



**UFC**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
NÚCLEO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS  
FACULDADE DE MEDICINA  
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA**

**ROSANGELA BOLZAN**

**ELABORAÇÃO DE UM GUIA PARA REGISTRO DO  
HIPOGLICEMIANTE ORAL ACARBOSE NO BRASIL**

**BRASÍLIA**

**2019**

ROSANGELA BOLZAN

ELABORAÇÃO DE UM GUIA PARA REGISTRO DO HIPOGLICEMIANTE  
ORAL ACARBOSE NO BRASIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia clínica, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre.

Área de concentração: Farmacologia Clínica

Orientadora: Profa. Dra. Caroline Aquino  
Moreira Nunes

Coorientadora: Dra. Daniela Marreco  
Cerqueira

BRASÍLIA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

B1e      BOLZAN, ROSANGELA.  
ELABORAÇÃO DE UM GUIA PARA REGISTRO DO HIPOGLICEMIANTE ORAL ACARBOSE NO  
BRASIL / ROSANGELA BOLZAN. – 2019.  
50 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2019.

Orientação: Prof. Dr. Caroline Aquino Moreira Nunes.

Coorientação: Prof. Dr. Daniela Marreco Cerqueira.

1. acarbose. 2. farmacodinâmico. 3. permeabilidade. I. Título.

CDD 615.1

---

ROSANGELA BOLZAN

**ELABORAÇÃO DE UM GUIA PARA REGISTRO DO  
HIPOGLICEMIANTE ORAL ACARBOSE NO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia clínica, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre.

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Caroline Aquino Moreira Nunes (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará

---

Profa. Dra. Raquel Carvalho Montenegro  
Universidade Federal do Ceará

---

Profa. Dra. Mirna Marques Bezerra Brayner  
Universidade Federal do Ceará

## DEDICATÓRIA

Dedico ao meu querido pai, que partiu este ano e nos deixou tristemente.

A ele agradeço por ter estudado e alcançado tudo que sou.

Jamais deixarei de amá-lo.

Tão breve é a nossa vida, que quando nos damos conta, os momentos mais simples e tolos são aqueles que realmente nos fazem felizes com as pessoas que amamos.

Te amarei para sempre, pai querido.

## RESUMO

A acarbose é uma substância altamente solúvel com baixíssimas permeabilidade e absorção e possui ação local no trato gastrintestinal, logo os estudos de biodisponibilidade relativa não são apropriados para avaliar a comparabilidade entre as formulações de acarbose. Assim avalia-se a possibilidade da realização dos testes farmacodinâmicos para substituir os estudos de biodisponibilidade ou estudos de perfil de dissolução comparativo. Atualmente o registro do medicamento acarbose comprimidos de liberação imediata é regulamentado pela resolução de produtos biológicos e exige diversos e dispendiosos estudos *in vivo*. Porém no mês de março de 2019 foi publicada a consulta pública 633/2019 sobre a regulamentação de registro de produtos biológicos de menor complexidade, que possibilita o registro de algumas drogas através da comparabilidade com um produto já estabelecido no mercado farmacêutico. A nova norma preconiza a apresentação de estudos comparativos de equivalência farmacêutica entre os produtos e estudos de biodisponibilidade relativa ou justificativa técnica para bioisenção. O objetivo deste estudo é propor um guia de registro para o medicamento acarbose comprimidos de liberação imediata que indicará os testes mais adequados para a realização dos estudos de comparabilidade. A agência FDA publicou um documento de orientação denominado “*Guidance on Acarbose tablets*” que trata de um guia de registro para o produto acarbose comprimidos de liberação imediata, onde estabelece dois tipos de testes para avaliar a bioequivalência de formulações de acarbose: um teste de perfil de dissolução e um estudo farmacodinâmico. Realizou-se uma análise crítica ao modelo proposto pelo guia FDA, através de uma discussão de um artigo publicado referente a um estudo de bioequivalência farmacodinâmico de formulações de acarbose comprimidos de liberação imediata elaborados no formato que estabelece o guia de registro de acarbose comprimidos do FDA 2009. O guia de acarbose FDA preconiza a utilização das concentrações séricas de glicose como desfecho farmacodinâmico. Os resultados do artigo apontam que estudos de bioequivalência farmacodinâmicos para avaliação de comparabilidade entre produtos de acarbose sofrem grande interferência dos mecanismos de controle homeostático da glicose, tornando-se pouco robustos. Conseqüentemente, os estudos de perfil de dissolução tornam-se a alternativa mais adequada para avaliar a comparabilidade entre dois produtos de acarbose, pois as principais variáveis a serem monitoradas são a solubilidade e a dissolução da formulação e as variáveis bioquímicas do sistema vivo não interferem nos métodos de comparabilidade. Ao final, foi apresentado guia de registro para o medicamento acarbose comprimidos de liberação imediata.

**Palavras Chaves:** Acarbose. Farmacodinâmica. Boas Práticas

## ABSTRACT

Acarbose is a highly soluble substance with very low permeability and absorption and has local action on the gastrointestinal tract, so relative bioavailability studies are not appropriate to evaluate comparability between acarbose formulations. Thus, the possibility of performing pharmacodynamic tests to replace bioavailability studies or comparative dissolution profile studies is evaluated. Currently the registration of acarbose immediate-release tablets is regulated by the resolution of biological products and requires several costly in vivo studies. However, in March 2019 was published the public consultation 633/2019 on the regulation of registration of less complex biological products, which enables the registration of some drugs through comparability with a product already established in the pharmaceutical market. The new regulation establishes the presentation of comparative studies of pharmaceutical equivalence between products and relative bioavailability studies or technical justification for bioavailability. The purpose of this study is to propose a registration guide for acarbose immediate-release tablets that will indicate the most appropriate tests for comparability studies. FDA agency has published a guidance document entitled “Guidance on Acarbose tablets” which deals with a registration guide for the acarbose immediate release tablet product, which sets out two types of tests to assess the bioequivalence of acarbose formulations: a profiling test. of dissolution and a pharmacodynamic study. A critical analysis of the model proposed by the FDA guide is performed through a discussion of a published article concerning a pharmacodynamic bioequivalence study of acarbose immediate release tablet formulations prepared in the format that establishes the FDA acarbose tablet registration Guidance. The FDA acarbose guide establishes the use of serum glucose concentrations as a pharmacodynamic outcome. The results of the article point out that pharmacodynamic bioequivalence studies to evaluate comparability between acarbose products suffer great interference from the homeostatic glucose control mechanisms, becoming less robust. Consequently, dissolution profile studies become the most suitable alternative to evaluate the comparability between two acarbose products, as the main variables to be monitored are the solubility and dissolution of the formulation and the biochemical variables of the living system do not interfere with the comparability methods. At the end, the registration guidance for the medicine acarbose immediate release tablets is presented.

**Keywords:** Acarbose, pharmacodynamic, permeability,

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ASCC <sub>(0-4h)</sub>	área sob a curva do tempo 0 (zero) ao tempo de coleta 4 horas,
ASEC <sub>(0-4h)</sub>	redução na ASC(0-4h) da linha de base subsequente à coadministração de acarbose/sacarose
BPFC:	Boas práticas de fabricação e controle
C <sub>max</sub> :	maior concentração alcançada, com base nos dados experimentais.
CV:	coeficiente de variação
DC:	doença coronariana
DCV:	doença cardiovascular
DMT1	diabetes melitos tipo 1
DMT2:	diabetes melitos tipo 2
DNT:	doenças não transmissíveis prioritárias
EG:	excursão de glicose (GE)
EG0:	excursão de glicose sem o efeito do controle glicêmico homeostático
fASC:	grau de flutuação na concentração de glicose sérica ASC <sub>0-4h</sub> .
FC:	farmacocinético
FD:	farmacodinâmico
FDA:	Food and Drug administration
GJ:	glicemia de jejum
GJA:	glicemia de jejum alterada
G <sub>max</sub> ,	redução máxima na concentração sérica de glicose
GPP2H:	concentração de glicose pós-prandial em 2 h
2HPG:	níveis glicêmicos 2 horas pós-carga com 75 g de glicose
I.C.	intervalo de confiança;
I.G:	intolerância à glicose
IFA	insumo farmacêutico ativo
MRL:	medicamento de referência listado

PC:	produto comparador
PCL:	produto comparador listado
PIG:	polipeptídeo inibitório gástrico
PT:	produto teste
R:	referência
RI:	resistência a ação da insulina
SBD:	Sociedade Brasileira de Diabetes
SCB:	Sistema de classificação biofarmacêutica
mg/dl:	miligrama por decilitro
T:	teste
TOTG:	teste oral de tolerância à glicose

## SUMÁRIO

DEDICATÓRIA .....	5
RESUMO.....	6
ABSTRACT .....	7
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	8
SUMÁRIO .....	10
LISTA DE TABELAS.....	11
1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1 Terapêutica Farmacológica.....	17
1.2 Justificativa- Aspectos regulamentares .....	22
2. OBJETIVOS .....	25
2.1 OBJETIVO GERAL.....	25
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	25
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
3.1 Tipo de estudo e abordagem .....	26
3.2 Local da pesquisa.....	26
3.3 Técnicas de coleta de dados e instrumentos utilizados.....	27
3.4 Modelo de Regulamentação na US-FDA.....	27
3.4.1 Averiguação do estudo de bioequivalência farmacodinâmico para acarbose .....	30
4 . RESULTADOS .....	33
4.1 Racional técnico para o guia de registro de acarbose .....	33
5. DISCUSSÃO .....	37
6. CONCLUSÃO.....	39
REFERÊNCIAS .....	41

