados bioequivalentes e 77,4% dos resultados bioinequivalentes. Desta forma, tem-se que o modelo gerado foi sensível e específico. Assim, o uso da análise de curvas ROC possibilitou o ajuste da validade interna do modelo.

Finalmente, tem-se que a probabilidade de sucesso (desfecho bioequivalente) pode ser prevista por meio da utilização da equação a seguir:

$$\Pr(\text{evento}) = \frac{1}{1 + e^{-Z}}$$

Onde, Z é a seguinte combinação linear:

$$Z = 1,53 + 1,06 * SOLUB + 0,3 * HBA + 0,56 * HBD - 0,02 * PSA - 0,06 * CVC \max$$

Ainda, a solubilidade é uma variável dicotômica assumindo os valores de 0 e 1 quando se tratar de baixa ou alta solubilidade, respectivamente. As demais variáveis são contínuas e devem ser simplesmente inseridas na equação, sem nenhum ajuste. Por fim, todos os valores de probabilidade maiores que 0,75 serão considerados bioequivalentes, e aqueles menores serão identificarão bioinequivalências.

Os dados dos 165 estudos de bioequivalência restantes foram utilizados na validação externa do modelo, e os dados previstos por meio da equação de probabilidade de ocorrência do evento foram comparados com os dados observados. A sensibilidade e a especificidade apresentadas pelo modelo foram de aproximadamente 74 e 70%, respectivamente. Tais resultados foram muito semelhantes que aqueles obtidos quando da validação interna, e garantem validade externa ao modelo.

Assim, a utilização do modelo anteriormente descrito durante a fase de desenvolvimento de um novo medicamento genérico possibilitaria a identificação de candidatos cuja farmacotécnica deveria ser melhor elaborada, objetivando ampliar a probabilidade de sucesso do estudo de bioequivalência ao contornar problemas característicos do fármaco. Por outro lado, o desenvolvimento farmacotécnico de candidatos cuja probabilidade de sucesso fosse maior que 0,75 poderia ser mais simplificado. Desta forma, ter-se-ia uma maximização do uso dos recursos humanos e financeiros da indústria farmacêutica, e por fim auxiliaria na diminuição do número de estudos *in vivo*, não expondo voluntários sadios a testes de bioequivalência cujo resultado poderia ser antecipado pelo modelo *in silico* aqui apresentado.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

Apesar de a classificação dos fármacos por meio dos dados de extensão de absorção ou extensão do metabolismo resultar em pequenas divergências, com aproximadamente 30% de resultados positivos ou negativos falsos, a capacidade preditiva dos testes de dissolução *in vitro* acerca do desfecho final do estudo *in vivo* foi semelhante entre o SCB e o SCBBD.

De forma geral, a chance de obtenção de um resultado de bioequivalência foi aproximadamente 3 vezes menor para os fármacos das classes 1 e 3 de ambos os sistemas. Este resultado foi ratificado pela análise agrupada, que revelou uma maior chance de bioequivalência para os fármacos de baixa solubilidade, e pela regressão logística, que não identificou como significativas as variáveis permeabilidade e extensão do metabolismo. Assim, fica claro que o desfecho final de um estudo de bioequivalência é fortemente influenciado pela solubilidade do fármaco, mas não pela permeabilidade.

A baixa proporção de resultados bioequivalentes associada à RV+ e RV- apresentadas pelos medicamentos contendo fármacos da classe 1 de ambos os sistemas de classificação ratifica a adequabilidade das políticas de bioisenção aplicadas a esta classe de fármacos, validando, portanto, as suas bases teóricas.

Os fármacos da classe 3 do SCB e SCBBD também apresentaram baixa proporção de resultados bioequivalentes, entretanto, diferentemente dos fármacos da classe 1, apresentaram uma RV- que não foi estatisticamente diferente da unidade e, portanto, não se pode desconsiderar a possibilidade de ocorrência de um erro alfa de 50%. Tal fato pode dever-se simplesmente ao uso de dados de dissolução incompletos ou ao efeito dos excipientes sobre a biodisponibilidade dos fármacos da classe 3, que não seria detectado pelo teste de dissolução *in vitro*. Até que este ponto seja definitivamente esclarecido, a extensão da bioisenção para os fármacos da classe 3 do SCB ou SCBBD deverá requerer semelhança qualitativa e quantitativa entre as formulações dos medicamentos teste e de referência. Ainda, a sensibilidade da capacidade preditiva do teste de

dissolução *in vitro* foi aumentada quando se considerou o critério de dissolução muito rápida.

Finalmente, apesar de a variável permeabilidade não influenciar significativamente o desfecho do estudo de bioequivalência, é ainda uma variável relevante para a definição dos requisitos complementares de bioisecção, ou seja, as condições de dissolução *in vitro* (dissolução rápida ou muito rápida), bem como os requisitos de composição das formulações.

No que diz respeito aos objetivos específico destaca-se:

- A comparação entre as classificações de permeabilidade obtidas pelo uso de dados experimentais com aquelas geradas por meio de dados *in silico* não revelou diferenças estatisticamente significativas. Porém, o grau de concordância entre os sistemas de classificação foi baixo, com um índice kappa de apenas 0,3. Assim, os dados demonstram uma dependência positiva entre a fração absorvida e a lipofilicidade do fármaco, porém com baixa preditibilidade.
- A comparação entre as classificações de extensão de metabolismo obtidas pelo uso de dados experimentais com aquelas geradas por meio de dados *in silico* não revelou diferenças estatisticamente significativas. Entretanto, o grau de concordância entre os dois sistemas de classificação foi apenas moderado, com um índice kappa de 0,60. Assim, os dados demonstram uma dependência positiva entre a extensão do metabolismo e a lipofilicidade do fármaco, porém com preditibilidade apenas moderada.
- A comparação entre as classificações geradas pelo SCB e SCBBD revelou a existência de resultados falso positivos (20%) e falso negativos (10%). Tais resultados são atribuídos às diferenças no acesso às enzimas metabolizadoras no interior dos hepatócitos, e não às diferenças de permeabilidade entre os enterócitos e hepatócitos, uma vez que diversos compostos que sofrem baixa biotransformação são ainda eliminados pela bile, ou seja, atravessaram a membrana celular dos hepatócitos.
- Em todas as análises bivariadas realizadas para cada um dos dois sistemas de classificação comparados, SCB e SCBBD, encontrou-se que a chance de

obtenção de um resultado de bioequivalência foi aproximadamente 5 vezes menor para os fármacos dotados de alta solubilidade ( $RC \approx 0,20$ ) frente àqueles de baixa solubilidade. Ainda, as variáveis extensão de absorção ou do metabolismo do fármaco não foram significativas.

- A análise dos parâmetros de diagnóstico, VPPP, VPPN, RV+ e RV- demonstra que o teste de dissolução apresenta uma boa preditibilidade do comportamento *in vivo* de medicamentos contendo fármacos pertencentes à classe 1 do SCB ou SCBBD, e em menor escala à classe 3 de ambos os sistemas de classificação (apenas VPPP e RV+ significativos). No caso das demais classes do SCB e do SCBBD a preditibilidade do desfecho *in vivo* pelo teste *in vitro* não foi diferente do acaso.
- Por meio do uso de técnicas de regressão logística construiu-se um modelo preditivo que inclui as variáveis: solubilidade, HBA, HBD, PSA e CV%  $C_{max}$ . Tal modelo apresentou validade interna e externa, com proporção de verdadeiros positivos e negativos ao redor de 75%.

## REFERÊNCIAS

---

ABDOU, H. M. **Dissolution, bioavailability & bioequivalence**. New York: Mack Pub Co, 1989. ISBN 0912734205.

ABRAHAMSSON, B. Dissolution testing in the drug development of oral drug products In: DRESSMAN, J. B. e LENNERNÄS, H. (Ed.). **Oral drug absorption: Prediction and assessment** Informa Healthcare, v.106, 2000. cap. 12, p.197-228. ISBN 0824702727.

ACTOS: Pioglitazona cloridrato. Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 12 Jun 2012a.

ACTOS: Pioglitazone hydrochloride. Prescribing information. Disponível em < <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/>>. Acesso em: 19 de Junho de 2012b.

ADKIN, D. A. et al. The effects of pharmaceutical excipients on small intestinal transit. **British journal of clinical pharmacology**, v. 39, n. 4, p. 381, 1995.

AGUIAR, A. J. et al. Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol from chloramphenicol palmitate. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 56, n. 7, p. 847-853, 1967. ISSN 1520-6017.

ALESSANDRO, A. et al. Disposition of a new steroidal anti-inflammatory agent, deflazacort, in rat, dog and man. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 5, n. 4, p. 207-215, 1980. ISSN 0378-7966.

ALHNAN, M. A. et al. Inhibiting the gastric burst release of drugs from enteric microparticles: The influence of drug molecular mass and solubility. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 99, n. 11, p. 4576-4583, 2010. ISSN 1520-6017.

ALMEIDA FILHO, N.; ROUQUAYROL, M. Z. Fundamentos metodológicos da epidemiologia. **Rouquayrol MZ. Epidemiologia e Saúde**. 4 ed Rio de Janeiro (RJ): MEDSI, p. 157-83, 1994.

ALT, A. et al. Biopharmaceutical characterization of sotalol-containing oral immediate release drug products. **European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics**, v. 58, n. 1, p. 145-150, 2004. ISSN 0939-6411.

ÁLVAREZ, C. et al. Investigation on the Possibility of Biowaivers for Ibuprofen. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 100, n. 6, p. 2343-2349, 2011. ISSN 1520-6017.

AMARYL: Glimepirida. Sanofi-Aventis. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 08 Jun 2012.

AMIDON, G. L. et al. 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. ISSN 0724-8741.

AMIDON, G. L.; SINKO, P. J.; FLEISHER, D. Estimating human oral fraction dose absorbed: a correlation using rat intestinal membrane permeability for passive and carrier-mediated compounds. **Pharmaceutical research**, v. 5, n. 10, p. 651-654, 1988. ISSN 0724-8741.

AMIDON, K. et al. Bioequivalence of Oral Products and the Biopharmaceutics Classification System: Science, Regulation, and Public Policy. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 90, n. 3, p. 467-470, 2011. ISSN 0009-9236.

ANDERSON, B. et al. Physiological measurement of luminal stirring in perfused rat jejunum. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 254, n. 6, p. G843-G848, 1988. ISSN 0193-1857.

ANNAERT, P. et al. Ex vivo permeability experiments in excised rat intestinal tissue and in vitro solubility measurements in aspirated human intestinal fluids support age-dependent oral drug absorption. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 39, n. 1-3, p. 15-22, 2010. ISSN 0928-0987.

ARAVA: Leflunomida. Sanofi-Aventis. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 11 Jun 2012a.  
ARAVA: Clinical Pharmacology and Biopharmaceutical review. Application number 20-905. Food and Drug Administration. Disponível em < [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/98/20905\\_ARAVA\\_BIOPHARMR.PDF](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/98/20905_ARAVA_BIOPHARMR.PDF) >. Acesso em: 11 Jun 2012b.

ARIMIDEX. Anastrozol. **Bula de medicamento**, Cotia: AstraZeneca do Brasil, 2012. Disponível em: < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> >. Acesso em: 05 Jun 2012.

ARTURSSON, P.; KARLSSON, J. Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 175, n. 3, p. 880-885, 1991. ISSN 0006-291X.

ATACAND. Candesartana cilexetila. **Bula de medicamento**, Cotia: AstraZeneca do Brasil, 2012a. Disponível em: < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> >. Acesso em: 05 Jun 2012.

ATACAND. Clinical Pharmacology and Biopharmaceutical review. Application number 20-838. Food and Drug Administration. Disponível em < [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/98/20838\\_ATACAND\\_biopharmr\\_P1.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/98/20838_ATACAND_biopharmr_P1.pdf)>. Acesso em: 15 Jun 2012b.

ATACAND: Candesartan cilexetil. Prescribing information. Disponível em < <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/> >. Acesso em: 15 Jun 2012c.

BACK, D. et al. The pharmacokinetics of levonorgestrel and ethynylestradiol in women--Studies with ovran and ovranette. **Contraception**, v. 23, n. 3, p. 229-239, 1981. ISSN 0010-7824.

BACK, D. et al. Plasma concentrations of 3-keto-desogestrel after oral administration of desogestrel and intravenous administration of 3-keto-desogestrel. **Contraception**, v. 35, n. 6, p. 619-626, 1987. ISSN 0010-7824.

BADIAN, M. et al. Absolute bioavailability of glimepiride (Amaryl) after oral administration. **Drug metabolism and drug interactions**, v. 11, n. 4, p. 331, 1994. ISSN 0792-5077.

BAKER, M.; PARTON, T. Kinetic determinants of hepatic clearance: plasma protein binding and hepatic uptake. **Xenobiotica**, v. 37, n. 10-11, p. 1110-1134, 2007. ISSN 0049-8254.

BALANI, S. et al. Metabolic profiles of montelukast sodium (Singulair), a potent cysteinyl leukotriene<sub>1</sub> receptor antagonist, in human plasma and bile. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 25, n. 11, p. 1282-1287, 1997. ISSN 1521-009X.

