



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
PRO-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS



## DISCIPLINA: TÓPICOS ESPECIAIS II - BIOEQUIVALÊNCIA DE PRODUTOS TÓPICOS

**PROFESSOR RESPONSÁVEL:** Dra. Leila Bastos Leal  
Dra. Giovana Damasceno Sousa

**CRÉDITOS:** 03

**CARGA HORÁRIA:** 45 horas

**CÓDIGO:** CF-941

**NÍVEL:** Mestrado e Doutorado

### EMENTA

No Brasil, as legislações vigentes para registro de medicamentos genéricos e similares de uso tópico cutâneo não solicitam a apresentação de estudos de bioequivalência ou estudos clínicos para candidatos a genérico. A bioequivalência pode ser substituída pela equivalência farmacêutica para medicamentos de aplicação tópica sem absorção sistêmica, desde que apresentem mesma concentração em relação ao medicamento de referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis.

Em 2009, com a publicação da Resolução RDC nº 48, a ANVISA passou a solicitar estudo de permeação cutânea *in vitro* para comparar as formulações semi-sólidas antes e após as alterações pós-registro. Porém, esses produtos não foram comparados com o medicamento referência no momento do registro. Apesar dessa exigência, não existe nenhum guia oficial brasileiro orientando as indústrias com relação à execução do teste ou delimitando especificações.

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

demorados e caros; para assegurar poder estatístico suficiente para garantir a confiabilidade dos resultados, estes estudos podem exigir um grande número de voluntários.

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

Diante disto, o uso da Dermatofarmacocinética (DPK) e da microdiálise cutânea tem sido cada dia mais utilizada buscando determinar o perfil de biodisponibilidade e bioequivalência de produtos tópicos. Desta forma, a eficácia destes produtos (desenvolvidos e em desenvolvimento) pode ser melhor avaliada e fornecer subsídios para uma modificação/ reavaliação na legislação vigente. Dentre as classes de maior importância neste contexto, podemos citar os antimicrobianos, antibióticos e anti-inflamatórios. As duas primeiras classes são inclusive citados em legislação específica relacionada à venda e manipulação dos mesmos, visando justamente um maior controle e segurança de uso.

## CONTEÚDO PROGRAMÁTICO

- Atualização sobre as regulamentações nacionais e internacionais sobre bioequivalência de produtos tópicos;
- Introdução à Dermatofarmacocinética (DPK);
- Introdução à Microdiálise Cutânea;
- Ensaio de branqueamento da pele (*Human Skin Blanching Assay* - HSBA) para determinação da bioequivalência tópica de corticosteróides;
- Utilização da iontoforese no aumento da permeação de fármacos por via ungueal;
- Estudos de correlação *in vitro/in vivo* (DPK em pele de porco x DPK em humanos);
- Correlação entre DPK em humanos e microdiálise cutânea em ratos (*in vivo/in vivo*).

## AVALIAÇÃO

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

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº48, de 6 de outubro de 2009. Dispõe sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós-registro de medicamentos e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília, DF, de 7 de outubro 2009.

Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº897. Determina a publicação do "Guia para Isenção e Substituição de Estudos de Bioequivalência". Diário Oficial da União. Brasília, DF, de 29 de maio 2003.

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

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

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

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

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

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