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1- Classificação da Diabetes Melitus estabelecida pela OMS em 2019 .....	13
Tabela 2 - Critério de definição de pré-diabetes.....	15
Tabela 3 - Critérios de definição de diabetes melitus.....	16

## 1. INTRODUÇÃO

O diabetes melitus é um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados e identificados pela presença de hiperglicemia na ausência de tratamento. Sua etiopatologia heterogênea inclui defeitos na secreção de insulina, ação da insulina, ou ambos, e distúrbios do metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas. compreende muitos distúrbios caracterizados por hiperglicemia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

De acordo com a classificação atual, existem dois tipos principais de diabetes melitus: diabetes tipo 1 (DMT1) e diabetes tipo 2 (DMT2). A distinção entre os dois tipos tem sido historicamente baseada na idade de início dos sintomas, grau de perda da função das células  $\beta$ , grau de resistência à insulina, presença de auto anticorpos associados ao diabetes e necessidade de tratamento com insulina para a sobrevivência. No entanto, nenhuma dessas características distingue inequivocamente um tipo de diabetes do outro, nem é responsável por todo o espectro de fenótipos de diabetes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

Em 2019, a Organização Mundial da Saúde publicou o mais recente documento sobre classificação de diabetes. Conforme este documento, os fenótipos de DMT1 e DMT2 estão se tornando menos distintos devido a crescente prevalência de obesidade em idade jovem, reconhecimento da proporção relativamente alta de casos incidentes de DMT1 na idade adulta e a ocorrência de DMT2 em jovens. Além disso, o desenvolvimento da genética molecular tem permitido que os médicos identificassem um número crescente de subtipos de diabetes, com implicações importantes para a escolha do tratamento em alguns casos. Diferentemente da classificação anterior, essa classificação não reconhece os subtipos de DMT1 e DMT2, inclui novos tipos de diabetes ("tipos híbridos de diabetes" e "diabetes não classificado") e fornece orientações práticas aos clínicos para atribuir um tipo de diabetes a indivíduos em o tempo do diagnóstico (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

O Diabetes Melitus descontrolado é reconhecido como um importante causa de morte prematura e incapacidade devido ao seu caráter crônico e seu potencial de causar sérias complicações se não controlado. Quando não tratado, o diabetes progride para diversos distúrbios graves como Neuropatia diabética, nefropatia diabética, sendo 80% dos casos de doença renal terminal (DRT) causados por diabetes, retinopatia diabética com deficiência visual moderada ou grave e até cegueira, complicações macrovasculares com consequentes riscos de doenças cardiovasculares e acidente vascular cerebral. Populações diabéticas apresentam taxas de amputação de membros inferiores entre 10 a 20 vezes maiores do que as de populações não diabéticas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016) (PAPATHEODOROU et al, 2015).

Tabela 1- Classificação da Diabetes Mellitus estabelecida pela OMS em 2019

Tipo de diabetes	Breve descrição
Diabetes tipo I	destruição de células $\beta$ (principalmente imunomediadas) e deficiência absoluta de insulina; início mais comum na infância e início da idade adulta
Diabetes tipo II	Tipo mais comum, vários graus de disfunção das células $\beta$ e Resistência à insulina; comumente associado a sobrepeso e obesidade
<b>Formas híbridas de diabetes</b>	
Diabetes imunomediadas e lentamente evoluída de adultos	Semelhante à evolução lenta do tipo 1 em adultos, mas com mais frequência apresenta características da síndrome metabólica, um único auto-anticorpos GAD e mantém maior função das células $\beta$
Diabetes tipo 2 propenso a cetose	Apresenta-se com cetose e deficiência de insulina, mas posteriormente não requer insulina; episódios comuns de cetose, não imunomediados
<b>Outros tipos específicos</b>	
Diabetes monogênico - Defeitos monogênicos da função das células $\beta$	Causada por mutações genéticas específicas, apresenta várias manifestações clínicas que requerem tratamento diferente, algumas ocorrendo no período neonatal, outras no início da idade adulta
- Defeitos monogênicos na ação da insulina	Causada por mutações genéticas específicas; apresenta características de resistência severa à insulina sem obesidade; o diabetes se desenvolve quando as células $\beta$ não compensam a resistência à insulina
Doenças do pâncreas exócrino	Várias condições que afetam o pâncreas podem resultar em hiperglicemia (trauma, tumor, inflamação, etc.)
Distúrbios endócrinos	Ocorre em doenças com excesso de secreção de hormônios antagonistas da insulina
Induzido por drogas ou produtos químicos	Alguns medicamentos e produtos químicos prejudicam a secreção ou ação da insulina, outros podem destruir as células $\beta$
Diabetes relacionado à infecção	Alguns vírus foram associados à destruição direta de células $\beta$
Formas incomuns específicas de diabetes imunomediadas	Associado a doenças imunomediadas raras
Outras síndromes genéticas às vezes associadas ao diabetes	Muitos distúrbios genéticos e anormalidades cromossômicas aumentam o risco de diabetes
Diabetes não classificada	Usado para descrever diabetes que não se encaixa claramente em outras categorias. Esta categoria deve ser usada temporariamente quando não houver uma categoria clara de diagnóstico, especialmente perto do momento do diagnóstico
<b>Hiperglicemia detectada pela primeira vez durante a gravidez</b>	
Diabetes mellitus na gravidez	Diabetes tipo 1 ou tipo 2 diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez
Diabetes mellitus gestacional	Hiperglicemia abaixo dos limiares de diagnóstico para diabetes na gravidez

Em conjunto com a epidemia de diabetes tipo 2, a prevalência de pré-diabetes aumentou. O pré-diabetes, também conhecido como intolerância à glicose (IG) ou glicemia de jejum alterada (GJA), dependendo do teste usado para o diagnóstico, envolve níveis de açúcar no sangue maiores que o normal, mas não altos o suficiente para serem diagnosticados como diabetes. Estudos demonstram que o risco de doença cardiovascular aumenta continuamente com o aumento dos níveis plasmáticos de glicose em jejum, mesmo antes de atingir níveis suficientes para o diagnóstico de diabetes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016) (PAPATHEODOROU et al., 2015) (SPRUIJT-METZ et al., 2014).

O diabetes é uma das quatro doenças não transmissíveis prioritárias (DNTs) visadas pelos líderes mundiais na Declaração Política de 2011 sobre a Prevenção e Controle de DNTs. A declaração reconhece que a incidência e os impactos do diabetes e de outras DNTs podem ser amplamente evitados ou reduzidos com uma abordagem que incorpore intervenções baseadas em evidências acessíveis, custo-efetivas, abrangendo toda a população e multisetorial. Em 2013, a Organização Mundial da Saúde adotou uma estrutura de monitoramento global composta por nove metas globais voluntárias para atingir até 2025. Duas dessas metas relacionadas ao diabetes são: combater o aumento do diabetes e obesidade e pelo menos 50% das pessoas elegíveis receberem terapia medicamentosa e aconselhamento (incluindo controle glicêmico) para prevenir doenças cardiovasculares e derrames (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

O estilo de vida urbanizado e as rotinas praticadas na atualidade contribuem para patogênese do diabetes tipo 2. São comportamentos como a falta habitual de atividade física, hábitos de sono ruins, comportamentos sedentários com atividades que não aumentam o gasto energético acima dos níveis de repouso, dietas com excesso de açúcares e estresse que corroboram os números sempre crescentes de pessoas acometidas pela diabetes no mundo (SPRUIJT-METZ et al., 2014).

Em 2011, estimativas publicadas no IDF Diabetes Atlas apontavam 366 milhões de pessoas com diabetes e esperavam um aumento desse número para 552 milhões em 2030, sendo a maioria das pessoas com diabetes moradoras de países de baixa e média renda (WHITING, D.R. et al., 2011).

Em 2017, as estimativas no IDF Diabetes Atlas apontavam para 424,9 milhões de pessoas com idades entre 20 e 79 anos ou 451 milhões de pessoas com idade entre 18 e 99 anos vivendo com diabetes. Está previsto que o número de pessoas com diabetes entre 20 e 79 anos suba de 424,9 para 629 milhões ou de 451 para 693 milhões entre 18 e 99 anos até 2045. A

estimativa para 2017 entre a faixa etária de 20 a 79 anos foi 281% maior do que na publicação do IDF Diabetes Atlas de 2000, superando as estimativas (CHO, N.H. *et al*, 2018).

Além do aumento da prevalência de diabetes tipo 2, as taxas de pré-diabetes estão crescendo. Em 2017, havia um número estimado de 374 milhões de pessoas equivalente a 7,7% da população mundial, entre 18 e 99 anos, com intolerância à glicose (IG). A maioria (69,2%) dessas pessoas vivendo em países de baixa e média renda. O número está projetado para aumentar de 374 para 587 milhões de adultos (18-99 anos) até 2045, equivalendo a 8,4% da população adulta . A prevalência de IG aumentou de forma constante com a faixa etária, sendo menor no grupo mais jovem e maior no grupo mais antigo (CHO, N.H. *et al*, 2018).