BALIMANE, P. V.; CHONG, S.; MORRISON, R. A. Current methodologies used for evaluation of intestinal permeability and absorption. **Journal of pharmacological and toxicological methods**, v. 44, n. 1, p. 301-312, 2000. ISSN 1056-8719.

BALIMANE, P. V. et al. Peptide transporter substrate identification during permeability screening in drug discovery: comparison of transfected MDCK-hPepT1 cells to Caco-2 cells. **Archives of pharmacal research**, v. 30, n. 4, p. 507-518, 2007. ISSN 0253-6269.

BALIMANE, P. V.; HAN, Y. H.; CHONG, S. Current industrial practices of assessing permeability and P-glycoprotein interaction. **The AAPS Journal**, v. 8, n. 1, p. 1-13, 2006.

BANAKAR, U. V. Pharmaceutical dissolution testing. **DRUGS AND THE PHARMACEUTICAL SCIENCES**, v. 49, p. 1-426, 1991. ISSN 0360-2583.

BARDITCH-CROVO, P. et al. Phase I/II trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-infected adults. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 45, n. 10, p. 2733-2739, 2001. ISSN 0066-4804.

BASIT, A. W. et al. The effect of polyethylene glycol 400 on gastrointestinal transit: implications for the formulation of poorly-water soluble drugs. **Pharmaceutical research**, v. 18, n. 8, p. 1146-1150, 2001. ISSN 0724-8741.

BAUER, J. et al. Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. **Pharmaceutical research**, v. 18, n. 6, p. 859-866, 2001. ISSN 0724-8741.

BEMPONG, D. K. et al. A stability-indicating HPLC assay for metronidazole benzoate. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 38, n. 4, p. 776-780, 2005. ISSN 0731-7085.

BENET, L. Z. et al. The use of BDDCS in classifying the permeability of marketed drugs. **Pharmaceutical research**, v. 25, n. 3, p. 483-488, 2008. ISSN 0724-8741.

BENET, L.; LARREGIEU, C. The FDA should eliminate the ambiguities in the current BCS biowaiver guidance and make public the drugs for which BCS biowaivers have been granted. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 88, n. 3, p. 405-407, 2010. ISSN 0009-9236.

BENET, L. Z. Predicting drug disposition via application of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 106, n. 3, p. 162-167, 2010. ISSN 1742-7843.

BENET, L. Z.; BROCCATELLI, F.; OPREA, T. I. BDDCS applied to over 900 drugs. **The AAPS Journal**, p. 1-29, 2011.

BERNAREGGI, A. Clinical pharmacokinetics of nimesulide. **Clinical pharmacokinetics**, v. 35, n. 4, p. 247-274, 1998. ISSN 0312-5963.

BERNAREGGI A., RAINSFORD K.D. Pharmacokinetics of nimesulide. In: Rainsford KD (ed). **Nimesulide Actions and Uses**. Basiléia: Birkhauser Verlag, 2005. p.63-117.

BETASERC. Betaistina dicloridrato. **Bula de medicamento**, Taboão da Serra: Solvay Farma Ltda, 2012. Disponível em: <  
<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 05 Jun 2012.

BEWICK, V.; CHEEK, L.; BALL, J. Statistics review 13: receiver operating characteristic curves. **Crit Care**, v. 8, n. 6, p. 508-12, 2004.

BIALER, M. et al. Pharmacokinetic interactions of topiramate. **Clinical pharmacokinetics**, v. 43, n. 12, p. 763-780, 2004. ISSN 0312-5963.

BLUME, H. H.; SCHUG, B. S. The biopharmaceutics classification system (BCS): Class III drugs--better candidates for BA/BE waiver? **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 9, n. 2, p. 117-121, 1999. ISSN 0928-0987.

BOZA RIVERA, A. et al. Physico-chemical and solid-state characterization of secnidazole. **Il Farmaco**, v. 55, n. 11-12, p. 700-707, 2000. ISSN 0014-827X.

BRAVO GONZALEZ, R. C. et al. In vitro investigation on the impact of the surface-active excipients Cremophor EL, Tween 80 and Solutol HS 15 on the metabolism of midazolam. **Biopharmaceutics & drug disposition**, v. 25, n. 1, p. 37-49, 2004. ISSN 1099-081X.

BRASIL. Lei n. 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos

farmacêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília 10 de fevereiro de 1999.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC n. 482, de 19 de março de 2002. Guia para Estudos de Correlação In Vitro-In Vivo (CIVIV). **Diário Oficial da União**, Brasília, seção 1 ed. 54, p. 76, 20 de março de 2002.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC n. 103, de 08 de Maio de 2003. Dispõe sobre as Boas Práticas em Biodisponibilidade/Bioequivalência de Medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, seção 1 ed. 90, p. 48, 13 de maio de 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RE n. 1170, de 19 de Abril de 2006. Dispõe sobre guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, seção 1, ed. 77, p. 101, 24 de abril de 2006.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Medicamentos**: sistema já registra mais de 600 estudos. 2008a. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2008/081208.htm>. Acesso em: 16 Jul 2012.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC n. 34, de 03 de Junho de 2008b. Institui o Sistema de Informações de Estudos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência -SINEB e o Cadastro Nacional de Voluntários em Estudos de Bioequivalência - CNVB. **Diário Oficial da União**, Brasília, seção 1, ed. 105, p. 49, 04 de junho de 2008b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC n. 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**, Brasília, seção 1, ed. 154, p. 36, 12 de agosto de 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC n. 37, de 03 de Agosto de 2011. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, seção 1, ed. 150, p. 117, 05 de agosto de 2011a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Instrução Normativa IN n. 04, de 03 de Agosto de 2011. Dispõe sobre a lista de fármacos candidatos a bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, seção 1, ed. 150, p. 119, 05 de agosto de 2011b.

BRITAIN, H. G.; GRANT, D. J. W. Effects of polymorphism and solid-state solvation on solubility and dissolution rate. In: BRITAIN, H. G. (Ed.). **Polymorphism in Pharmaceutical Solids**. New York: Marcel Dekker, 1999. p.279-330. ISBN 0360-2583.

BRUNER, L.; TOLLOCZKO, S. On the velocity of solution of solid bodies. **Zeitung Physik Chemie**, v. 35, p. 283-290, 1900.

BULLINGHAM, R. et al. Pharmacokinetics and bioavailability of mycophenolate mofetil in healthy subjects after single-dose oral and intravenous administration. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 36, n. 4, p. 315-324, 1996. ISSN 0091-2700.

BULLINGHAM, R. E. S.; NICHOLLS, A. J.; KAMM, B. R. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. **Clinical pharmacokinetics**, v. 34, n. 6, p. 429-455, 1998. ISSN 0312-5963.

BYRN, S. et al. Solid-state pharmaceutical chemistry. **Chemistry of materials**, v. 6, n. 8, p. 1148-1158, 1994. ISSN 0897-4756.

BYRN, S. R.; XU, W.; NEWMAN, A. W. Chemical reactivity in solid-state pharmaceuticals: formulation implications. **Advanced drug delivery reviews**, v. 48, n. 1, p. 115-136, 2001. ISSN 0169-409X.

CALCORT. Deflazacorte. **Bula de medicamento**, Suzano: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda, 2012. Disponível em: < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> >. Acesso em: 07 Jun 2012.

CALLAGHAN, J. T. et al. Olanzapine: pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. **Clinical pharmacokinetics**, v. 37, n. 3, p. 177-193, 1999. ISSN 0312-5963.

CAO, X. et al. Permeability dominates in vivo intestinal absorption of P-gp substrate with high solubility and high permeability. **Molecular pharmaceutics**, v. 2, n. 4, p. 329-340, 2005. ISSN 1543-8384.

CAO, X. et al. Why is it challenging to predict intestinal drug absorption and oral bioavailability in human using rat model. **Pharmaceutical research**, v. 23, n. 8, p. 1675-1686, 2006. ISSN 0724-8741.

CARDURAN. Donepezila mesilato. **Bula de medicamento**, São Paulo: Laboratório Pfizer Ltda, 2012. Disponível em: < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> >. Acesso em: 05 Jun 2012.

CARLIN, J. et al. Disposition and pharmacokinetics of [14C] finasteride after oral administration in humans. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 20, n. 2, p. 148-155, 1992. ISSN 1521-009X.

CASODEX. Bicaluamida. **Bula de medicamento**, Cotia: AstraZeneca do Brasil, 2012. Disponível em: < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> >. Acesso em: 05 Jun 2012.

CASTAN, C. et al. **Oral Pharmaceutical Form of Losartan**: Google Patents 2006.

CELLCEPT: Micofenolato de mofetila. Novartis Biociências SA. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 11 Jun 2012a.

CELLCEPT: Mycophenolate mofetil. Prescribing information. Disponível em < <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/>>. Acesso em: 18 Jun 2012b.

CERAZETTE. Desogestrel. **Bula de medicamento**, São Paulo: Organon do Brasil Indústria e Comércio Ltda, 2012. Disponível em: < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 07 Jun 2012.

CHANDIRA, R.M.F. et al. B. Formulation and evaluation of in vitro mirtazpine extended release tablets. **Int J Chem Res**, v. 1, p.1-22, 2011.

CHAPRON, D. J. et al. Effect of calcium and antacids on phenytoin bioavailability. **Archives of Neurology**, v. 36, n. 7, p. 436, 1979.

CHEMEXPER. Disponível em < <http://www.chemexper.com/>>. Acesso em: 19 Jun 2012.

CHEN, M. L. et al. A modern view of excipient effects on bioequivalence: Case study of sorbitol. **Pharmaceutical research**, v. 24, n. 1, p. 73-80, 2007. ISSN 0724-8741.

CHEN, M. L.; YU, L. The Use of Drug Metabolism for Prediction of Intestinal Permeability†. **Molecular pharmaceuticals**, v. 6, n. 1, p. 74-81, 2009. ISSN 1543-8384.

CHENG, H. et al. Metabolic disposition of simvastatin in patients with T-tube drainage. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 22, n. 1, p. 139-142, 1994. ISSN 1521-009X.

CHENG, H. et al. Pharmacokinetics, bioavailability, and safety of montelukast sodium (MK-0476) in healthy males and females. **Pharmaceutical research**, v. 13, n. 3, p. 445-448, 1996. ISSN 0724-8741.

CHENG, C. L. et al. Biowaiver extension potential to BCS Class III high solubility-low permeability drugs: bridging evidence for metformin immediate-release tablet. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 22, n. 4, p. 297-304, 2004. ISSN 0928-0987.

CHILUKURI, D. M.; SUNKARA, G.; YOUNG, D. **Pharmaceutical product development: in vitro-in vivo correlation**. London: Informa Healthcare, 2007. ISBN 0849338271.

CHIOU, W. L. Effect of 'unstirred' water layer in the intestine on the rate and extent of absorption after oral administration. **Biopharmaceutics & drug disposition**, v. 15, n. 8, p. 709-717, 1994. ISSN 1099-081X.

CHIOU, W. L. et al. Evaluation of using dog as an animal model to study the fraction of oral dose absorbed of 43 drugs in humans. **Pharmaceutical research**, v. 17, n. 2, p. 135-140, 2000. ISSN 0724-8741.

CHO, M. J. et al. The Madin Darby canine kidney (MDCK) epithelial cell monolayer as a model cellular transport barrier. **Pharmaceutical research**, v. 6, n. 1, p. 71-77, 1989. ISSN 0724-8741.

CHONG, S. et al. In vitro permeability through Caco-2 cells is not quantitatively predictive of in vivo absorption for peptide-like drugs absorbed via the dipeptide transporter system. **Pharmaceutical research**, v. 13, n. 1, p. 120-123, 1996. ISSN 0724-8741.

CHOUDHURI, S.; KLAASSEN, C. D. Structure, function, expression, genomic organization, and single nucleotide polymorphisms of human ABCB1 (MDR1), ABCC (MRP), and ABCG2 (BCRP) efflux transporters. **International journal of toxicology**, v. 25, n. 4, p. 231-259, 2006. ISSN 1091-5818.

CHU, X.; PHILIP, G.; EVERS, R. Comments on Moughey et al.(2009): Absorption of montelukast is transporter mediated: a common variant of OATP2B1 is associated with reduced plasma concentrations and poor response. *Pharmacogenet Genomics* 19: 129-138. **Pharmacogenetics and genomics**, 2011. ISSN 1744-6872.

CHUASUWAN, B. et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Diclofenac sodium and diclofenac potassium. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 98, n. 4, p. 1206-1219, 2009. ISSN 1520-6017.

CLARITIN. Loratadina. **Bula de medicamento**, Rio de Janeiro: Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica Ltda, 2012. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 07 Jun 2012.

CLOYD, J. C.; GUMNIT, R. J.; LESAR, T. S. Reduced seizure control due to spoiled phenytoin capsules. **Annals of Neurology**, v. 7, n. 2, p. 191-193, 1980. ISSN 1531-8249.