A *American Diabetes Association* define "Pré-diabetes" como sendo uma forma intermediária de nível anormal de glicose sérica em que os níveis de glicemia variam do normal ao diabetes. O estado de pré-diabetes é caracterizado por glicose em jejum de 100 a <126 mg/dL (glicemia de jejum alterada [GJA]) e/ou glicemia de 2h de 140 a <200 mg/dL após 75 g de tolerância oral à glicose (intolerância à glicose [IG]) e/ou HbA1c 5,7% (39 mmol/mol) a < 6,5% (48 mmol/mol). (Tabela 2). O pré-diabetes é visto como um risco aumentado de diabetes e doença cardiovascular (DCV). O pré-diabetes está associado à obesidade (especialmente obesidade abdominal ou visceral), dislipidemia com triglicérides elevados e/ou baixo colesterol HDL e hipertensão (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2019a).

**Tabela 2 - Critério de definição de pré-diabetes**

GJ 100 mg/dL (5,6 mmol/L) a 125 mg/dL (6,9 mmol/L) (GJA)
ou
2hPG durante 75 g de TOTG 140 mg/dL (7,8 mmol/L) a 199 mg/dL (11,0 mmol/L)
ou
A1C 5.7% – 6.4% (39 – 47 mmol/mol)

Fonte: AMERICAN DIABETES ASSOCIATION Classification and Diagnosis of Diabetes, (2019).

Uma das preocupações com o pré-diabetes é que nesta fase intermediária já se tem início a uma associação de aumentos modestos no risco de doença cardiovascular com glicemia de jejum alterada (GJA) e a intolerância à glicose (IG) (FORD; ZHAO; LI, 2010; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

Resultados de uma metanálise de mais de 200 mil participantes na região Ásia-Pacífico realizada com dados de exposição em 52 países a partir de registros em nível individual em pesquisas de saúde populacional, revisões sistemáticas e dados fornecidos por

pesquisadores, indicaram que uma em cada cinco (21%) mortes por doença cardíaca isquêmica e uma em cada oito (13%) por acidente vascular cerebral em todo o mundo são atribuíveis à glicemia acima dos valores normais, correspondendo a 1.490.000 mortes por doença cardíaca isquêmica e 709.000 por acidente vascular cerebral atribuídas à glicemia elevada (DANAIEI, G. *et al.* 2006).

**Os critérios para o teste de diabetes ou pré-diabetes em adultos assintomáticos são descritos na**

Tabela 3.

**Tabela 3 - Critérios de definição de diabetes melitus**

<b>Critérios</b>	<b>Comentários</b>
<b>Glicemia de jejum GJ <math>\geq</math> 126 mg/dL (7,0 mmol/L)</b>	O período de jejum deve ser definido como ausência de ingestão calórica por pelo menos 8 horas. Na ausência de hiperglicemia comprovada, os resultados devem ser confirmados com a repetição dos testes.
<b>Glicose plasmática de 2 horas (2hPG) <math>\geq</math> 200 mg/dL (11,1 mmol/L)</b>	Em teste oral de tolerância à glicose. Esse teste deverá ser conduzido com a ingestão de uma sobrecarga de 75 g de glicose anidra dissolvida em água em todos os indivíduos com glicemia de jejum entre 100 mg/dL e 125 mg/dL.
<b>A1C <math>\geq</math> 6.5% (48 mmol/mol)</b>	O teste deve ser realizado por meio de método rastreável ao método do DCCT e devidamente certificado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program NGSP ( <a href="http://www.ngsp.org/certified.asp">http://www.ngsp.org/certified.asp</a> ).
<b>Em paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica</b>	Glicose plasmática randômica $\geq$ 200 mg/dL (11.1 mmol/L).
<b>Importante: a positividade de qualquer um dos parâmetros diagnósticos descritos confirma o diagnóstico de diabetes. Na ausência de hiperglicemia comprovada, os resultados devem ser confirmados com a repetição dos testes, exceto no TTG e na hiperglicemia comprovada.</b>	

Fonte: AMERICAN DIABETES ASSOCIATION Classification and Diagnosis of Diabetes, 2019

## 1.1 Terapêutica Farmacológica

O agente farmacológico de primeira linha para o controle da hiperglicemia em diabetes tipo 2 recomendado pela Sociedade Brasileira de Diabetes, pela *American Diabetes Association* (ADA) e OMS é a metformina. A metformina deve ser iniciada quando o diabetes tipo 2 for diagnosticado, a menos que haja contraindicações. Para a maioria dos pacientes diagnosticados com diabetes tipo 2, o tratamento será a monoterapia com metformina em combinação com modificações no estilo de vida (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2019b).

Atualmente o Ministério da Saúde (MS) subsidia seis medicamentos para Diabetes Mellitus gratuitos à população através do programa “Farmácia Popular”, instituído pelo Decreto 5.090 de 20 de maio de 2004: glibenclamida, metformina 500mg, metformina 500mg ação prolongada, metformina 850mg, insulina humana 100UI/mL e insulina humana regular 100UI/mL, sendo a glibenclamida e metformina, hipoglicemiantes de uso oral (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

A glibenclamida, uma substância do grupo das sulfoniluréias, atua reduzindo a concentração plasmática de glicose através da estimulação da liberação de insulina pelas células beta do pâncreas enquanto que metformina, substância do grupo das biguanidas, não estimula a secreção de insulina, mas atua através de três mecanismos: a) redução da produção da glicose hepática através da inibição da gliconeogênese e glicogenólise; b) no músculo, através do aumento da sensibilidade à insulina, melhorando a captação e utilização da glicose periférica; c) no retardo da absorção intestinal da glicose (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

A acarbose é um hipoglicemiante oral que pertence à classe de medicamentos conhecidos como inibidores da alfa-glicosidase. Localizadas na borda da escova da mucosa intestinal, as alfa-glicosidases são enzimas responsáveis pela quebra de carboidratos complexos em unidades de monossacarídeos absorvíveis. Este composto liga-se reversivelmente à alfa-amilase pancreática e às hidrolases alfa-glicosidases intestinais ligadas à membrana, inibindo a hidrólise de amidos complexos em oligossacarídeos no lúmen do intestino delgado e a hidrólise de oligossacarídeos, trissacarídeos e dissacarídeos em glicose e outros monossacarídeos na borda em escova do intestino delgado (HANEFELD, 2007; MARTIN, 1996; ROSAK, 2012)

A acarbose possui diversas propriedades farmacológicas vantajosas decorrentes do seu modo de ação, entre eles é a rara ocorrência de hipoglicemia, já que o agente não estimula a liberação de insulina com efeitos hipersecretórios, não provoca aumento de peso corpóreo

como é observado com a maioria dos agentes antidiabéticos orais e insulina, sua atividade terapêutica com seus subsequentes efeitos metabólicos persistem com o uso a longo prazo, ao contrário de outras classes de agentes antidiabéticos (ROSAK, 2012)

Devido a seu modo único de ação no trato gastrointestinal, suas propriedades são muito diferentes de outros medicamentos antidiabéticos e isso faz com que a acarbose venha sendo utilizada há mais de 20 anos no tratamento da hiperglicemia. Uma acentuada hiperglicemia pós-prandial é característica marcante dos indivíduos diabéticos e pré-diabéticos. Com a ação da acarbose na inibição dos complexos enzimáticos alfa-glicosidases, a disponibilidade para os oligossacarídeos do amido dietético é reduzida, a formação de monossacarídeos diminui e menos insulina é necessária para o metabolismo adicional, levando a uma redução dos aumentos pós-prandiais na glicemia e na insulina induzidos por alimentos. Portanto, o efeito não é uma redução clássica na glicose sanguínea pelo aumento da secreção de insulina como reação a um aumento na glicose no sangue, mas uma redução no aumento da glicose no sangue como um efeito anti-hiperglicêmico. Como as concentrações reduzidas de glicose no sangue resultam em estimulação acentuadamente menor da síntese de insulina e da secreção de insulina, a hiperinsulinemia induzida pela resistência à insulina também é diminuída. (HANEFELD, 2007; MARTIN, 1996; ROSAK, 2012)

A acarbose não oferece risco de causar hipoglicemia por si só, salvo se for administrado simultaneamente com medicamentos contendo sulfoniluréias ou metformina. Embora a metformina reduza a hiperglicemia em diabéticos sem causar hipoglicemia, em casos de jejum ou de associação com insulina ou sulfoniluréias há riscos de hipoglicemia. Dos três hipoglicemiantes orais, tanto a acarbose quanto a metformina podem ser indicados desde a etapa de pré-diabetes, fase reversível. A acarbose também pode agir inibindo a amilase pancreática, que catalisa o primeiro passo da digestão do amido, mas não afeta a absorção de glicose, lactose ou frutose, que não são dependentes de alfa-glicosidase para absorção. Este oligossacarídeo liga-se à sacarase intestinal com uma afinidade  $10^4$  a  $10^5$  vezes maior do que a sacarose. Essa substância ativa atrasa a hidrólise intestinal de oligossacarídeos e dissacarídeos pelas alfa-glicosidases, principalmente na metade superior do intestino delgado. Consequentemente, a absorção de monossacarídeos após uma refeição é retardada e o transporte através das superfícies mucosas para a circulação é interrompido. (MARTIN, 1996)

O hipoglicemiante acarbose também reduz de forma confiável a hemoglobina glicada (HbA1c). Seus benefícios são mantidos ao longo de vários anos sem evidência de diminuição da atividade farmacológica. Não foram relatados casos de falha de tratamento por acarbose na literatura. Isso deve-se principalmente ao fato do seu local de ação não estar

relacionado a função das células beta ou sensibilidade à insulina como os outros agentes antidiabéticos, pois estes aspectos se deterioram com a idade e com a duração do diabetes (ROSAK, 2012)

A hiperglicemia pós-prandial foi identificada como um importante fator de risco cardiovascular por si só e é conhecida por contribuir para o desenvolvimento da disfunção endotelial e aumentar o risco de mortalidade cardiovascular. O rápido aumento dos níveis de glicose pós-prandial no sangue associado a tolerância à glicose diminuída danifica o endotélio da parede arterial e inicia uma cascata de eventos pró-aterogênicos. A acarbose é um hipoglicemiante oral que demonstrou reduzir o risco de eventos cardiovasculares relacionados a hiperglicemia, independentemente da idade e do peso dos indivíduos, mostrou-se melhorar a hipertensão e um número de fatores de risco cardiovascular, e pode ter benefícios a longo prazo para pacientes com síndrome metabólica (HANEFELD, 2007).

Além dessas características a acarbose é um medicamento com um excelente perfil de segurança, independentemente da idade, peso, etnia, tempo desde o diagnóstico e presença ou ausência de terapia concomitante. Seus efeitos adversos mais comuns observados são gastrointestinais leves a moderados, incluindo flatulência, diarreia e distensão abdominal. (HOLMANN,1999)

A acarbose é pouco absorvida para corrente sanguínea e tem uma baixa disponibilidade sistêmica de menos de 2%. Como resultado, o risco de qualquer reação tóxica é muito baixo e até o momento, não foram relatadas interações entre acarbose e  $\beta$ -bloqueadores, sulfoniluréias, enzima conversora de angiotensina. Logo esse é um medicamento que apresenta grandes vantagens para o tratamento da diabetes tipo 2 (CAMPBELL, 1996; MARTIN,1996; HANEFELD, 2007).

Embora a metformina seja o fármaco de primeira escolha para o tratamento da diabetes tipo 2, ela oferece risco de acidose láctica, pois é eliminada por via renal através de secreção tubular ativa, podendo se acumular em doentes com insuficiência renal. Por esse motivo, a metformina está contraindicada para pacientes portadores de insuficiência renal crônica, hipóxia, desidratação, falência de órgãos, infecções, administração de contrastes iodados e acidose. A acidose láctica está diretamente associada a dose de metformina, e trata-se de uma condição rara, mas que pode levar a complicações graves que põem em risco a vida do doente, variando a mortalidade entre 30 a 50% (FIGUEIREDO, A; SANTOS, J. et al.2014).

A acarbose possui um modo de usar diferente dos demais hipoglicemiantes orais, os comprimidos de acarbose são eficazes somente se ingeridos imediatamente antes das refeições e o tratamento deve ser iniciado com doses de três comprimidos de 50 mg ao dia

podendo alcançar até três comprimidos de 100 mg. Ocasionalmente poderá ser necessário aumentar a dose para 3 x 200 mg de acarbose. Já, a glibenclamida é administrada por via oral, uma vez ao dia com quantidade suficiente de líquido com menor dose eficaz possível, já que alguns pacientes podem apresentar uma tendência a hipoglicemia no tratamento. Se necessário, a dose diária pode ser aumentada gradativamente, isto é, em incrementos de no máximo meio comprimido de 5 mg em intervalos de uma a duas semanas. A dose terapêutica inicial da metformina é de um comprimido duas vezes ao dia (no café da manhã e no jantar), em adultos, se necessário a dose pode ser aumentada, semanalmente, de um comprimido até chegar ao máximo de cinco comprimidos diários (FIGUEIREDO. et al., 2014).

Embora há diversos artigos publicados que afirmam o efeito protetor contra as doenças cardiovasculares associadas com alterações na glicemia, recentemente foi realizado o estudo *Acarbose Cardiovascular Evaluation* (ACE) por Rury R Holman *et al* em 176 clínicas ambulatoriais de hospital na China, um estudo clínico duplo cego, randomizado e controlado por placebo em pacientes chineses com doença coronariana já estabelecida e intolerância à glicose, cujo objetivo foi avaliar se acarbose poderia reduzir a frequência de eventos cardiovasculares em pacientes chineses com doença coronariana estabelecida e intolerância à glicose, e se a incidência de diabetes tipo 2 pode ser reduzida. Os pacientes com doença coronariana e intolerância à glicose foram agrupados aleatoriamente (1: 1), em blocos por local, por um sistema computadorizado centralizado para receber acarbose oral (50 mg três vezes ao dia) ou placebo combinado, que foi adicionado à padronização terapia de prevenção secundária cardiovascular. Dos 6522 participantes do estudo, 3272 pacientes designados para acarbose e 3250 pacientes para placebo (HANEFELD; 2007; HOLMAN et al, 2017).

O resultado primário foi um composto de cinco pontos: morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular não fatal, admissão hospitalar por angina instável e admissão hospitalar por insuficiência cardíaca, analisados na população com intenção de tratar (todos os participantes aleatoriamente designados para tratamento que forneceram consentimento informado por escrito). Os desfechos secundários foram um desfecho composto de três pontos (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e derrame não fatal), morte por qualquer causa, morte cardiovascular, infarto do miocárdio fatal ou não fatal, acidente vascular cerebral fatal ou não fatal, internação hospitalar por angina instável, internação hospitalar por insuficiência cardíaca, desenvolvimento de diabetes e desenvolvimento de função renal comprometida. O resultado composto primário de cinco pontos ocorreu em 470 de 3272 participantes do grupo de acarbose (14%; 3,33 por 100 pessoas-ano) e em 479 de 3250 participantes do grupo de placebo (15%; 3,41 por 100 pessoas-ano) (razão de risco 0,98, IC

95% 0,86–1,11,  $p = 0,73$ ). O diabetes desenvolveu-se menos frequentemente no grupo da acarbose (436 [13%] de 3272; 3,17 por 100 pessoas-ano) em comparação com o grupo do placebo (513 [16%] de 3250; 3,84 por 100 pessoas-ano; proporção 0,82, IC 95% 0,71-0,94,  $p = 0,005$ ) (HOLMAN et al., 2017).

Ao final, o estudo conclui que em pacientes chineses com doença coronariana já estabelecida e intolerância à glicose, a acarbose não reduziu o desfecho composto primário de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, hospitalização por angina instável ou internação hospitalar por insuficiência cardíaca em comparação com placebo. Nenhum efeito significativo foi observado com acarbose sobre o risco de morte por todas as causas, MACE de três pontos, ou seus componentes individuais. No entanto, acarbose reduziu o risco de diabetes incidental em 18% em comparação com placebo, com um número necessário para tratar para evitar um caso de diabetes em desenvolvimento ao longo de 5 anos de 41. Não há razão para sugerir que estes resultados não podem ser extrapolados para populações não-chinesas semelhantes (HOLMAN et al., 2017).

Em 2019 a Sociedade Brasileira de Diabetes, publicou no Posicionamento Oficial SBD nº 01/2019, a conduta terapêutica no diabetes tipo 2 onde faz uma série de considerações para prevenção ou retardo do DMT2 por meio de intervenções em pessoas com alto risco para diabetes nos indivíduos com pré-diabetes, tais como alterações no estilo de vida com modificação dos hábitos alimentares, perda ponderal (redução e manutenção de menos 7% do peso inicial) caso apresentem sobrepeso ou obesidade, aumento da atividade física, por exemplo, caminhadas, pelo menos 150 minutos por semana., Além das medidas de estilo de vida, a SBD recomenda o uso da metformina (indicação prioritária, sobretudo em pessoas com obesidade) ou, alternativamente, acarbose, pioglitazona ou liraglutida, podem ser considerados, desde que o paciente não apresente contraindicações para tais medicamentos. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

## 1.2 Justificativa- Aspectos Regulamentares

A acarbose é um pseudotetrasacarídeo que é produzido por processos de fermentação industrial de cepas de bactérias do gênero *Actinoplanes sp.* e por isso é classificado como produto biológico (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,1990;YA-JUN,2011).

Atualmente a concessão de registro do medicamento acarbose é feita pela Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e sua regulamentação é estabelecida pela RDC n. 55, de 16/12/2010, que dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos (ANVISA,2010).

A RDC 55/2010 classifica como produtos biológicos: as vacinas; os soros hiperimunes; os hemoderivados; os biomedicamentos, que são classificados em: a) medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal; e b) medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos; os anticorpos monoclonais; e c) os medicamentos contendo microorganismos vivos, atenuados ou mortos. Considerando seu processo de fabricação a acarbose se inclui nos medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos (ANVISA,2010).

Os medicamentos que possuem acarbose como fármaco são produtos biológicos de uso oral de ação local no trato gastrointestinal e baixa disponibilidade sistêmica, logo muitos itens abordados na RDC 55/2010 são pouco exequíveis e não refletem as propriedades biofarmacêuticas do produto não contemplando aspectos como dissolução do fármaco a partir da formulação no ambiente do trato gastrointestinal.