COCKSHOTT, I. D. Bicalutamide: clinical pharmacokinetics and metabolism. **Clinical pharmacokinetics**, v. 43, n. 13, p. 855-878, 2004. ISSN 0312-5963.

COHEN, A. et al. Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 42, n. 5, p. 535-541, 1987. ISSN 0009-9236.

CONKLIN, J. D. The pharmacokinetics of nitrofurantoin and its related bioavailability. **Antibiotics and chemotherapy**, v. 25, p. 233, 1978. ISSN 0066-4758.

COOK, J.; ADDICKS, W.; WU, Y. H. Application of the biopharmaceutical classification system in clinical drug development—an industrial view. **The AAPS Journal**, v. 10, n. 2, p. 306-310, 2008.

COZAAR: Losartana potássica. Merck Sharp & Dhome. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 11 Jun 2012.

CNS. Estabelece os requisitos para realização de pesquisa clínica de produtos para saúde utilizando seres humanos. Resolução CNS 196/96. **Diário Oficial da União**, Brasília 10 de outubro de 1996.

CRESTOR: Rosuvastatina cálcica. AstraZeneca do Brasil Ltda. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 13 Jun 2012a.

CRESTOR: Rosuvastatin calcium. Prescribing information. Disponível em < <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/> >. Acesso em: 13 Jun 2012b.

CUMMINS, C. L.; JACOBSEN, W.; BENET, L. Z. Unmasking the dynamic interplay between intestinal P-glycoprotein and CYP3A4. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 300, n. 3, p. 1036-1045, 2002. ISSN 0022-3565.

CUMMINS, C. L. et al. In vivo modulation of intestinal CYP3A metabolism by P-glycoprotein: studies using the rat single-pass intestinal perfusion model. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 305, n. 1, p. 306-314, 2003. ISSN 0022-3565.

CUNDY, K. C. et al. XP13512 [(±)-1-((α-Isobutanoyloxyethoxy) carbonyl) aminomethyl)-1-cyclohexane acetic acid], a novel gabapentin prodrug: I. Design, synthesis, enzymatic conversion to gabapentin, and transport by intestinal solute transporters. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 311, n. 1, p. 315-323, 2004. ISSN 0022-3565.

CUSTODIO, J. M.; WU, C. Y.; BENET, L. Z. Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption. **Advanced drug delivery reviews**, v. 60, n. 6, p. 717-733, 2008. ISSN 0169-409X.

DAHAN, A.; AMIDON, G. L. Segmental dependent transport of low permeability compounds along the small intestine due to P-glycoprotein: the role of efflux transport in the oral absorption of BCS class III drugs. **Molecular pharmaceutics**, v. 6, n. 1, p. 19-28, 2008. ISSN 1543-8384.

DAHAN, A.; MILLER, J. M.; AMIDON, G. L. Prediction of solubility and permeability class membership: provisional BCS classification of the world's top oral drugs. **The AAPS Journal**, v. 11, n. 4, p. 740-746, 2009.

DAHAN, A. et al. High-permeability criterion for BCS classification: segmental/pH dependent permeability considerations. **Molecular pharmaceutics**, 2010. ISSN 1543-8384.

DAIN, J. G.; NICOLETTI, J.; BALLARD, F. Biotransformation of clozapine in humans. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 25, n. 5, p. 603-609, 1997. ISSN 1521-009X.

DALVIE, D. Recent advances in the applications of radioisotopes in drug metabolism, toxicology and pharmacokinetics. **Current pharmaceutical design**, v. 6, n. 10, p. 1009-1028, 2000. ISSN 1381-6128.

DAVIS, S.; HARDY, J.; FARA, J. Transit of pharmaceutical dosage forms through the small intestine. **Gut**, v. 27, n. 8, p. 886-892, 1986. ISSN 1468-3288.

DAVIT, B. M. et al. Highly variable drugs: observations from bioequivalence data submitted to the FDA for new generic drug applications. **The AAPS Journal**, v. 10, n. 1, p. 148-156, 2008.

DELBRESSINE, L. et al. Pharmacokinetics and biotransformation of mirtazapine in human volunteers. **Clinical drug investigation**, v. 15, n. 1, p. 45, 1998. ISSN 1173-2563.

DESAI, M. P. et al. Gastrointestinal uptake of biodegradable microparticles: effect of particle size. **Pharmaceutical research**, v. 13, n. 12, p. 1838-1845, 1996. ISSN 0724-8741.

DESALEX. Desloratadina. **Bula de medicamento**, Rio de Janeiro: Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica Ltda, 2012. Disponível em: < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> >. Acesso em: 07 Jun 2012.

DESESSO, J.; JACOBSON, C. Anatomical and physiological parameters affecting gastrointestinal absorption in humans and rats. **Food and Chemical Toxicology**, v. 39, n. 3, p. 209-228, 2001. ISSN 0278-6915.

DEUTSCH, D. A.; ABUKHALAF, I. K.; SOCCI, R. R. Anabolic doping agents. In: MOZAYANI, A. e RAYMOND, L. P. (Ed.). **Handbook of drug interaction: a clinical and forensic guide**. New Jersey: Human Press Inc, 2004.

DEVANE, C. L.; NEMEROFF, C. B. Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. **Clinical pharmacokinetics**, v. 40, n. 7, p. 509-522, 2001. ISSN 0312-5963.

DI, L. et al. Comparison of blood–brain barrier permeability assays: in situ brain perfusion, MDR1-MDCKII and PAMPA-BBB. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 98, n. 6, p. 1980-1991, 2009. ISSN 1520-6017.

DIGESAN. Bromoprida. **Bula de medicamento**, Suzano: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda, 2012. Disponível em: < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> >. Acesso em: 05 de Junho de 2012.

DIOVAN: Valsartana. Novartis Biociências SA. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> >. Acesso em: 11 de Junho de 2012.

DIXIT, M.; KINI, A. G.; KULKARNI, P. K. Enhancing the aqueous solubility and dissolution of olanzapine using freeze-drying. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 47, n. 4, p. 743-749, 2011. ISSN 1984-8250.

DOKOUMETZIDIS, A.; MACHERAS, P. A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System. **International journal of pharmaceutics**, v. 321, n. 1, p. 1-11, 2006. ISSN 0378-5173.

DRESSMAN, J.; FLEISHER, D. Mixing-tank model for predicting dissolution rate control of oral absorption. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 75, n. 2, p. 109-116, 1986. ISSN 1520-6017.

DRESSMAN, J. B. Comparison of canine and human gastrointestinal physiology. **Pharmaceutical research**, v. 3, n. 3, p. 123-131, 1986. ISSN 0724-8741.

DRESSMAN, J. B. Dissolution testing of immediate-release products and its application to forecasting in vivo performance. **DRUGS AND THE PHARMACEUTICAL SCIENCES**, v. 106, p. 155-182, 2000. ISSN 0360-2583.

DRESSMAN, J. B. et al. Upper gastrointestinal (GI) pH in young, healthy men and women. **Pharmaceutical research**, v. 7, n. 7, p. 756-761, 1990. ISSN 0724-8741.

DRESSMAN, J. B.; REPPAS, C. In vitro-in vivo correlations for lipophilic, poorly water-soluble drugs. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 11, p. S73-S80, 2000. ISSN 0928-0987.

ECKLAND, D.; DANHOF, M. Clinical pharmacokinetics of pioglitazone. **Experimental and clinical endocrinology & diabetes**, v. 108, p. 234-242, 2000. ISSN 0947-7349.

EDDINGTON, N. D. et al. Scale-up effects on dissolution and bioavailability of propranolol hydrochloride and metoprolol tartrate tablet formulations. **AAPS PharmSciTech**, v. 1, n. 2, p. 63-71, 2000.

EDWARDS, L. The dissolution and diffusion of aspirin in aqueous media. **Trans. Faraday Soc.**, v. 47, n. 0, p. 1191-1210, 1951.

ELLIOTT, R.; AMIDON, G.; LIGHTFOOT, E. A convective mass transfer model for determining intestinal wall permeabilities: laminar flow in a circular tube. **Journal of theoretical Biology**, v. 87, n. 4, p. 757-771, 1980. ISSN 0022-5193.

EMA. **Guideline on investigation of bioequivalence**. 2010. Disponível em: <[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)>. Acesso em: 12 Jul 2012.

EURPH. **The European Pharmacopoeia**. 6. ed. Strasbourg, France: European Directorate for the Quality of Medicines, Council of Europe, 2010.

FAASSEN, F. et al. Caco-2 permeability, P-glycoprotein transport ratios and brain penetration of heterocyclic drugs. **International journal of pharmaceutics**, v. 263, n. 1, p. 113-122, 2003. ISSN 0378-5173.

FAGERHOLM, U. et al. The lack of effect of induced net fluid absorption on the in vivo permeability of terbutaline in the human jejunum. **Journal of Drug Targeting**, v. 3, n. 3, p. 191-200, 1995. ISSN 1061-186X.

FAGERHOLM, U.; JOHANSSON, M.; LENNERNÄS, H. Comparison between permeability coefficients in rat and human jejunum. **Pharmaceutical research**, v. 13, n. 9, p. 1336-1342, 1996. ISSN 0724-8741.

FAGERHOLM, U.; LENNERNÄS, H. Experimental estimation of the effective unstirred water layer thickness in the human jejunum, and its importance in oral drug absorption. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 3, n. 5, p. 247-253, 1995. ISSN 0928-0987.

FARMACOPEIA BRASILEIRA (FB). 5 ed. Diazepam comprimidos. 2010. Disponível em < <http://www.anvisa.gov.br/farmacopeiabrasileira/publicacoes.htm>>. Acesso em: 25 Jun 2012.

FARRELL, C.; HAYES, S. IVIVC for Oral Drug Delivery: Immediate Release and Extended Release Dosage Forms. In: CHILUKURI, D. M.; SUNKARA, G., *et al* (Ed.). **Pharmaceutical product development: in vitro-in vivo correlation**. London: Informa Healthcare 2007.

FDA. **Extended release oral dosage forms: development, evaluation and application of in vitro/in vivo correlations**. 1997. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070239.pdf>>. Acesso em: 09 Jul 2012.

FDA. **Guidance for industry: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutical classification system**. 2000. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cder/guidance/3618fnl.pdf>>. Acesso em: 12 Jul 2012.

FDA. **Guidance for industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations**. 2003. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070124.pdf>>. Acesso em: 17 Jul 2012.

FDA. **Bioequivalence recommendations for specific products**. Disponível em: <<http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm075207.htm>>. Acesso em: 17 Jul 2012.

FEMARA: Letrozol. Novartis Biociências SA. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 11 Jun 2012a.

FEMARA: Clinical Pharmacology and Biopharmaceutical review. Application number 20-726. Food and Drug Administration. Disponível em < [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/97/20726\\_FEMARA%202.5MG\\_BIOPHARMR.PDF](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/97/20726_FEMARA%202.5MG_BIOPHARMR.PDF)>. Acesso em: 18 Junho 2012b.

FENG, B. et al. In vitro P-glycoprotein assays to predict the in vivo interactions of P-glycoprotein with drugs in the central nervous system. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 36, n. 2, p. 268-275, 2008. ISSN 1521-009X.

FIP. **Focus group on BCS and biowaiver**. Disponível em: < <http://www.fip.org/bcs>>. Acesso em: 16 Jul 2012.

FLAGYL. Benzoilmetronidazol. **Bula de medicamento**, Suzano: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda, 2012. Disponível em: < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 05 Jun 2012.

FLOXACIN: Norfloxacino. Merck Sharp & Dhome Farmacêutica Ltda. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 12 Jun 2012.

FONTANA, M. C. et al. Development and validation of RP-LC and uv spectrophotometric methods to assay bromopride in oral and injectable solutions. **Química Nova**, v. 33, n. 1, p. 208-211, 2010. ISSN 0100-4042.

FOWLER, P. et al. The clinical pharmacology, pharmacokinetics and metabolism of sumatriptan. **European neurology**, v. 31, n. 5, p. 291-294, 1991. ISSN 0014-3022.

FRASER, E. et al. Dissolution and bioavailability of digoxin tablets. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 25, n. 12, p. 968-973, 1973. ISSN 2042-7158.

FRONTAL. Alprazolam. **Bula de medicamento**, São Paulo: Laboratório Pfizer Ltda, 2012. Disponível em: < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 05 Jun 2012.

GALIA, E. et al. Evaluation of various dissolution media for predicting in vivo performance of class I and II drugs. **Pharmaceutical research**, v. 15, n. 5, p. 698-705, 1998. ISSN 0724-8741.

GANDHI, R. et al. Characterization of azithromycin hydrates. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 16, n. 3, p. 175-184, 2002. ISSN 0928-0987.

GAO, J. et al. Investigation of human pharmacoscintigraphic behavior of two tablets and a capsule formulation of a high dose, poorly water soluble/highly permeable drug (efavirenz). **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 96, n. 11, p. 2970-2977, 2007. ISSN 1520-6017.

GARVER, E. et al. Involvement of intestinal uptake transporters in the absorption of azithromycin and clarithromycin in the rat. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 36, n. 12, p. 2492-2498, 2008. ISSN 1521-009X.

GERTZ, M. et al. Prediction of human intestinal first-pass metabolism of 25 CYP3A substrates from in vitro clearance and permeability data. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 38, n. 7, p. 1147-1158, 2010. ISSN 1521-009X.

GILLIS, J. C.; WISEMAN, L. Secnidazole: a review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of protozoal infections and bacterial vaginosis. **Drugs**, v. 51, n. 4, p. 621-638, 1996. ISSN 0012-6667.

GISOLFI, C. et al. Effect of beverage osmolality on intestinal fluid absorption during exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 85, n. 5, p. 1941-1948, 1998. ISSN 8750-7587.

GLAESER, H. et al. Intestinal drug transporter expression and the impact of grapefruit juice in humans. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 81, n. 3, p. 362-370, 2007. ISSN 0009-9236.

GLIVEC: Imatinibe mesilato. Novartis Biociências SA. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 11 Jun 2012.

GOODACRE, B.; MURRAY, P. A mathematical model of drug absorption. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 6, n. 2, p. 117-133, 1981. ISSN 1365-2710.

GOWER, P.; DASH, C. Cephalexin: human studies of absorption and excretion of a new cephalosporin antibiotic. **British Journal of pharmacology**, v. 37, n. 3, p. 738, 1969.

GRANERO, G. et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Furosemide. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 99, n. 6, p. 2544-2556, 2010. ISSN 1520-6017.

GRANT, D. J. W. Theory and origin of polymorphism. **DRUGS AND THE PHARMACEUTICAL SCIENCES**, v. 95, p. 1-33, 1999. ISSN 0360-2583.

GRIENSVEN, J. M. T. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and bioavailability of the ACE inhibitor ramipril. **European journal of clinical pharmacology**, v. 47, n. 6, p. 513-518, 1995. ISSN 0031-6970.

GRČMAN, M.; VREČER, F.; MEDEN, A. Some physico-chemical properties of doxazosin mesylate polymorphic forms and its amorphous state. **Journal of thermal analysis and calorimetry**, v. 68, n. 2, p. 373-387, 2002. ISSN 1388-6150.

GRÈS, M. C. et al. Correlation between oral drug absorption in humans, and apparent drug permeability in TC-7 cells, a human epithelial intestinal cell line: comparison with the parental Caco-2 cell line. **Pharmaceutical research**, v. 15, n. 5, p. 726-733, 1998. ISSN 0724-8741.

GRIENSVEN, J. M. T. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and bioavailability of the ACE inhibitor ramipril. **European journal of clinical pharmacology**, v. 47, n. 6, p. 513-518, 1995. ISSN 0031-6970.

GRUNDMANN, O. The Gut Microbiome and Pre-systemic Metabolism: Current State and Evolving Research. **J Drug Metabol Toxicol**, v. 1, p. 104, 2010.

GU, C. H. et al. Using a novel multicompartiment dissolution system to predict the effect of gastric pH on the oral absorption of weak bases with poor intrinsic solubility. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 94, n. 1, p. 199-208, 2005. ISSN 1520-6017.

GUHA, R. et al. Exploratory analysis of kinetic solubility measurements of a small molecule library. **Bioorganic & medicinal chemistry**, 2011. ISSN 0968-0896.

GUPTA, E. et al. Review of global regulations concerning biowaivers for immediate release solid oral dosage forms. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 29, n. 3, p. 315-324, 2006. ISSN 0928-0987.

HA, N. S. et al. Dissolution-Enhancing Mechanism of Alkalizers in Poloxamer-Based Solid Dispersions and Physical Mixtures Containing Poorly Water-Soluble Valsartan. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 59, n. 7, p. 844-850, 2011. ISSN 0009-2363.

HANEFELD, M. Pharmacokinetics and clinical efficacy of pioglitazone. **International journal of clinical practice. Supplement**, n. 121, p. 19, 2001. ISSN 1368-504X.

HAYASHI, M.; TOMITA, M. Mechanistic analysis for drug permeation through intestinal membrane. **Drug metabolism and pharmacokinetics**, v. 22, n. 2, p. 67-77, 2007. ISSN 1347-4367.

HEGE, H. et al. The metabolic fate of 2 H-labelled propafenone in man. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 9, n. 1, p. 41-55, 1984. ISSN 0378-7966.

HEINTZ, R. et al. Pharmacokinetics of tenoxicam in healthy human volunteers. **European journal of rheumatology and inflammation**, v. 7, n. 2, p. 33, 1984. ISSN 0140-1610.

HENDRIKSEN, B. A.; FELIX, M. V. S.; BOLGER, M. B. The composite solubility versus pH profile and its role in intestinal absorption prediction. **The AAPS Journal**, v. 5, n. 1, p. 35-49, 2003.

HEYKANTS, J. et al. On the pharmacokinetics of domperidone in animals and man IV. The pharmacokinetics of intravenous domperidone and its bioavailability in man following intramuscular, oral and rectal administration. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 6, n. 1, p. 61-70, 1981. ISSN 0378-7966.

HIEMKE, C.; HÄRTTER, S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. **Pharmacology & therapeutics**, v. 85, n. 1, p. 11-28, 2000. ISSN 0163-7258.

HIGAKI, K. et al. Mechanistic understanding of time-dependent oral absorption based on gastric motor activity in humans. **European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics**, v. 70, n. 1, p. 313-325, 2008. ISSN 0939-6411.

HOEHNS, J.; PERRY, P. Zolpidem: a nonbenzodiazepine hypnotic for treatment of insomnia. **Clinical pharmacy**, v. 12, n. 11, p. 814, 1993. ISSN 0278-2677.

HOLLMANN, M. et al. Investigations on the pharmacokinetics of propafenone in man. **Arzneimittel-Forschung**, v. 33, n. 5, p. 763, 1983. ISSN 0004-4172.

HOLMES, B. A Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use B. Holmes, RN Brogden, RC Heel, TM Speight and GS Avery. **Drugs**, v. 27, p. 6-44, 1984.

HOMŠEK, I. et al. Justification of metformin hydrochloride biowaiver criteria based on bioequivalence study. **Arzneimittelforschung**, v. 60, n. 9, p. 553-559, 2010.

HOUGHTON, G.; DENNIS, M.; GABRIEL, R. Pharmacokinetics of metronidazole in patients with varying degrees of renal failure. **British journal of clinical pharmacology**, v. 19, n. 2, p. 203, 1985.

HUANG, L. et al. Relationship between passive permeability, efflux, and predictability of clearance from in vitro metabolic intrinsic clearance. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 38, n. 2, p. 223-231, 2010. ISSN 1521-009X.

HUANG, L.; WANG, Y.; GRIMM, S. ATP-dependent transport of rosuvastatin in membrane vesicles expressing breast cancer resistance protein. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 34, n. 5, p. 738-742, 2006. ISSN 1521-009X.

HUANG, M. L. et al. Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 54, n. 3, p. 257-268, 1993. ISSN 0009-9236.

IMIGRAN: Sumatriptana succinato. GlaxoSmithKline Brasil Ltda. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 14 Jun 2012.

INGELS, F.; OTH, M.; AUGUSTIJNS, P. Impact of vitamin E TPGS, gelucire 44/14 and HP- $\beta$ -CD on permeability estimation and recovery in the absorption screening system, Caco-2. **AAPS J**, 2012. Disponível em: <

[http://www.aapsj.org/abstracts/AM\\_2004/AAPS2004-001217.PDF](http://www.aapsj.org/abstracts/AM_2004/AAPS2004-001217.PDF) >. Acesso em: 14 Jun 2012

INUI, K. et al. Physiological and pharmacological implications of peptide transporters, PEPT1 and PEPT2. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 15, n. suppl 6, p. 11-13, 2000. ISSN 0931-0509.

JANTRATID, E. et al. Feasibility of biowaiver extension to biopharmaceutics classification system class III drug products: cimetidine. **Clinical pharmacokinetics**, v. 45, n. 4, p. 385-399, 2006. ISSN 0312-5963.

JANTRATID, E. et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Cimetidine. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 95, n. 5, p. 974-984, 2006. ISSN 1520-6017.

JENSEN, J. Clinical pharmacokinetics of terbinafine (Lamisil). **Clinical and experimental dermatology**, v. 14, n. 2, p. 110-113, 1989. ISSN 1365-2230.

JOBIN, G. et al. Investigation of drug absorption from the gastrointestinal tract of man: I. Metoprolol in the stomach, duodenum and jejunum. **British journal of clinical pharmacology**, v. 19, n. Suppl 2, p. 97S, 1985.

JOHNSON, D. A.; AMIDON, G. L. Determination of intrinsic membrane transport parameters from perfused intestine experiments: a boundary layer approach to estimating the aqueous and unbiased membrane permeabilities. **Journal of theoretical Biology**, v. 131, n. 1, p. 93-106, 1988. ISSN 0022-5193.

JOUNELA, A.; PENTIKÄINEN, P.; SOTHMANN, A. Effect of particle size on the bioavailability of digoxin. **European journal of clinical pharmacology**, v. 8, n. 5, p. 365-370, 1975. ISSN 0031-6970.

KALANTZI, L. et al. Characterization of the human upper gastrointestinal contents under conditions simulating bioavailability/bioequivalence studies. **Pharmaceutical research**, v. 23, n. 1, p. 165-176, 2006. ISSN 0724-8741.

KANDIMALLA, K. K.; DONOVAN, M. D. Transport of hydroxyzine and triprolidine across bovine olfactory mucosa: role of passive diffusion in the direct nose-to-brain uptake of small molecules. **International journal of pharmaceuticals**, v. 302, n. 1, p. 133-144, 2005. ISSN 0378-5173.

KASIM, N. A. et al. Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification. **Molecular pharmaceuticals**, v. 1, n. 1, p. 85-96, 2004. ISSN 1543-8384.

KATNENI, K.; CHARMAN, S. A.; PORTER, C. J. H. An evaluation of the relative roles of the unstirred water layer and receptor sink in limiting the in- vitro intestinal permeability of drug compounds of varying lipophilicity. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 60, n. 10, p. 1311-1319, 2008. ISSN 2042-7158.

KATO, Y. et al. Involvement of influx and efflux transport systems in gastrointestinal absorption of celiprolol. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 98, n. 7, p. 2529-2539, 2009. ISSN 1520-6017.

KAYE, B. et al. The metabolism and kinetics of doxazosin in man, mouse, rat and dog. **British journal of clinical pharmacology**, v. 21, n. Suppl 1, p. 19S, 1986.

KAYE, C. et al. A review of the metabolism and pharmacokinetics of paroxetine in man. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 80, n. S350, p. 60-75, 1989. ISSN 1600-0447.

KEFLEX. Cefalexina monohidratada. **Bula de medicamento**, Rio de Janeiro: Laboratórios Bagó Ltda, 2012. Disponível em: <  
<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 06 Jun 2012.

KERLIN, P.; ZINSMEISTER, A.; PHILLIPS, S. Relationship of motility to flow of contents in the human small intestine. **Gastroenterology**, v. 82, n. 4, p. 701, 1982. ISSN 0016-5085.

KHAN, M. Z. I. et al. Classification of loratadine based on the biopharmaceutics drug classification concept and possible in vitro–in vivo correlation. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 27, n. 10, p. 1630-1635, 2004. ISSN 0918-6158.

KHOO, K.; REIK, D.; COLBURN, W. A. Pharmacokinetics of isotretinoin following a single oral dose. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 22, n. 8, p. 395-402, 1982. ISSN 0091-2700.

KIM, J. S. et al. The suitability of an in situ perfusion model for permeability determinations: utility for BCS class I biowaiver requests. **Molecular pharmaceuticals**, v. 3, n. 6, p. 686-694, 2006. ISSN 1543-8384.

KITAMURA, S. et al. Involvement of multiple transporters in the hepatobiliary transport of rosuvastatin. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 36, n. 10, p. 2014-2023, 2008. ISSN 1521-009X.

KNUTSON, L.; ODLIND, B.; HÄLLGREN, R. A new technique for segmental jejunal perfusion in man. **The American journal of gastroenterology**, v. 84, n. 10, p. 1278, 1989. ISSN 0002-9270.

KOBAYASHI, Y. et al. Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dihydrate. **International journal of pharmaceuticals**, v. 193, n. 2, p. 137-146, 2000. ISSN 0378-5173.

KOCH, K. M. et al. Effect of sodium acid pyrophosphate on ranitidine bioavailability and gastrointestinal transit time. **Pharmaceutical research**, v. 10, n. 7, p. 1027-1030, 1993. ISSN 0724-8741.

KOGA, K. et al. Modification of ceftibuten transport by the addition of non-ionic surfactants. **European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics**, v. 49, n. 1, p. 17-25, 2000. ISSN 0939-6411.

KOITABASHI, Y. et al. Orange juice increased the bioavailability of pravastatin, 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitor, in rats and healthy human subjects. **Life sciences**, v. 78, n. 24, p. 2852-2859, 2006. ISSN 0024-3205.