Na Agência FDA, o hipoglicemiante oral acarbose comprimido é registrado como medicamento genérico do medicamento referência “Precose™” comprimido nas doses de 25 mg, 50 mg e 100 mg como pode ser verificado na lista de genéricos autorizados pelo FDA disponibilizada no sítio: <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research/fda-listing-authorized-generics> e as petições de registros de genérico são submetidas por uma via regulatória denominada ANDA, “*Abbreviated new drug applications*”, conforme estabelece o *United States Code*. Título 21 - capítulo 9 – Parte A seção 355 (j) e (b)2. Para a submissão do pedido de registro de genérico, o requerente deve identificar o medicamento previamente aprovado que procura duplicar, ou seja, a droga listada como referência na PCL “*reference listed Drug*” que é a lista de medicamentos de referências, aqueles cuja eficácia e segurança foram comprovadas. O medicamento genérico proposto deve ter o(s) mesmo(s) insumo(s) farmacêutico(s) ativo(s), forma farmacêutica, via de administração, dose e indicação

terapêutica e comprovar bioequivalência ao PCL, logo o medicamento genérico acarbose deve comprovar sua bioequivalência ao “Precose™” (FDA, 2017; FDA ORANGE BOOK; 2018).

A norma brasileira, entretanto, não aponta para a mesma direção regulatória e o solicitante deve submeter o processo de registro do produto acarbose ao capítulo IV da RDC nº55/2010 que trata do registro de produtos biológicos pela via de desenvolvimento individual. Para registrar um produto acarbose comprimidos nas doses de 50 mg e 100 mg conforme a RDC 55/2010, o solicitante deve apresentar inúmeros estudos *in vivo* tais como estudos clínicos de fase I, II e III, estudos de toxicidade e estudos não clínicos. Devido a essa exigência regulatória desproporcional, há atualmente no Brasil apenas dois medicamentos registrados como acarbose comprimidos nas concentrações de 50 mg e 100mg. Porém, em 27 de março de 2019, foi publicada a consulta pública 633/2019 que propõe uma norma específica para regulamentação de registro de produtos biológicos de menor complexidade, a qual classificaria a acarbose como um produto biológico de menor complexidade (ANVISA CP 633/2019).

A seção referente ao relatório de experimentação terapêutica da CP 633/2019 propõe alternativas a apresentação dos relatórios de segurança e eficácia substituindo-os por dados de literatura técnico-científica que contemplem as indicações e posologias propostas nas circunstâncias em que o produto possuir vasta experiência no mercado externo com o mesmo princípio ativo (por um período mínimo de 10 anos nas mesmas condições de uso) ou prova de que o mesmo princípio ativo é atualmente ou já foi comercializado no País, somados a apresentação de estudos de representatividade entre o produto biológico proposto ao registro e um produto biológico comparador já registrado (ANVISA CP 633/2019).

A proposta da nova norma é de utilizar estudos comparativos entre o produto proposto e um produto comparador que já tenha dados de eficácia e segurança. A CP 633/2019 define que para estabelecer que o produto comparador é representativo do produto proposto, a empresa deverá apresentar: um estudo comparativo que suporte a equivalência farmacêutica entre os produtos e um estudo de biodisponibilidade relativa ou justificativa técnica para sua bioisenção. Dessa forma, a nova norma apresenta uma alternativa regulatória através comparabilidade entre o produto proposto e um produto que já esteja comercializado cujos estudos clínicos de segurança e eficácia já foram apresentados no registro do e um produto teste (ANVISA CP 633/2019).

Embora a CP 633/2019 estabeleça a apresentação de estudo de biodisponibilidade relativa no artigo 29, no parágrafo único está prevista a justificativa para bioisenção para os casos de produtos biológicos de menor complexidade que não possuam ação sistêmica. A acarbose é uma substância de baixíssima permeabilidade e alta solubilidade, cujas

concentrações plasmáticas não estão correlacionadas com o efeito terapêutico, de modo que os estudos comparativos de biodisponibilidade não são apropriados para efetuar a representatividade do produto comparador e o produto proposto, como estabelece a CP 633/2019, logo a acarbose é um dos produtos candidatos a bioisenção (ANVISA CP 633/2019).

A inclusão de um guia de registro específico para acarbose comprimidos visa oferecer uma orientação regulatória ajustada as características biofarmacêuticas do produto, indicando os testes mais adequados para a realização dos estudos de comparabilidade que substituirão os estudos de biodisponibilidade relativa entre o produto comprador e o produto proposto.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

O objetivo do presente estudo é a elaboração de um guia para registro do medicamento acarbose comprimidos de liberação imediata que indicará os testes mais adequados para a realização dos estudos de comparabilidade que substituirão os estudos de biodisponibilidade relativa entre o produto comprador e o produto proposto.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Realizar levantamento bibliográfico sobre as principais características do medicamento acarbose.
- Pesquisar o modelo de regulamentação do medicamento acarbose que é produzido nos Estados Unidos da América pela agência FDA.
- Pesquisar estudos de bioequivalência farmacodinâmicos realizados de acordo com o guia “*Guidance on Acarbose tablets*” e avaliar os parâmetros farmacodinâmicos.
- Elaborar um guia para orientação do setor regulado para o registro do medicamento acarbose.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 Tipo de Estudo e Abordagem

A metodologia para a elaboração do guia de registro do medicamento acarbose foi formada por três etapas: a primeira etapa consistiu de levantamento de sítio eletrônicos de entidades especializadas na difusão do conhecimento técnico-científico da prevenção e tratamento adequado do diabetes, autoridades de saúde pública internacional para busca de dados atualizados referente a epidemiologia do diabetes tipo 2 e do seu tratamento.

#### 3.2 Local da Pesquisa

A segunda etapa consistiu de levantamento bibliográfico de artigos científicos para obtenção de dados sobre estudos clínicos com o hipoglicemiante oral acarbose, estudos de metanálise referente a redução de riscos cardiovasculares, estudos comparativos com metformina e com placebo, além de uma pesquisa bibliográfica nos sítios: <http://www.periodicos.capes.gov.br/> e Google Scholar com os seguintes termos de buscas: acarbose, “acarbose AND “acarbose AND cardiovascular”, “acarbose AND *action*”, “acarbose AND effect”, “acarbose AND metformin”, “*acarbose AND bioequivalence*”.

A terceira etapa teve início com o levantamento dos documentos de orientação internacionais denominados “*guideline*” do ICH e FDA, monografias das farmacopeias Europeia *European Pharmacopoeia* e americana *United States Pharmacopoeia* e legislação sanitária atualizada relacionada a insumos ativos biológicos e produtos biológico. Nessa etapa foi verificado a forma de regulamentação de registro do medicamento acarbose na agência FDA e a busca de documentos de orientações publicados pela agência especificamente para esse produto.

### 3.3 Técnicas de Coleta de Dados e Instrumentos Utilizados

A seguir foi realizada uma explanação do modelo regulatório do FDA aplicado à acarbose e em seguida foi feita uma análise crítica dos métodos de bioequivalência indicados pelo guia FDA “*Guidance on Acarbose tablets*” por meio de um artigo publicado referente a realização de um estudo de bioequivalência farmacodinâmico entre duas formulações de acarbose em voluntários saudáveis através do uso de parâmetros farmacodinâmicos (PD) seguindo a orientação da agência *Food and Drug Administration* (FDA).

### 3.4 Modelo De Regulamentação na US-FDA

O hipoglicemiante acarbose na *US Food and Drug Administration* (US-FDA) é considerado um produto genérico e seu registro é realizado pela via regulatória abreviada denominada ANDA. Dessa forma, o produto objeto da solicitação de registro genérico deve ser farmacologicamente equivalente e bioequivalente (BE) ao produto de referência correspondente para estabelecer que os dois medicamentos sejam terapêuticamente equivalentes (TE) (YU,2014) (FDA, 2017).

O Código de Regulamentos Federais dos E.U.A. Título 21 Parte 320 (21 CFR. 320.1), define BE (bioequivalência) como “a ausência de uma diferença significativa na taxa e extensão em que o ingrediente ativo ou fração ativa em equivalentes farmacêuticos ou alternativas farmacêuticas se torna disponível no local da ação do medicamento quando administrado na mesma dose molar em condições semelhantes em um estudo apropriadamente projetado.” Logo, espera-se que produtos equivalentes do ponto de vista terapêutico tenham o mesmo efeito clínico e perfis de segurança e possam ser substituídos (YU,2014).

Os métodos de bioequivalência aceitos em ordem decrescente de precisão, sensibilidade e reprodutibilidade segundo a Seção 320.24 do regulamento do FDA são: (1) estudos farmacocinéticos *in vivo*, (2) estudos de efeitos farmacodinâmicos *in vivo*, (3) estudos de desfechos clínicos e (4) estudos *in vitro*. A seleção do método usado para atender a uma exigência de testes *in vivo* ou *in vitro* depende da finalidade do estudo, dos métodos analíticos disponíveis e da natureza do medicamento (21 CFR 320.24 (a)).

Os candidatos devem conduzir o teste de bioequivalência usando a abordagem mais precisa, sensível e reproduzível. Entretanto, por ser um fármaco cujo local de ação é o trato gastrointestinal, as concentrações plasmáticas da acarbose são mínimas e os estudos de bioequivalência por farmacocinética não são apropriados. Logo, os métodos de bioequivalência mais adequados ao produto acarbose são estudos farmacodinâmico *in vivo* e estudos *in vitro* (YU,2014).