KOMIYA, I. et al. Quantitative mechanistic studies in simultaneous fluid flow and intestinal absorption using steroids as model solutes. **International journal of pharmaceuticals**, v. 4, n. 3, p. 249-262, 1980. ISSN 0378-5173.

KORTEJÄRVI, H. et al. Very rapid dissolution is not needed to guarantee bioequivalence for biopharmaceuticals classification system (BCS) I drugs. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 99, n. 2, p. 621-625, 2010. ISSN 1520-6017.

KORTEJÄRVI, H.; URTTI, A.; YLIPERTTULA, M. Pharmacokinetic simulation of biowaiver criteria: the effects of gastric emptying, dissolution, absorption and elimination rates. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 30, n. 2, p. 155-166, 2007. ISSN 0928-0987.

KOU, J. H.; FLEISHER, D.; AMIDON, G. L. Calculation of the aqueous diffusion layer resistance for absorption in a tube: Application to intestinal membrane permeability determination. **Pharmaceutical research**, v. 8, n. 3, p. 298-305, 1991. ISSN 0724-8741.

KOVAČEVI, I. et al. An investigation into the importance of “very rapid dissolution” criteria for drug bioequivalence demonstration using gastrointestinal simulation technology. **The AAPS Journal**, v. 11, n. 2, p. 381-384, 2009.

KWIATEK, M. A. et al. Effect of meal volume and calorie load on postprandial gastric function and emptying: studies under physiological conditions by combined fiber-optic pressure measurement and MRI. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 297, n. 5, p. G894-G901, 2009. ISSN 0193-1857.

LAKE, O.; OLLING, M.; BARENDT, D. In vitro/in vivo correlations of dissolution data of carbamazepine immediate release tablets with pharmacokinetic data obtained in healthy volunteers. **European journal of pharmaceuticals and biopharmaceuticals**, v. 48, n. 1, p. 13-19, 1999. ISSN 0939-6411.

LAMICTAL: Lamotrigina. GlaxoSmithKline Brasil Ltda. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 11 de Junho de 2012.

LAMISIL: Terbinafina cloridrato. Novartis Biociências SA. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 14 Jun 2012.

LAMOUCHE, S. et al. The Biopharmaceutical Classification System: Can it Help Predict Bioequivalence Outcome?

A CRO Retrospective Analysis. **AAPS Journal abstracts**, 2008. Disponível em: <[http://www.aapsj.org/abstracts/AM\\_2008/AAPS2008-002992.PDF](http://www.aapsj.org/abstracts/AM_2008/AAPS2008-002992.PDF)>. Acesso em: 29 Jun 2012.

LAMP, K. C. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nitroimidazole antimicrobials. **Clinical pharmacokinetics**, v. 36, n. 5, p. 353-373, 1999. ISSN 0312-5963.

LASSOUED, M. A.; KHEMISS, F.; SFAR, S. Comparative study of two in vitro methods for assessing drug absorption: Sartorius SM 16750 apparatus versus everted gut sac. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 14, n. 1, p. 117-127, 2011. ISSN 1482-1826.

LAU, Y. Y. et al. Evaluation of a novel in vitro Caco-2 hepatocyte hybrid system for predicting in vivo oral bioavailability. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 32, n. 9, p. 937-942, 2004a. ISSN 1521-009X.

LAU, Y. Y. et al. Ex situ inhibition of hepatic uptake and efflux significantly changes metabolism: hepatic enzyme-transporter interplay. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 308, n. 3, p. 1040-1045, 2004b. ISSN 0022-3565.

LEAN, M. Sibutramine--a review of clinical efficacy. **International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 21, p. S30, 1997. ISSN 0307-0565.

LEE, V. H. L. Membrane transporters. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 11, p. S41-S50, 2000. ISSN 0928-0987.

LEGEN, I. et al. The evaluation of some pharmaceutically acceptable excipients as permeation enhancers for amoxicillin. **International journal of pharmaceutics**, v. 308, n. 1, p. 84-89, 2006. ISSN 0378-5173.

LENNERNÄS, H. et al. Regional jejunal perfusion, a new in vivo approach to study oral drug absorption in man. **Pharmaceutical research**, v. 9, n. 10, p. 1243-1251, 1992. ISSN 0724-8741.

LENNERNÄS, H. et al. The effect of L-leucine on the absorption of levodopa, studied by regional jejunal perfusion in man. **British journal of clinical pharmacology**, v. 35, n. 3, p. 243, 1993.

LENNERNÄS, H. Human intestinal permeability. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 87, n. 4, p. 403-410, 1998. ISSN 1520-6017.

LENNERNÄS, H. Animal data: The contributions of the Ussing Chamber and perfusion systems to predicting human oral drug delivery in vivo. **Adv Drug Del Rev**, 59:1103–1120, 2007.

LENNERNÄS, H.; ABRAHAMSSON, B. The use of biopharmaceutic classification of drugs in drug discovery and development: current status and future extension.

**Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 57, n. 3, p. 273-285, 2005. ISSN 2042-7158.

LENNERNÄS, H.; AHRENSTEDT, Ö.; UNGELL, A. Intestinal drug absorption during induced net water absorption in man; a mechanistic study using antipyrine, atenolol and enalaprilat. **British journal of clinical pharmacology**, v. 37, n. 6, p. 589, 1994.

LEPONEX: Clozapina. Novartis Biociências SA. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 11 Jun 2012.

LEVITT, M. et al. Quantitative assessment of luminal stirring in the perfused small intestine of the rat. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 252, n. 3, p. G325-G332, 1987. ISSN 0193-1857.

LEVITT, M. D. et al. Physiological measurements of luminal stirring in the dog and human small bowel. **Journal of Clinical Investigation**, v. 86, n. 5, p. 1540, 1990.

LEVY, G. Effect of dosage form properties on therapeutic efficacy of tolbutamide tablets. **Canadian Medical Association Journal**, v. 90, n. 16, p. 978, 1964.

LEVY, G.; GUMTOW, R.; RUTOWSKI, J. The effect of dosage form upon the gastrointestinal absorption rate of salicylates. **Canadian Medical Association Journal**, v. 85, n. 8, p. 414, 1961.

LEXAPRO. Escitalopram oxalato. **Bula de medicamento**, Rio de Janeiro: Lundbeck Brasil Ltda, 2012. Disponível em: < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> >. Acesso em: 05 Jun 2012.

LIN, H.H. et al. Biopharmaceutics of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) formulated with modified-cyclodextrins. **Int J Pharmac**, 341:238-245, 2007.

LINDAHL, A. et al. Characterization of fluids from the stomach and proximal jejunum in men and women. **Pharmaceutical research**, v. 14, n. 4, p. 497-502, 1997. ISSN 0724-8741.

LINDENBAUM, J. et al. Variation in biologic availability of digoxin from four preparations. **New England Journal of Medicine**, v. 285, n. 24, p. 1344-1347, 1971. ISSN 0028-4793.

LINDENBERG, M.; KOPP, S.; DRESSMAN, J. B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, v. 58, n. 2, p. 265-278, 2004. ISSN 0939-6411.

LINS, R. et al. Pharmacokinetic profile of <sup>14</sup>C-labeled clopidogrel. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v. 25, n. 2, p. 29-33, 1999. ISSN 0094-6176.

LIPINSKI, C. A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings<sup>1</sup>. **Advanced drug delivery reviews**, v. 46, n. 1-3, p. 3-26, 2001. ISSN 0169-409X.

LIVIAL: Tibolona. Organon do Brasil Indústria e Comércio Ltda. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 14 Jun 2012.

LO, M. W. et al. Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 58, n. 6, p. 641-649, 1995. ISSN 0009-9236.

LOBENBERG, R.; AMIDON, G. L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. **European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 3-12, 2000. ISSN 0939-6411.

LOFTSSON, T.; HREINSDÓTTIR, D. Determination of aqueous solubility by heating and equilibration: A technical note. **AAPS PharmSciTech**, v. 7, n. 1, p. 29-32, 2006.

LOONG, T. W. Understanding sensitivity and specificity with the right side of the brain. **Bmj**, v. 327, n. 7417, p. 716, 2003. ISSN 0959-8138.

LUCIEN, J. et al. Blood distribution and single-dose pharmacokinetics of leflunomide. **Therapeutic drug monitoring**, v. 17, n. 5, p. 454, 1995. ISSN 0163-4356.

LÜCKER, P. et al. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of bromopride from various pharmaceutical formulations]. **Arzneimittel-Forschung**, v. 33, n. 3, p. 453, 1983. ISSN 0004-4172.

LUE, B. M. et al. Using biorelevant dissolution to obtain IVIVC of solid dosage forms containing a poorly-soluble model compound. **European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics**, v. 69, n. 2, p. 648-657, 2008. ISSN 0939-6411.

LUND, J. et al. Paroxetine: Pharmacokinetics, Tolerance and Depletion of Blood 5-HT in Man. **Acta pharmacologica et toxicologica**, v. 44, n. 4, p. 289-295, 1979. ISSN 1600-0773.

LUNDAHL, A. et al. In Vivo Investigation in Pigs of Intestinal Absorption, Hepatobiliary Disposition, and Metabolism of the 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitor Finasteride and the Effects of Coadministered Ketoconazole. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 39, n. 5, p. 847-857, 2011. ISSN 1521-009X.

LUQUE, C. A.; REY, J. A. Sibutramine: a serotonin-norepinephrine reuptake-inhibitor for the treatment of obesity. **The Annals of pharmacotherapy**, v. 33, n. 9, p. 968-978, 1999. ISSN 1060-0280.

MADAN, J. et al. Unbiased membrane permeability parameters for gabapentin using boundary layer approach. **The AAPS Journal**, v. 7, n. 1, p. 224-230, 2005.

MAEDA, T. et al. Identification of influx transporter for the quinolone antibacterial agent levofloxacin. **Molecular pharmaceuticals**, v. 4, n. 1, p. 85-94, 2007. ISSN 1543-8384.

MANDAGERE, A. K.; THOMPSON, T. N.; HWANG, K. K. Graphical model for estimating oral bioavailability of drugs in humans and other species from their Caco-2 permeability and in vitro liver enzyme metabolic stability rates. **Journal of medicinal chemistry**, v. 45, n. 2, p. 304-311, 2002. ISSN 0022-2623.

MANNENS, G. et al. Absorption, metabolism, and excretion of risperidone in humans. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 21, n. 6, p. 1134-1141, 1993. ISSN 1521-009X.

MANZO, R. et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Amitriptyline hydrochloride. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 95, n. 5, p. 966-973, 2006. ISSN 1520-6017.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica**. 2003. 127 (Mestre). FÁRMACO E MEDICAMENTOS, Universidade de São Paulo, São Paulo.

MARÍN, M. T.; MARGARIT, M.; SALCEDO, G. E. Characterization and solubility study of solid dispersions of flunarizine and polyvinylpyrrolidone. **II Farmaco**, v. 57, n. 9, p. 723-727, 2002. ISSN 0014-827X.

MARKOWSKA, M. et al. Optimizing Caco-2 cell monolayers to increase throughput in drug intestinal absorption analysis. **Journal of pharmacological and toxicological methods**, v. 46, n. 1, p. 51-55, 2001. ISSN 1056-8719.

MARTIN-FACKLAM, M. et al. Dose-dependent increase of saquinavir bioavailability by the pharmaceutical aid cremophor EL. **British journal of clinical pharmacology**, v. 53, n. 6, p. 576-581, 2002. ISSN 1365-2125.

MARTIN, P. D. et al. Absolute oral bioavailability of rosuvastatin in healthy white adult male volunteers. **Clinical therapeutics**, v. 25, n. 10, p. 2553-2563, 2003. ISSN 0149-2918.

MARTIN, P. D. et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers. **Clinical therapeutics**, v. 25, n. 11, p. 2822-2835, 2003. ISSN 0149-2918.

MARTINEZ, M. N.; AMIDON, G. L. A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 42, n. 6, p. 620-643, 2002. ISSN 0091-2700.

MAURO, V. F. Clinical pharmacokinetics and practical applications of simvastatin. **Clinical pharmacokinetics**, v. 24, n. 3, p. 195, 1993. ISSN 0312-5963.

- MAYERSOHN, M. Principles of drug absorption. **DRUGS AND THE PHARMACEUTICAL SCIENCES**, v. 72, p. 21-74, 1996. ISSN 0360-2583.
- MCCONNELL, E. L.; FADDA, H. M.; BASIT, A. W. Gut instincts: explorations in intestinal physiology and drug delivery. **International journal of pharmaceutics**, v. 364, n. 2, p. 213-226, 2008. ISSN 0378-5173.
- MCKILLOP, D. et al. Metabolism and enantioselective pharmacokinetics of Casodex in man. **Xenobiotica**, v. 23, n. 11, p. 1241-1253, 1993. ISSN 0049-8254.
- MCLEAN, M. J. Clinical pharmacokinetics of gabapentin. **Neurology**, v. 44, n. 6 Suppl 5, p. S17, 1994. ISSN 0028-3878.
- MEHL, M. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of A77 1726 and leflunomide in domestic cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, 2011. ISSN 1365-2885.
- MEULDERMANS, W. et al. On the pharmacokinetics of domperidone in animals and man III. Comparative study on the excretion and metabolism of domperidone in rats, dogs and man. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 6, n. 1, p. 49-60, 1981. ISSN 0378-7966.
- MICARDIS: Telmisartana. Boehringer Ingelheim Brasil Química e Farmacêutica Ltda. **Bula de medicamento**. Disponível em <<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 14 Jun 2012.
- MODI, N. B. In vitro-in vivo correlation. In: CHILUKURI, D. M.;SUNKARA, G., *et al* (Ed.). **Pharmaceutical product development: in vitro-in vivo correlation**. London: Informa Healthcare, 2007. p.107-125. ISBN 0360-2583.
- MODI, N. B. et al. Application of in vitro–in vivo correlations (IVIVC) in setting formulation release specifications. **Biopharmaceutics & drug disposition**, v. 21, n. 8, p. 321-326, 2000. ISSN 1099-081X.
- MOLIMARD, M.; DIQUET, B.; BENEDETTI, M. S. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans. **Fundamental & clinical pharmacology**, v. 18, n. 4, p. 399-411, 2004. ISSN 1472-8206.
- MORRISON, A.; CAMPBELL, J. Tablet disintegration and physiological availability of drugs. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 54, n. 1, p. 1-8, 1965. ISSN 1520-6017.
- MOTILIUM. Domperidona. **Bula de medicamento**, São José dos Campos: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda, 2012. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 07 Jun 2012.

MOUGEY, E. B. et al. Absorption of montelukast is transporter mediated: a common variant of OATP2B1 is associated with reduced plasma concentrations and poor response. **Pharmacogenetics and genomics**, v. 19, n. 2, p. 129, 2009.

MOVATEC: Meloxicam. Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 11 Jun 2012.

MÜCK, W.; BREUEL, H.; KUHLMANN, J. The influence of age on the pharmacokinetics of nimodipine. **International journal of clinical pharmacology and therapeutics**, v. 34, n. 7, p. 293, 1996. ISSN 0946-1965.

MUDIE, D. M.; AMIDON, G. L.; AMIDON, G. E. Physiological parameters for oral delivery and in vitro testing. **Molecular pharmaceutics**, 2010. ISSN 1543-8384.

MUIRHEAD, G. J. et al. Comparative human pharmacokinetics and metabolism of single- dose oral and intravenous sildenafil. **British journal of clinical pharmacology**, v. 53, p. 13S-20S, 2002. ISSN 1365-2125.

NAGARWAL, R. C.; RIDHURKAR, D. N.; PANDIT, J. In vitro release kinetics and bioavailability of gastroretentive cinnarizine hydrochloride tablet. **AAPS PharmSciTech**, v. 11, n. 1, p. 294-303, 2010.

NELSON, E. Solution rate of theophylline salts and effects from oral administration. **Journal of the American Pharmaceutical Association**, v. 46, n. 10, p. 607-614, 1957. ISSN 1930-2304.

NERNST, W. Theory of reaction velocity in heterogenous systems. **Zeit. physikal. Chem**, v. 47, p. 52-55, 1904.

NERURKAR, M. M. et al. Mechanistic roles of neutral surfactants on concurrent polarized and passive membrane transport of a model peptide in Caco- 2 cells. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 86, n. 7, p. 813-821, 1997. ISSN 1520-6017.

NEURONTIN. Gabapentina. **Bula de medicamento**, São Paulo: Laboratório Pfizer Ltda, 2012. Disponível em: < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> >. Acesso em: 08 Jun 2012.

NEWCOMBE, R. G. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. **Statistics in medicine**, v. 17, n. 8, p. 873-890, 1998. ISSN 0277-6715.

NEWTON, D. W.; RATANAMANEICHATARA, S.; MURRAY, W. J. Dissociation, solubility and lipophilicity of azathioprine. **International journal of pharmaceutics**, v. 11, n. 3, p. 209-213, 1982. ISSN 0378-5173.

NICHOLS, D. J.; MUIRHEAD, G. J.; HARNESS, J. A. Pharmacokinetics of sildenafil after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability,

food effects and dose proportionality. **British journal of clinical pharmacology**, v. 53, p. 5S-12S, 2002. ISSN 1365-2125.

NICOLAU, D. P. et al. Bioavailability of fluconazole administered via a feeding tube in intensive care unit patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 36, n. 2, p. 395-401, 1995. ISSN 0305-7453.

NILSEN, O. Clinical pharmacokinetics of tenoxicam. **Clinical pharmacokinetics**, v. 26, n. 1, p. 16, 1994. ISSN 0312-5963.

NISULID. Nimesulida. **Bula de medicamento**, São Paulo: Ache Laboratórios Farmacêuticos SA, 2012. Disponível em: < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> >. Acesso em: 08 Jun 2012.

NIX, D. E. et al. Inhibition of norfloxacin absorption by antacids. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 34, n. 3, p. 432-435, 1990. ISSN 0066-4804.

NORUSIS, M. **SPSS 16.0 guide to data analysis**. 2ed. New Jersey: Prentice Hall Press, 2008. 135p ISBN 0136061362.

NOYES, A. A.; WHITNEY, W. R. The rate of solution of solid substances in their own solutions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 19, n. 12, p. 930-934, 1897. ISSN 0002-7863.

NOZAWA, T. et al. Enhanced intestinal absorption of drugs by activation of peptide transporter PEPT1 using proton-releasing polymer. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 92, n. 11, p. 2208-2216, 2003. ISSN 1520-6017.

NÚÑEZ, F. A. A.; YALKOWSKY, S. Solubilization of diazepam. **PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, v. 52, n. 1, p. 33-36, 1998. ISSN 1079-7440.

OBERLE, R. et al. The influence of the interdigestive migrating myoelectric complex on the gastric emptying of liquids. **Gastroenterology**, v. 99, n. 5, p. 1275, 1990. ISSN 0016-5085.

OBERLE, R. L.; AMIDON, G. L. The influence of variable gastric emptying and intestinal transit rates on the plasma level curve of cimetidine; an explanation for the double peak phenomenon. **Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics**, v. 15, n. 5, p. 529-544, 1987. ISSN 1567-567X.

OGATA, H. et al. Gastric acidity dependent bioavailability of cinnarizine from two commercial capsules in healthy volunteers. **International journal of pharmaceuticals**, v. 29, n. 2-3, p. 113-120, 1986. ISSN 0378-5173.

OGATA, H. et al. The bioavailability of diazepam from uncoated tablets in humans-Part I: correlation with the dissolution rates of the tablets. **International journal of clinical pharmacology, therapy, and toxicology**, v. 20, n. 4, p. 159, 1982. ISSN 0174-4879.

OH, D. M.; CURL, R. L.; AMIDON, G. L. Estimating the fraction dose absorbed from suspensions of poorly soluble compounds in humans: a mathematical model. **Pharmaceutical research**, v. 10, n. 2, p. 264-270, 1993. ISSN 0724-8741.

OKUMU, A.; DIMASO, M.; LÖBENBERG, R. Dynamic dissolution testing to establish in vitro/in vivo correlations for montelukast sodium, a poorly soluble drug. **Pharmaceutical research**, v. 25, n. 12, p. 2778-2785, 2008. ISSN 0724-8741.

OKUMU, A.; DIMASO, M.; LÖBENBERG, R. Computer simulations using GastroPlus (TM) to justify a biowaiver for etoricoxib solid oral drug products. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, v. 72, n. 1, p. 91-98, 2009. ISSN 0939-6411.

OLIVERA, M. et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Ciprofloxacin hydrochloride. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 100, n. 1, p. 22-33, 2011. ISSN 1520-6017.

OMS. **Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for the WHO Model List of Essentials Medicines immediate release solid oral dosage forms**. 2006. Disponível em: <[http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS04\\_109\\_Rev1\\_waive\\_invivo\\_bioequiv.pdf](http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS04_109_Rev1_waive_invivo_bioequiv.pdf)>. Acesso em: 12 Jul 2012.

OROXADIN. Ciprofibrato. **Bula de medicamento**, Suzano: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda, 2012. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 05 Jun 2012.

OVESEN, L. et al. Intraluminal pH in the stomach, duodenum, and proximal jejunum in normal subjects and patients with exocrine pancreatic insufficiency. **Gastroenterology**, v. 90, n. 4, p. 958, 1986. ISSN 0016-5085.

PANDYA, P. et al. Co-solvent evaporation method for enhancement of solubility and dissolution rate of poorly aqueous soluble drug simvastatin: in vitro–in vivo evaluation. **AAPS PharmSciTech**, v. 9, n. 4, p. 1247-1252, 2008.

PARIKH, R. K. et al. A novel multicompartiment dissolution apparatus for evaluation of floating dosage form containing poorly soluble weakly basic drug. **Dissolution Technologies**, v. 13, n. 1, p. 14, 2006. ISSN 1521-298X.  
PAXIL: Paroxetina cloridrato. GlaxoSmithKline Brasil Ltda. **Bula de medicamento**. Disponível em <<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 18 Jun 2012a.

PAXIL: Paroxetine hydrochloride. Prescribing information. Disponível em <<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/>>. Acesso em: 18 Jun 2012b.

PEDERSEN, B. L. et al. A comparison of the solubility of danazol in human and simulated gastrointestinal fluids. **Pharmaceutical research**, v. 17, n. 7, p. 891-894, 2000. ISSN 0724-8741.

PENG, B. et al. Absolute bioavailability of imatinib (Glivec®) orally versus intravenous infusion. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 44, n. 2, p. 158-162, 2004. ISSN 0091-2700.

PEPPERCORN, M. A.; GOLDMAN, P. The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 181, n. 3, p. 555-562, 1972. ISSN 1521-0103.

PLAVIX. Clopidogrel bissulfato. **Bula de medicamento**, Suzano: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda, 2012. Disponível em: < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> >. Acesso em: 05 Jun 2012.

POIRIER, J. et al. The pharmacokinetics of d-sotalol and d, l-sotalol in healthy volunteers. **European journal of clinical pharmacology**, v. 38, n. 6, p. 579-582, 1990. ISSN 0031-6970.

POLLI, J. E. In vitro-in vivo relationships of several "immediate" release tablets containing a low permeability drug. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 423, p. 191, 1997. ISSN 0065-2598.

POLLI, J. E. In vitro studies are sometimes better than conventional human pharmacokinetic in vivo studies in assessing bioequivalence of immediate-release solid oral dosage forms. **The AAPS Journal**, v. 10, n. 2, p. 289-299, 2008.

POLLI, J. E. et al. Summary workshop report: Biopharmaceutics classification system—Implementation challenges and extension opportunities. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 93, n. 6, p. 1375-1381, 2004. ISSN 1520-6017.

POLLI, J. E. et al. Summary workshop report: bioequivalence, biopharmaceutics classification system, and beyond. **The AAPS Journal**, v. 10, n. 2, p. 373-379, 2008.

PONG, S.; HUANG, C. Comparative studies on distribution, excretion, and metabolism of Hydroxyzine- 3H and its methiodide- 14C in rats. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 63, n. 10, p. 1527-1532, 1974. ISSN 1520-6017.

PONSTAN. Ácido mefenâmico. **Bula de medicamento**, São Paulo: Laboratório Pfizer Ltda, 2012. Disponível em: < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> >. Acesso em: 05 Jun 2012.

POPOVIC, G.; CAKAR, M.; AGBABA, D. Acid-base equilibria and solubility of loratadine and desloratadine in water and micellar media. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 49, n. 1, p. 42-47, 2009. ISSN 0731-7085.

POSNER, J. et al. The pharmacokinetics of lamotrigine (BW430C) in healthy subjects with unconjugated hyperbilirubinaemia (Gilbert's syndrome). **British journal of clinical pharmacology**, v. 28, n. 1, p. 117, 1989.

PROFENID: Cetoprofeno. Sanofi-Aventis. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 05 Jun 2012.

PROFLAM. Aceclofenaco. **Bula de medicamento**, São Paulo: Eurofarma Laboratórios Ltda, 2012. Disponível em: < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> >. Acesso em: 05 Jun 2012.

PROSCAR. Finasterida. **Bula de medicamento**, Campinas: Merck Sharp & Dhome, 2012. Disponível em: < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> >. Acesso em: 07 Jun 2012.

PRURIZIN: Hidroxizina. Darrow Laboratórios SA. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 08 Jun 2012.

RADULESCU, F. S. The solubility of oxicams, antifungal azoles and selected psychotropic drugs in simulated gastro-intestinal fluids and the consequences on their biopharmaceutical classification. **Farmacía**, v. 59, n. 3, 2011.

RAMANATHAN, R. et al. Disposition of loratadine in healthy volunteers. **Xenobiotica**, v. 37, n. 7, p. 753-769, 2007. ISSN 0049-8254.

RAMBECK, B.; WOLF, P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics. **Clinical pharmacokinetics**, v. 25, n. 6, p. 433, 1993. ISSN 0312-5963.