Em 2009, a FDA elaborou um documento para orientação na elaboração dos estudos de bioequivalência da acarbose denominado “*Guidance on Acarbose tablets*” onde são previstas duas opções de testes de bioequivalência: um teste *in vitro* e um teste *in vivo* (FDA GUIDANCE; 2009).

Nesse documento de orientação, a opção do teste *in vitro* é recomendada se as formulações do produto de teste forem qualitativamente (Q1, isto é, contiverem todos os mesmos ingredientes inativos) e quantitativamente a mesma (Q2) que o produto comparador listado (PCL) em relação aos ingredientes inativos, então a bioequivalência (BE) de todas as dosagens de comprimidos pode ser estabelecida com base unicamente na dissolução comparativa. Isto significa que: (1) a quantidade de qualquer excipiente no produto teste não deve ser mais do que  $\pm 5\%$  diferente do excipiente correspondente no PCL; e (2) o peso total do comprimido do produto teste não deve ser mais do que  $\pm 5\%$  diferente do peso total do comprimido PCL (FDA GUIDANCE; 2009).

Para as formulações de Q1 e Q2 o documento recomenda um teste de dissolução comparativo de 12 comprimidos de cada um dos produtos de teste e referência. Em seguida, um teste de f2 é realizado usando perfis médios para assegurar a liberação de fármaco de produto teste comparável (T) e de referência (R) sob uma faixa de condições de pH. O teste f2 que compara T vs. R em cada meio deve ser  $\geq 50$ . O teste de f2 não é necessário quando ambos T e R dissolvem 85% ou mais em 15 minutos ou menos usando os três meios (FDA GUIDANCE; 2009).

F2 = FATOR DE SEMELHANÇA

$$F_2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Nas situações em que a formulação do produto de teste não for qualitativamente (Q1) e quantitativamente (Q2) igual à do medicamento de referência listado (MRL) em relação a ingredientes inativos, é estabelecido um teste *in vivo* de bioequivalência pela realização de estudo com parâmetros farmacodinâmicos. O guia estabelece a alteração nas concentrações séricas de glicose como desfecho mais apropriado para a acarbose. Os estudos farmacodinâmicos propostos pelo guia consistem em um estudo piloto que deve ser primeiramente realizado para determinar a dose adequada do medicamento a ser utilizada e o número de indivíduos necessários para fornecer o poder estatístico adequado para amostragem da bioequivalência no estudo principal. O estudo piloto deve usar o MRL administrado com 75g de sacarose e deve identificar a menor dose possível que produzirá uma resposta

farmacocinética acima do nível basal. Isso é feito para assegurar que a resposta de redução de glicose não esteja próxima do platô da curva dose-resposta (FDA GUIDANCE; 2009).

Assim, a primeira dose testada deve ser o MRL 1\*25mg comprimido. Se o tratamento com esta dose não surtir resposta mensurável em relação ao valor basal, pode ser necessário repetir o estudo com múltiplos de 25mg de potência, começando com 2\*25mg. Os tratamentos para estabelecer a dose apropriada podem ser estudados no mesmo grupo de indivíduos, com um intervalo de uma semana entre cada tratamento, até que seja identificada a dose ideal para o estudo principal. O estudo de BE principal deve usar a dosagem de 25 mg de produtos de teste e de referência administrados na dose identificada no estudo piloto. O desenho do estudo recomendado é um estudo cruzado bidirecional randomizado e equilibrado, com uma semana de intervalo entre os tratamentos (FDA GUIDANCE; 2009).

A avaliação da bioequivalência entre os produtos comparador e teste é baseada na redução dos níveis de glicose sérica após o tratamento com acarbose e sacarose juntos em relação aos níveis basais de glicose sérica observados (no dia anterior) após o desafio inicial da sacarose. Nesse ensaio de bioequivalência, os pacientes recebem uma dose de 75g de sacarose no dia anterior ao tratamento com medicamento. Após a administração de sacarose, o sangue é amostrado para glicose sérica por até 4 horas. O tratamento medicamentoso ocorre no dia seguinte. No dia do tratamento com medicamentos, o medicamento é administrado em conjunto com 75g de sacarose. O sangue é amostrado para glicose sérica por até 4 horas após a administração de acarbose / sacarose. Em seguida, são determinados os parâmetros utilizados para a determinação das estatísticas de bioequivalência: (1) a redução máxima ajustada na linha de base na concentração sérica de glicose ( $G_{max}$ ); e (2) a área sob a curva de redução da glicose sérica versus tempo ao longo de 4 horas,  $ASEC_{(0-4)}$  (FDA GUIDANCE; 2009).

A  $G_{max}$  representa a diferença máxima entre o perfil de glicose da linha de base determinado no dia anterior ao tratamento com droga e o perfil de glicose determinado no dia do tratamento com droga.  $ASEC_{(0-4)}$  representa a diferença nas áreas calculadas a partir dos níveis de glicose após o desafio da linha de base e após a administração de acarbose e sacarose. Para estabelecer a bioequivalência entre o produto teste e o MRL no estudo do desfecho farmacodinâmico, os intervalos de confiança de 90% para as razões teste/ referência para  $ASEC_{(0-4)}$  e  $G_{max}$  devem estar dentro dos limites de bioequivalência de 0,80 a 1,25. É importante ressaltar que no estudo de bioequivalência farmacodinâmico não é necessário medir as concentrações plasmáticas de acarbose, já que a medida da glicose sérica é o seu desfecho farmacodinâmico. O método bioanalítico usado para avaliar a glicose sérica deve ser devidamente validado (FDA GUIDANCE; 2009).

### 3.4.1 *Averiguação do estudo de bioequivalência farmacodinâmico para acarbose*

Com a finalidade de obter subsídios para a realização de uma análise crítica no método de bioequivalência farmacodinâmico proposto pelo guia de acarbose do FDA e para investigar a exequibilidade do método, foram feitas buscas a respeito de possíveis estudos publicados que tivessem realizado ensaios de bioequivalência farmacodinâmicos conforme o modelo estabelecido pelo guia de acarbose.

Em 2012, foi publicado um artigo pela equipe de Min Zhang, da *Center of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University* que trata de um estudo de bioequivalência entre Glucobay® e uma formulação teste em voluntários chineses realizado conforme a orientação do guia FDA “*Guidance on Acarbose tablets*”, tendo as concentrações séricas de glicose como desfecho farmacodinâmico. Previamente ao estudo principal, foram realizados dois (02) estudos piloto para determinar a dose apropriada de acarbose e o número necessário de indivíduos, que consistiram em: a) um estudo cruzado, randomizado e bidirecional em quatro pacientes e b) um estudo paralelo em 22 pacientes; ambos na dose de 50 mg, conforme recomendações do guia “*FDA Guidance on Acarbose tablets. 2009*”. No estudo cruzado, os quatro (04) participantes receberam as formulações de acarbose na sequência T então R ou R então T; no estudo paralelo de 22 indivíduos, 11 indivíduos receberam a formulação T e os outros 11 receberam a formulação R. Estudos piloto preliminares mostraram que a dose apropriada de acarbose foi de  $2 \times 50$  mg e o número necessário de sujeitos foi de 40 (ZHANG, M.;2012).

Conforme a orientação do FDA, a glicose sérica foi adotada como parâmetro farmacodinâmico e a bioequivalência foi avaliada na comparação das áreas sob a curva de glicose versus tempo ao longo de 4 horas ( $ASC_{(0-4h)}$ ) após a administração de acarbose e sacarose e após a administração de apenas sacarose (nível de glicose sérica basal). Os parâmetros de avaliação recomendados foram (1)  $G_{max}$ , a redução máxima na concentração sérica de glicose e (2)  $ASEC_{(0-4h)}$ , a redução na  $ASC_{(0-4h)}$  basal subsequente à coadministração de acarbose/sacarose. Para demonstrar a BE entre as formulações teste e referência, os intervalos de confiança de 90% (90% ICs) das razões geométricas teste/referência (T/R) para  $ASEC_{(0-4h)}$  e  $G_{max}$  devem estar dentro da faixa 80–125% (ZHANG, M.;2012) (FDA GUIDANCE; 2009).