RAMIREZ, E. et al. Acceptability and characteristics of 124 human bioequivalence studies with active substances classified according to the Biopharmaceutic Classification System. **British journal of clinical pharmacology**, v. 70, n. 5, p. 694-702, 2010. ISSN 1365-2125.

RAW, A. S. et al. Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in Abbreviated New Drug Applications (ANDAs). **Advanced drug delivery reviews**, v. 56, n. 3, p. 397-414, 2004. ISSN 0169-409X.

REDDY, J. S. et al. Fluoroquinolone salts with carboxylic acids. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 100, n. 8, p. 3160-3176, 2011. ISSN 1520-6017.

REGE, B. D.; KAO, J. P. Y.; POLLI, J. E. Effects of nonionic surfactants on membrane transporters in Caco-2 cell monolayers. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 16, n. 4-5, p. 237-246, 2002. ISSN 0928-0987.

REKHI, G. S. et al. Evaluation of in vitro release rate and in vivo absorption characteristics of four metoprolol tartrate immediate-release tablet formulations. **Pharmaceutical development and technology**, v. 2, n. 1, p. 11-24, 1997. ISSN 1083-7450.

REMERON: Mirtazapina. Organon do Brasil Indústria e Comércio Ltda. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 11 Jun 2012.

REN, X. et al. Pharmaceutical excipients inhibit cytochrome P450 activity in cell free systems and after systemic administration. **European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics**, v. 70, n. 1, p. 279-288, 2008. ISSN 0939-6411.

RISPERDAL: Risperidona. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 13 Jun 2012.

RIVERA, J. C. et al. Biopharmaceutic evaluation of novel anthelmintic (1H-benzimidazol-5 (6)-yl) carboxamide derivatives. **International journal of pharmaceuticals**, v. 343, n. 1-2, p. 159-165, 2007. ISSN 0378-5173.

ROACUTAN: Isotretinoína. Roche. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 11 Jun 2012.

ROZMAN, B. Clinical pharmacokinetics of leflunomide. **Clinical pharmacokinetics**, v. 41, n. 6, p. 421-430, 2002. ISSN 0312-5963.

RUDOLPH, M. W. et al. A new 5-aminosalicylic acid multi-unit dosage form for the therapy of ulcerative colitis. **European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics**, v. 51, n. 3, p. 183-190, 2001. ISSN 0939-6411.

SACHDEO, R. C. Topiramate: clinical profile in epilepsy. **Clinical pharmacokinetics**, v. 34, n. 5, p. 335-346, 1998. ISSN 0312-5963.

SANDBERG, A. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a new controlled-release formulation of metoprolol: a comparison with conventional tablets. **European journal of clinical pharmacology**, v. 33, p. 9-14, 1988. ISSN 0031-6970.

SATLIN, L. M.; AMIN, V.; WOLKOFF, A. W. Organic anion transporting polypeptide mediates organic anion/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchange. **Journal of Biological Chemistry**, v. 272, n. 42, p. 26340, 1997. ISSN 0021-9258.

SATO, J. et al. Urinary excretion of mefenamic acid and its metabolites including their esterglucuronides in preterm infants undergoing mefenamic acid therapy. **Biological & pharmaceutical bulletin**, v. 20, n. 4, p. 443-445, 1997. ISSN 0918-6158.

SATO, J. et al. Structures of mefenamic acid metabolites from human urine. **Biological & pharmaceutical bulletin**, v. 16, n. 8, p. 811, 1993. ISSN 0918-6158.

SCHELIN, R. R. Drug metabolism by intestinal microorganisms. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 57, n. 12, p. 2021-2037, 1968. ISSN 1520-6017.

SECNIDAL: Secnidazol. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 13 Jun 2012.

SERAJUDDIN, A. Salt formation to improve drug solubility. **Advanced drug delivery reviews**, v. 59, n. 7, p. 603-616, 2007. ISSN 0169-409X.

SEROQUEL: Quetiapina fumarato. AstraZeneca do Brasil Ltda. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 12 Jun 2012.

SEROQUEL XR: Quetiapine fumarate. Prescribing information. Disponível em < <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/> >. Acesso em: 19 Jun 2012.

SHAFIQ-UN-NABI, S. et al. Formulation development and optimization using nanoemulsion technique: a technical note. **AAPS PharmSciTech**, v. 8, n. 2, p. 12-17, 2007.

SHAH, P. et al. Modulation of ganciclovir intestinal absorption in presence of absorption enhancers. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 96, n. 10, p. 2710-2722, 2007. ISSN 1520-6017.

SHAH, V. P. et al. In vitro dissolution profile comparison—statistics and analysis of the similarity factor, f<sub>2</sub>. **Pharmaceutical research**, v. 15, n. 6, p. 889-896, 1998. ISSN 0724-8741.

SHARGEL, L.; ANDREW, B.; WU-PONG, S. **Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics**. McGraw-Hill New York, USA, 2005.

SHEN, H.; CHEN, Q. New concepts and methods of standardizing predictive value, accuracy and incorrect diagnostic rate. **Analytical and quantitative cytology and histology/the International Academy of Cytology [and] American Society of Cytology**, v. 22, n. 1, p. 76, 2000. ISSN 0884-6812.

SHOHIN, I. et al. Interchangeability evaluation of multisource ibuprofen drug products using biowaiver procedure. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 73, n. 4, p. 443, 2011.

SHUGARTS, S.; BENET, L. Z. The role of transporters in the pharmacokinetics of orally administered drugs. **Pharmaceutical research**, v. 26, n. 9, p. 2039-2054, 2009. ISSN 0724-8741.

SIDDOWAY, L. A.; RODEN, D. M.; WOOSLEY, R. L. Clinical pharmacology of propafenone: pharmacokinetics, metabolism and concentration-response relations. **The American Journal of Cardiology**, v. 54, n. 9, p. 9D-12D, 1984. ISSN 0002-9149.

SILA-ON, W. et al. Influence of incorporation methods on partitioning behavior of lipophilic drugs into various phases of a parenteral lipid emulsion. **AAPS PharmSciTech**, v. 9, n. 2, p. 684-692, 2008.

SIMEL, D. L.; SAMSA, G. P.; MATCHAR, D. B. Likelihood ratios with confidence: sample size estimation for diagnostic test studies. **Journal of clinical epidemiology**, v. 44, n. 8, p. 763-770, 1991. ISSN 0895-4356.

SINGULAIR: Montelucaste sódico. Merck Sharp & Dhome. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 11 Jun 2012.

SINKO, P. J.; LEESMAN, G. D.; AMIDON, G. L. Predicting fraction dose absorbed in humans using a macroscopic mass balance approach. **Pharmaceutical research**, v. 8, n. 8, p. 979-988, 1991. ISSN 0724-8741.

SIOUFI, A. et al. Absolute bioavailability of letrozole in healthy postmenopausal women. **Biopharmaceutics & drug disposition**, v. 18, n. 9, p. 779-789, 1997. ISSN 1099-081X.

SMITH, D. A. Design of drugs through a consideration of drug metabolism and pharmacokinetics. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 19, n. 3, p. 193-199, 1994. ISSN 0378-7966.

SMITH, D. A.; WATERBEEMD, H. Pharmacokinetics and metabolism in early drug discovery. **Current opinion in chemical biology**, v. 3, n. 4, p. 373-378, 1999. ISSN 1367-5931.

SMITH, R. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam after oral and IV administration. **Psychopharmacology**, v. 84, n. 4, p. 452-456, 1984. ISSN 0033-3158.

SØGAARD, B. et al. The pharmacokinetics of escitalopram after oral and intravenous administration of single and multiple doses to healthy subjects. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 45, n. 12, p. 1400-1406, 2005. ISSN 0091-2700.

SOLDNER, A. et al. Active transport of the angiotensin-II antagonist losartan and its main metabolite EXP 3174 across MDCK-MDR1 and Caco-2 cell monolayers. **British Journal of pharmacology**, v. 129, n. 6, p. 1235-1243, 2000. ISSN 1476-5381.

SONI, T. et al. Development of discriminating method for dissolution of aceclofenac marketed formulations. **Dissolution Technologies**, v. 15, n. 2, p. 31, 2008. ISSN 1521-298X.

SOUSA, T. et al. The gastrointestinal microbiota as a site for the biotransformation of drugs. **International journal of pharmaceutics**, v. 363, n. 1-2, p. 1-25, 2008. ISSN 0378-5173.

SOUZA, J.; FREITAS, Z. M. F.; STORPIRTIS, S. Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, p. 515-527, 2007. ISSN 1516-9332.

SPERANDEO, N. R.; KASSUHA, D. E. Development and Validation of a Dissolution Test for 6 mg Deflazacort Tablets. **Scientia Pharmaceutica**, v. 77, n. 3, p. 679, 2010. ISSN 0036-8709.

SPOELSTRA, E. C. et al. The multidrug-resistance-reverser verapamil interferes with cellular P-glycoprotein-mediated pumping of daunorubicin as a non-competing substrate. **European journal of biochemistry**, v. 221, n. 1, p. 363-373, 1994. ISSN 1432-1033.

STANGIER, J. et al. Absorption, metabolism, and excretion of intravenously and orally administered [<sup>14</sup>C] telmisartan in healthy volunteers. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 40, n. 12, p. 1312-1322, 2000. ISSN 0091-2700.

STAVCHANSKY, S. Scientific perspectives on extending the provision for waivers of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for drug products containing high solubility-low permeability drugs (BCS-Class 3). **The AAPS Journal**, v. 10, n. 2, p. 300-305, 2008.

STEINGOETTER, A. et al. Effects of posture on the physiology of gastric emptying: a magnetic resonance imaging study. **Scandinavian journal of gastroenterology**, v. 41, n. 10, p. 1155-1164, 2006. ISSN 0036-5521.

STEWART, B. H. et al. A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of the lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma. **Pharmaceutical research**, v. 10, n. 2, p. 276-281, 1993. ISSN 0724-8741.

STILNOX: Zolpidem hemitartrato. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 14 Jun 2012.

STORPIRTIS, S. et al. **Biofarmacotécnica**: Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2009.

STOSIK, A. et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Metoclopramide hydrochloride. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 97, n. 9, p. 3700-3708, 2008. ISSN 1520-6017.

STRIK, J. J. M. H. et al. Sensitivity and specificity of observer and self-report questionnaires in major and minor depression following myocardial infarction. **Psychosomatics**, v. 42, n. 5, p. 423-428, 2001. ISSN 0033-3182.

STUGERON. Cinarizina. **Bula de medicamento**, São José dos Campos: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda, 2012. Disponível em: < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 06 Jun 2012.

SUMMERFIELD, S. G. et al. Central nervous system drug disposition: the relationship between in situ brain permeability and brain free fraction. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 322, n. 1, p. 205-213, 2007. ISSN 1521-0103.

SUN, D. et al. Comparison of human duodenum and Caco-2 gene expression profiles for 12,000 gene sequences tags and correlation with permeability of 26 drugs. **Pharmaceutical research**, v. 19, n. 10, p. 1400-1416, 2002. ISSN 0724-8741.

SUNESSEN, V. H. et al. In vivo in vitro correlations for a poorly soluble drug, danazol, using the flow-through dissolution method with biorelevant dissolution media. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 24, n. 4, p. 305-313, 2005. ISSN 0928-0987.

TAKÁCS-NOVÁK, K. et al. Protonation equilibria of quinolone antibacterials. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 79, n. 11, p. 1023-1028, 1990. ISSN 1520-6017.

TAKAGI, T. et al. A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. **Molecular pharmaceutics**, v. 3, n. 6, p. 631-643, 2006. ISSN 1543-8384.

TANG, F.; HORIE, K.; BORCHARDT, R. T. Are MDCK cells transfected with the human MDR1 gene a good model of the human intestinal mucosa? **Pharmaceutical research**, v. 19, n. 6, p. 765-772, 2002. ISSN 0724-8741.

TAUBERT, D. et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 80, n. 5, p. 486-501, 2006. ISSN 0009-9236.

TILATIL: Tenoxicam. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos SA. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 14 Jun 2012.

TIMMER, C. J.; JM, A. S.; DELBRESSINE, L. P. Clinical pharmacokinetics of mirtazapine. **Clinical pharmacokinetics**, v. 38, n. 6, p. 461-474, 2000. ISSN 0312-5963.

TOPAMAX: Topiramato. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 14 Jun 2012a.

TOPAMAX: **Clinical Pharmacology and Biopharmaceutical review**. Application number 20-505. Food and Drug Administration. Disponível em < [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/96/020505\\_000\\_clinical\\_rvw2.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/96/020505_000_clinical_rvw2.pdf) >. Acesso em: 14 Jun 2012b.

TRAN, P. H. L.; TRAN, H. T. T.; LEE, B. J. Modulation of microenvironmental pH and crystallinity of ionizable telmisartan using alkalizers in solid dispersions for controlled release. **Journal of Controlled Release**, v. 129, n. 1, p. 59-65, 2008. ISSN 0168-3659.

TRAPANI, G. et al. Physicochemical characterization and in vivo properties of Zolpidem in solid dispersions with polyethylene glycol 4000 and 6000.