No estudo paralelo em 22 indivíduos, o nível médio de glicose mostrou apenas um pequeno efeito hiperglicêmico da acarbose, indicando que a dose de 50 mg foi inadequada. A dose necessária para induzir uma resposta mensurável em relação à linha de base no estudo principal foi, portanto, considerada como sendo pelo menos  $2 \times 50$  mg. Todos os 40

participantes inscritos concluíram com sucesso o estudo principal. As curvas de concentração de glicose sérica versus tempo mostraram um efeito hipoglicêmico definitivo após a administração de  $2 \times 50$  mg de comprimidos de acarbose. Entretanto, houve uma grande percentagem de indivíduos com valores negativos de  $ASEC_{(0-4h)}$  para ambas as formulações R (referência) e T (teste) (35% versus 45% respectivamente), e a média geométrica de  $ASEC_{(0-4h)}$  não pôde ser determinada. (ZHANG, M.;2012)

Os autores do estudo apontaram algumas desvantagens do parâmetro  $ASEC_{(0-4h)}$ : A variabilidade de  $ASEC_{(0-4h)}$  para as formulações T e R foi muito grande, resultando em distribuições não normais. Além disso, os valores de  $ASEC_{(0-4h)}$  para mais de 30% dos participantes foram negativos, o que significa que a transformação não foi possível nestes indivíduos. Em um dos pacientes, verificou-se que, após a administração de sacarose (nível basal), o nível de glicose sérica aumentou rapidamente e então diminuiu para um valor de 4-5 mmol/L após 0,75 h, ao passo que, após a administração de Glucobay®/sacarose, o nível de glicose permaneceu estável no intervalo desejado de 5-6 mmol/L. Como resultado, a  $ASC_{(0-4h)}$  para glicose após a sacarose somente foi menor após a sacarose/acarbose e a  $ASEC_{(0-4h)}$  foi negativa. Segundo explicação dos autores, isso pode ser atribuído ao controle homeostático da concentração de glicose. Assim, a diferença nas duas curvas, i.e., correção da linha de base por subtração, reflete não apenas a eficácia da acarbose, mas também o efeito da regulação da glicose homeostática. Conforme a discussão dos autores do estudo, esses resultados indicaram que o parâmetro corrigido na linha de base,  $ASEC_{(0-4h)}$ , pode não ser adequado como parâmetro de avaliação para a BE de acarbose. Os autores ZHANG, M. et al concluíram que o parâmetro  $G_{max}$ , é útil para refletir a eficácia da acarbose, uma vez que é uma medida da redução máxima da concentração sérica de glicose. No entanto, o outro parâmetro recomendado pela FDA,  $ASEC_{(0-4h)}$ , torna-se uma medida menos confiável da eficácia da acarbose pelo fato de poder ser negativo devido ao controle homeostático da glicose (ZHANG, M.;2012).

### 3.5 Elaboração do Guia

O guia de registro para o hipoglicemiante oral acarbose comprimidos conta com quatro tópicos que são executados pelo proponente ao registro na mesma ordem descrita no guia. O primeiro tópico antecede o exercício de comparabilidade e trata da consulta à gerência de avaliação de produtos biológicos para escolha do produto comparador. Além disso, aponta os cuidados com os excipientes escolhidos durante a formulação do produto, uma vez que os

adjuvantes farmacotécnicos não devem afetar a liberação imediata do insumo ativo, já que o guia é aplicado apenas aos comprimidos de liberação imediata.

O segundo tópico trata dos critérios de qualidade do produto proposto que devem cumprir as especificações da última edição da Farmacopeia Americana USP “*Acarbose*” para o princípio ativo e “*acarbose tablets*” para o produto biológico. Considerando que atualmente não há monografia para o respectivo princípio ativo e produto biológico na Farmacopeia Brasileira.

O terceiro tópico descreve o estudo de equivalência farmacêutica entre o produto comparador e o produto proposto e os ensaios incluídos: Aspecto, peso médio, dureza, teste de desintegração, identificação, teor, dissolução, impurezas e uniformidade das doses unitárias.

O quarto e último tópico aborda os estudos de perfil dissolução comparativo entre o produto comparador e o produto proposto que substituirão os estudos de biodisponibilidade relativa.

O guia não tem a finalidade de substituir a norma de regulamentação de registro de produtos biológicos de menor complexidade, mas apenas de orientar os estudos que substituirão o estudo de biodisponibilidade relativa. Os itens da norma de regulamentação de registro de produtos biológicos de menor complexidade e as demais resoluções relacionadas devem ser cumpridas.

## 4 . RESULTADOS

### 4.1 Racional Técnico para o Guia de Registro de Acarbose

O registro do hipoglicemiante acarbose comprimidos de liberação imediata é regulamentado pela RDC n. 55, de 16/12/2010, que dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos. Entre os artigos RDC 55/2010 que solicitam estudos *in vivo*, destacam os seguintes:

Art. 39. A extensão dos estudos não-clínicos poderá ser reduzida, considerando fatores como complexidade da molécula, grau de caracterização da estrutura, extensão da caracterização do grau de impureza do produto, mecanismo de ação do produto, potencial de toxicidade e índice terapêutico.

Art. 40. Os estudos clínicos de fases I e II, quando necessários, não serão obrigatoriamente comparativos.

Art. 41. Os estudos clínicos de fase III serão sempre necessários.

Parágrafo único. Os estudos clínicos de fase III deverão ser comparativos (não-inferioridade, equivalência clínica ou superioridade) em relação ao produto biológico novo, com exceção dos hemoderivados, vacinas e produtos biológicos com indicação oncológica.

Art. 42. Quando disponíveis, os resultados de estudos clínicos de fase IV deverão ser apresentados. (ANVISA, RDC 55/2010)

Em 27 de março de 2019 foi publicada a consulta pública 633/2019 sobre a regulamentação de registro de produtos biológicos de menor complexidade, que possibilita o registro de algumas drogas através da comparabilidade com um produto já estabelecido no mercado farmacêutico:

Art. 29. Nas circunstâncias em que o produto biológico de menor complexidade depender substancialmente de literatura técnico-científica e experiência de mercado para apoiar a segurança e eficácia clínicas, a empresa deverá apresentar a fim de estabelecer que o produto comparador é representativo do produto comercial proposto:

i) estudo comparativo que suporte a de equivalência farmacêutica técnica entre os produtos e

ii) estudo de biodisponibilidade relativa ou justificativa técnica para bioisenção.

Parágrafo único. A apresentação de justificativa para bioisenção será possível apenas nos casos de produtos biológicos de menor complexidade que não possuam ação sistêmica e que tenham a mesma formulação em termos qualitativos e quantitativos composição assemelhada em relação ao produto comparador de referência (CP 633/2019).

A criação de um guia de registro para o hipoglicemiante oral acarbose comprimidos visa indicar os testes mais adequados para a realização dos estudos de comparabilidade que

substituirão os estudos de biodisponibilidade relativa entre o produto comprador e o produto proposto, previstos no item ii do art. 29 da consulta pública 633/2019 .

Os estudos de biodisponibilidade relativa não são os tipos de testes apropriados para realização de estudos comparativos entre produtos de acarbose. A acarbose é uma substância altamente solúvel com baixíssima permeabilidade e absorção e possui ação local no trato gastrointestinal. Para fármacos de ação local como a acarbose, nos quais suas concentrações plasmáticas não se correlacionam com o efeito terapêutico, os estudos comparativos por farmacocinética não são apropriados. A absorção sistêmica da acarbose após a administração oral é mínima (<2% da dose) e sua ação terapêutica desejável ocorre no intestino delgado como inibidor da alfa-glicosidase. Portanto, recorre-se a abordagens alternativas para avaliar a bioequivalência de formulações de acarbose. (LI, 2012)

As características biofarmacêuticas da acarbose e sua bioisenção já são previstas pela Resolução RDC 37 de 03 de agosto de 2011 que estabelece a bioisenção para medicamentos de uso oral que contenham fármacos destinados a ação local no trato gastrointestinal descritos na Lista 3 (Fármacos de ação local no trato gastrointestinal que não necessitam de estudos de biodisponibilidade relativa /bioequivalência).

A acarbose encontra-se presente na Lista 3 e, conforme estabelece art.4 inciso V:

Art. 4º Os estudos de bioequivalência para medicamentos genéricos ou similares serão dispensados para:

V - Medicamentos de uso oral que contenham fármacos destinados a ação local no trato gastrointestinal descritos na Lista 3 - Fármacos de ação local no trato gastrointestinal que não necessitam de estudos de biodisponibilidade relativa / bioequivalência (acessível no portal da ANVISA).

Portanto, segundo a regulamentação sanitária brasileira vigente, o medicamento acarbose comprimido de liberação imediata é dispensado dos estudos de biodisponibilidade relativa /bioequivalência. Entretanto, verifica-se que o caput do artigo 4º especifica que os estudos de bioequivalência serão dispensados para medicamentos “genéricos e similares” e não inclui os medicamentos ou produtos biológicos. Por outro lado, a lista 3 que contém os “fármacos de ação local no trato gastrointestinal que não necessitam de estudos de biodisponibilidade relativa /bioequivalência” apresenta o fármaco “acarbose”.

Uma opção para substituição dos estudos de biodisponibilidade relativa, seria a realização de estudos farmacodinâmicos comparativos, tendo como desfechos as variações das concentrações séricas de glicose dos produtos, conforme preconiza o guia do FDA. Porém verificou-se através de estudos de bioequivalência farmacodinâmicos realizados por ZHANG, M.; YANG, J. et al.;2012, muitos valores negativos de  $A_{SEC(0-4h)}$  o que impossibilitou o cálculo

da média geométrica  $ASEC_{(0-4h)}$  conforme é estabelecido pelo “*Guidance on Acarbose tablets*” da FDA. Os autores ainda afirmam que o estudo apresentou alta viabilidade e eles aventaram a possibilidade do alto número de indivíduos com valores do parâmetro  $ASEC_{(0-4h)}$  negativo ter sido provocado pelo controle homeostático individual da glicose (FDA GUIDANCE; 2009) (ZHANG, M.;2012).

Logo, os estudos farmacodinâmicos apresentam problemas de reprodutibilidade e os parâmetros estabelecidos não são suficientemente robustos para definir a bioequivalência entre as formulações de acarbose comprimidos de liberação imediata.