**International journal of pharmaceutics**, v. 184, n. 1, p. 121-130, 1999. ISSN 0378-5173.

TREMAINE, L. M.; WELCH, W. M.; RONFELD, R. A. Metabolism and disposition of the 5-hydroxytryptamine uptake blocker sertraline in the rat and dog. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 17, n. 5, p. 542-550, 1989. ISSN 1521-009X.

TRIATEC: Ramipril. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 12 Jun 2012.

TSUJI, A.; NAKASHIMA, E.; YAMANA, T. Physicochemical properties of amphoteric  $\beta$ -lactam antibiotics II: Solubility and dissolution behavior of aminocephalosporins as a function of pH. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 68, n. 3, p. 308-311, 1979. ISSN 1520-6017.

TSUJI, A.; TAMAI, I. Carrier-mediated intestinal transport of drugs. **Pharmaceutical research**, v. 13, n. 7, p. 963-977, 1996. ISSN 0724-8741.

TSUME, Y.; AMIDON, G. L. The biowaiver extension for BCS class III drugs: the effect of dissolution rate on the bioequivalence of BCS class III immediate-release drugs predicted by computer simulation. **Molecular pharmaceutics**, v. 7, n. 4, p. 1235-1243, 2010. ISSN 1543-8384.

TUBIC-GROZDANIS, M.; BOLGER, M. B.; LANGGUTH, P. Application of gastrointestinal simulation for extensions for biowaivers of highly permeable compounds. **The AAPS Journal**, v. 10, n. 1, p. 213-226, 2008.

TÜRCK, D. et al. Clinical pharmacokinetics of meloxicam. **Arzneimittel-Forschung**, v. 47, n. 3, p. 253-258, 1997. ISSN 0004-4172.

UPPOOR, V. R. S. Regulatory perspectives on in vitro (dissolution)/in vivo (bioavailability) correlations. **Journal of Controlled Release**, v. 72, n. 1, p. 127-132, 2001. ISSN 0168-3659.

USP. **The United States Pharmacopeia.- The National Formulary**. USP 32/NF 27. Rockville, Maryland: The United States Pharmacopeial Convention, Inc, 2009.

USSING, H. H.; ZERAHN, K. Active Transport of Sodium as the Source of Electric Current in the Short-circuited Isolated Frog Skin. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 23, n. 2- 3, p. 110-127, 1951. ISSN 1365-201X.

VALIZADEH, H.; TAJERZADEH, H.; ZAKERI-MILANI, P. Comparison of mass transfer models for determination of the intestinal permeability. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 16, n. 4, p. 203-210, 2008. ISSN 2008-2231.

VAN DEN TWEEL, E.; RELLEKE, M.; MUNIZ, P. P. Paroxetine oral solution is bioequivalent to paroxetine tablets--advantages of the solution. **International journal of clinical pharmacology and therapeutics**, v. 45, n. 11, p. 611, 2007. ISSN 0946-1965.

VAN MONTFOORT, J. E. et al. Comparison of “type I” and “type II” organic cation transport by organic cation transporters and organic anion-transporting polypeptides. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 298, n. 1, p. 110-115, 2001. ISSN 1521-0103.

VARLEY, A. B. The generic inequivalence of drugs. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, v. 206, n. 8, p. 1745, 1968. ISSN 0098-7484.

VARMA, M. V. et al. pH-dependent solubility and permeability criteria for provisional biopharmaceutics classification (BCS and BDDCS) in early drug discovery. **Molecular pharmaceutics**, v. 9, p. 1199-1212, 2012. ISSN 1543-8384.

VERHO, M. et al. Pharmacokinetics, metabolism and biliary and urinary excretion of oral ramipril in man. **Current medical research and opinion**, v. 13, n. 5, p. 264-273, 1995. ISSN 0300-7995.

VERHOEVEN, C. et al. Excretion and metabolism of desogestrel in healthy postmenopausal women. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 78, n. 5, p. 471-480, 2001. ISSN 0960-0760.

VERTIX. Flunarizina dicloridrato. **Bula de medicamento**, São Paulo: Ache Laboratórios Farmacêuticos SA, 2012. Disponível em: < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> >. Acesso em: 08 Jun 2012.

VIAGRA: Sildenafil citrato. Pfizer Laboratórios Ltda. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> >. Acesso em: 13 Jun 2012.

VIREAD: Tenofovir desoproxila fumarato. United Medical Ltda. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> >. Acesso em: 14 Jun 2012a.

VIREAD: Clinical Pharmacology and Biopharmaceutical review. Application number 21-356. Food and Drug Administration. Disponível em < [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2001/21-356\\_Viread\\_biopharmr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/21-356_Viread_biopharmr.pdf) >. Acesso em: 14 Jun 2012b.

VOGT, M. et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Prednisolone. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 96, n. 1, p. 27-37, 2007. ISSN 1520-6017.

VON MOLTKE, L. L. et al. Zolpidem metabolism in vitro: responsible cytochromes, chemical inhibitors, and in vivo correlations. **British journal of clinical pharmacology**, v. 48, n. 1, p. 89-97, 1999. ISSN 1365-2125.

VOS, R. et al. The in vivo human metabolism of tibolone. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 30, n. 2, p. 106-112, 2002. ISSN 1521-009X.

WACHER, V. J.; SALPHATI, L.; BENET, L. Z. Active secretion and enterocytic drug metabolism barriers to drug absorption. **Advanced drug delivery reviews**, v. 20, n. 1, p. 99-112, 1996. ISSN 0169-409X.

WALKER, D. A., MJ; JAMES, GC; MUIRHEAD, GJ; RANCE, DJ; WASTALL, P; WRIGHT, PA. Pharmacokinetics and metabolism of sildenafil in mouse, rat, rabbit, dog and man. **Xenobiotica**, v. 29, n. 3, p. 297-310, 1999. ISSN 0049-8254.

WANG, Y.; CHOW, M. S. S.; ZUO, Z. Mechanistic analysis of pH-dependent solubility and trans-membrane permeability of amphoteric compounds: Application to sildenafil. **International journal of pharmaceutics**, v. 352, n. 1-2, p. 217-224, 2008. ISSN 0378-5173.

WARNER, P. E. et al. Sumatriptan absorption from different regions of the human gastrointestinal tract. **Pharmaceutical research**, v. 12, n. 1, p. 138-143, 1995. ISSN 0724-8741.

WARRINGTON, S. et al. Human pharmacokinetics of sertraline. **Clin Neuropharmacol**, v. 15, p. 54-55, 1992.

WATSON, B. et al. pH profile of gut as measured by radiotelemetry capsule. **British Medical Journal**, v. 2, n. 5805, p. 104-106, 1972. ISSN 0007-1447.

WEI, H.; LÖBENBERG, R. Biorelevant dissolution media as a predictive tool for glyburide a class II drug. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 29, n. 1, p. 45-52, 2006. ISSN 0928-0987.

WEISSLER, A. M. A perspective on standardizing the predictive power of noninvasive cardiovascular tests by likelihood ratio computation: 1. Mathematical principles. 1999. Elsevier. p.1061-1071.

WEITSCHIES, W. et al. Magnetic Marker Monitoring: An application of biomagnetic measurement instrumentation and principles for the determination of the gastrointestinal behavior of magnetically marked solid dosage forms. **Advanced drug delivery reviews**, v. 57, n. 8, p. 1210-1222, 2005. ISSN 0169-409X.

WHITEHEAD, K.; KARR, N.; MITRAGOTRI, S. Safe and effective permeation enhancers for oral drug delivery. **Pharmaceutical research**, v. 25, n. 8, p. 1782-1788, 2008. ISSN 0724-8741.

WILLIAMS, R.; HILL, M.; DRASAR, B. The influence of intestinal bacteria on the absorption and metabolism of foreign compounds. **Journal of Clinical Pathology**, v. 3, n. 1, p. 125-129, 1971. ISSN 1472-4146.

WILSON, T. H.; WISEMAN, G. The use of sacs of everted small intestine for the study of the transference of substances from the mucosal to the serosal surface. **The Journal of physiology**, v. 123, n. 1, p. 116-125, 1954. ISSN 0022-3751.

WOODCOCK, D. et al. Reversal of multidrug resistance by surfactants. **British journal of cancer**, v. 66, n. 1, p. 62, 1992.

WU, C. Y.; BENET, L. Z. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. **Pharmaceutical research**, v. 22, n. 1, p. 11-23, 2005. ISSN 0724-8741.

YAMAGATA, T. et al. Characterization of the inhibition of breast cancer resistance protein-mediated efflux of mitoxantrone by pharmaceutical excipients. **International journal of pharmaceutics**, v. 370, n. 1-2, p. 216-219, 2009. ISSN 0378-5173.

YANG, J. J.; KIM, K. J.; LEE, V. H. L. Role of P-glycoprotein in restricting propranolol transport in cultured rabbit conjunctival epithelial cell layers. **Pharmaceutical research**, v. 17, n. 5, p. 533-538, 2000. ISSN 0724-8741.

YANG, Y. et al. Biopharmaceutics classification of selected  $\beta$ -blockers: solubility and permeability class membership. **Molecular pharmaceutics**, v. 4, n. 4, p. 608-614, 2007. ISSN 1543-8384.

YAZDANIAN, M. et al. The “high solubility” definition of the current FDA guidance on biopharmaceutical classification system may be too strict for acidic drugs. **Pharmaceutical research**, v. 21, n. 2, p. 293-299, 2004. ISSN 0724-8741.

YAZDANIAN, M. et al. Correlating partitioning and Caco-2 cell permeability of structurally diverse small molecular weight compounds. **Pharmaceutical research**, v. 15, n. 9, p. 1490-1494, 1998. ISSN 0724-8741.

YEE, S. In vitro permeability across Caco-2 cells (colonic) can predict in vivo (small intestinal) absorption in man—fact or myth. **Pharmaceutical research**, v. 14, n. 6, p. 763-766, 1997. ISSN 0724-8741.

YOUNGBERG, C. A. et al. Comparison of gastrointestinal pH in cystic fibrosis and healthy subjects. **Digestive diseases and sciences**, v. 32, n. 5, p. 472-480, 1987. ISSN 0163-2116.

YU, L. X. An integrated model for determining causes of poor oral drug absorption. **Pharmaceutical research**, v. 16, n. 12, p. 1883-1887, 1999. ISSN 0724-8741.

YU, L. X. et al. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. **Pharmaceutical research**, v. 19, n. 7, p. 921-925, 2002. ISSN 0724-8741.

YU, L. X. et al. Influence of drug release properties of conventional solid dosage forms on the systemic exposure of highly soluble drugs. **The AAPS Journal**, v. 3, n. 3, p. 86-92, 2001.

ZHANG, C. H. et al. A Novel Domperidone Hydrogel: Preparation, Characterization, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Properties. **Journal of Drug Delivery**, v. 2011, 2011. ISSN 2090-3014.

ZHAO, J. J. et al. Pharmacokinetics and bioavailability of montelukast sodium (MK-0476) in healthy young and elderly volunteers. **Biopharmaceutics & drug disposition**, v. 18, n. 9, p. 769-777, 1997. ISSN 1099-081X.

ZOCOR: Sinvastatina. Pfizer Laboratórios Ltda. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 13 Jun 2012.

ZOLOFT: Sertralina cloridrato. Pfizer Laboratórios Ltda. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 13 Jun 2012.

ZOVIRAX: Aciclovir. GlaxoSmithKline Brasil Ltda. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 11 de Junho de 2012.

ZYPREXA: Olanzapina. Eli Lilly do Brasil Ltda. **Bula de medicamento**. Disponível em < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 12 Jun 2012a.

ZYPREXA Zydys: Clinical Pharmacology and Biopharmaceutical review. Food and Drug Administration. Disponível em < [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2000/21-086\\_Zyprexa%20Zydis\\_biopharmr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21-086_Zyprexa%20Zydis_biopharmr.pdf) >. Acesso em: 12 Jun 2012b.

## ANEXOS

---

| <b>Números aleatórios – critério de seleção de estudos</b> |    |     |     |     |     |     |     |     |     |
|--|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 7  | 53 | 101 | 134 | 184 | 240 | 367 | 461 | 501 | 544 |
| 12   | 58 | 109 | 135 | 202 | 259 | 371 | 462 | 506 | 557 |
| 14   | 67 | 119 | 145 | 208 | 269 | 395 | 463 | 528 | 569 |
| 17   | 74 | 121 | 146 | 211 | 270 | 405 | 478 | 529 | 578 |
| 21   | 75 | 123 | 156 | 212 | 299 | 406 | 479 | 530 | 579 |
| 27   | 76 | 125 | 157 | 213 | 319 | 409 | 480 | 531 | 584 |
| 28   | 80 | 128 | 170 | 214 | 333 | 411 | 494 | 532 |     |
| 30   | 86 | 132 | 172 | 225 | 361 | 429 | 499 | 538 |     |
| 38   | 88 | 133 | 179 | 226 | 365 | 436 | 500 | 540 |     |