A dissolução de um medicamento oral no ambiente gastrointestinal é o primeiro passo para o fármaco entrar em contato com o local de ação. Assim, a taxa de dissolução e a solubilidade são parâmetros fundamentais para o desempenho de um medicamento *in vivo*. Os estudos de dissolução, quando corretamente projetados, podem servir como ferramentas de avaliação do desempenho das formulações farmacêuticas *in vivo*, por isso é crucial executar testes de dissolução sob condições semelhantes aos parâmetros-chave da fisiologia gastrointestinal humana. A acarbose sofre pouca absorção e seu local de ação é a mucosa intestinal, onde a droga deve estar solúvel e dissolvida, portanto, um estudo de perfil de dissolução avalia o principal interferente da formulação que é a dissolução, já que a acarbose é uma substância de alta solubilidade (KLEIN, 2010).

Além disso, a substituição dos testes *in vivo* por testes de dissolução reduz substancialmente o custo do setor regulado e conseqüentemente o preço do produto para o consumidor final. Os estudos *in vitro* são mais rapidamente desenvolvidos e executados do que os estudos *in vivo*, além disso, os estudos *in vitro* adotam o princípio do Código de Nuremberg:

O experimento deve ser tal que produza resultados vantajosos para a sociedade, que não possam ser buscados por outros métodos de estudo, mas não podem ser feitos de maneira casuística ou desnecessariamente. (CÓDIGO DE NUREMBERG;1947)

O guia de registro de acarbose inicia o estudo comparativo entre os medicamentos teste e comparador com a apresentação dos estudos de equivalência farmacêuticas, definidos pela Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. O art. 9 da RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010, estabelece que ambos os medicamentos teste e comparador deverão cumprir os requisitos da monografia individual da Farmacopeia Brasileira, preferencialmente, ou de outros compêndios oficiais. Atualmente, é de conhecimento que não há tal monografia disponível na Farmacopeia Brasileira, logo é possível a adoção da monografia “*acarbose tablets*” da *United States Pharmacopoeia USP42-NF37–33* que está aprovada oficialmente desde 01 de maio de 2019 (ANVISA RDC nº31/2010).

A monografia “*acarbose tablets*” da *United States Pharmacopoeia USP42-NF37–33* dispõe de método de quantificação para ensaio de dissolução. Entretanto, é importante que os métodos utilizados para realização dos perfis de dissolução comparativo sejam discriminativos, segundo artigo 14 da RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010:

Art. 14 Na ausência de método de dissolução descrito em compêndio oficial, normas ou regulamentos específicos aprovados/referendados pela Anvisa, é de responsabilidade do Patrocinador do Estudo o relatório de desenvolvimento e validação do método de dissolução que deve ser realizado conforme preconizado em guias nacionais e internacionais e conter dados que demonstrem que o método é discriminativo.(art.14 RDCnº31/2010)

Considerando a alta solubilidade do fármaco acarbose e o modo de usar do medicamento imediatamente antes das refeições, sugerimos uso nos estudos comparativos de dissolução que simulem o trato gastrointestinal superior e o duodeno (ANVISA RDC nº31/2010). Os meios de dissolução recomendados são:

pH de 1,2.

pH 4,5 e

pH 6,8 (ou líquido intestinal simulado sem enzimas);

água desareada,

A metodologia analítica sugerida para a quantificação é o método descrito na seção “*Performance test – Dissolution*” da monografia “*acarbose tablets*” da *United States Pharmacopoeia USP42* ou edição atual. O método analítico deve ser validado parcialmente conforme estabelece a Resolução RDC nº 166, de 24 de julho de 2017, no artigo 7º :

Art. 7º Os métodos analíticos compendiais devem ter sua adequabilidade demonstrada ao uso pretendido, nas condições operacionais do laboratório, por meio da apresentação de um estudo de validação parcial (ANVISA, RDC 166/2017).

Os perfis de dissolução comparativos de ambas formulações dos medicamentos teste e comparador deverão ser comparados segundo os procedimentos de comparação estabelecidos nos artigos 25 e 26 da Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010 (ANVISA RDC nº31/2010) (ANVISA, RDC 166/2017).

## 5. DISCUSSÃO

A acarbose é uma droga de poucos efeitos adversos, possui um mecanismo de ação bem estabelecido e já dispõe de mais de vinte anos de comercialização. Embora a acarbose não faça parte do programa “Farmácia Popular”, ela oferece algumas vantagens como hipoglicemiante oral para pessoas que possuam uma dieta rica em carboidratos e tendem a ter certa dificuldade para reeducação alimentar.

A possibilidade de aumentar a oferta desse produto no mercado farmacêutico traz a chance de reduzir o preço de um medicamento indicado para o tratamento do pré-diabetes ao consumidor final. A simplificação regulatória, através de um guia de orientação com indicação de testes *in vitro* adequados para comparabilidade entre um produto já comercializado e o proposto, se torna uma das formas de incentivar a indústria a registrar um produto no mercado, já que os testes *in vivo* têm alto custos.

A futura norma de registro de produtos biológicos de menor complexidade, descrita pela 633/2019 CP propõe a apresentação dos estudos de biodisponibilidade relativa entre os produto comparador e o produto proposto, porém a acarbose é um produto de ação local gastrointestinal e de baixa biodisponibilidade e absorção, o que a torna inviável aos estudos bioequivalência farmacocinéticos e por isso restaria como opção para testes de comparabilidade, os estudos farmacodinâmicos e os estudos de perfil de dissolução comparativos.

O guia publicado pelo FDA “*Guidance on Acarbose tablets. 2009*” propõe dois tipos de testes para realização de comparabilidade entre dois produtos acarbose, um referência e outro genérico. O primeiro teste trata-se de um perfil de dissolução entre o produto teste e o produto comparador e o segundo teste trata-se de um estudo farmacodinâmico, porém conforme os resultados de um estudo publicado para averiguar a exequibilidade do método farmacodinâmico proposto pelo FDA, os valores de um dos parâmetros para mais de 30% dos participantes foram negativos, impossibilitando o cálculo da média geométrica para razão final. Isso demonstrou que o método farmacodinâmico é muito variável e depende das condições do indivíduo para o efeito terapêutico do fármaco, enquanto os testes de dissolução excluem as variáveis bioquímicas do sistema vivo que interferem nos métodos de comparabilidade.

Para exercer seus efeitos terapêuticos a droga acarbose deve estar solúvel e dissolvida no seu local de ação que é a mucosa intestinal inibindo as alfa-glicosidases que são as enzimas responsáveis pela quebra de carboidratos complexos em unidades de monossacarídeos absorvíveis. Como aqui o evento da absorção é reduzido e não interfere com

o efeito terapêutico, as variáveis que devem ser monitoradas são a solubilidade e a dissolução da formulação. A acarbose é uma substância de alta solubilidade, portanto, resta-nos comparar as dissoluções entre as formulações dos produtos comparador e o produto proposto para definir se um produto já comercializado pode ser representativo de outro. O teste mais apropriado para avaliar essa característica é o teste de perfil de dissolução comparativo.

Logo, um estudo de perfil de dissolução comparativo entre os produtos comparador e o produto proposto substituiria com mais exatidão os estudos de biodisponibilidade comparativos solicitados pela futura norma de registro de produtos biológicos de menor complexidade descrita pela 633/2019 CP. Além disso o estudo farmacodinâmico necessita de 2 estudos pilotos prévios ao estudo principal para determinação do número de participantes de a dose a ser testada, aumentando o custo do teste.

O guia para registro do medicamento acarbose comprimidos de liberação imediata vai orientar o setor regulado quanto aos testes mais adequados na realização dos estudos de comparabilidade que substituirão os estudos de biodisponibilidade relativa entre o produto comprador e o produto proposto, por meio dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo.

## 6. CONCLUSÃO

A acarbose é um hipoglicemiante oral com indicação para a pré diabetes. Suas características farmacológicas, tais como a rara ocorrência de hipoglicemia, a ação terapêutica persistente a longo prazo, não ocorrência de aumento de peso corpóreo além de poucos efeitos adversos, sendo a maioria restrito a flatulência, possibilitaria sua maior utilização. Atualmente temos apenas dois medicamentos acarbose comprimidos registrados no país, devido a regulamentação vigente que exige a apresentação de estudos clínicos de fase I, II e III.

O registro do medicamento acarbose comprimido de liberação imediata pode ser realizado através da comprovação de comparabilidade com outros produtos já comercializados e registrados, isentando da apresentação dos resultados de ensaios *in vivo* relacionados à comprovação da eficácia e segurança. A norma de registro de produtos biológicos de menor complexidade preconiza a comprovação da representatividade através da equivalência farmacêutica e dos estudos de biodisponibilidade relativa.

Os estudos comparativos de biodisponibilidade não são aplicáveis a substâncias de baixa absorção e ação local no trato gastrointestinal como a acarbose. Algumas agências reguladoras estabeleceram estudos de bioequivalência farmacodinâmicos para avaliação de comparabilidade entre produtos de acarbose, tendo as concentrações séricas de glicose como desfecho farmacodinâmico, entretanto em um artigo publicado com estudos farmacodinâmicos realizado entre produtos acarbose, segundo a orientação do guia FDA, esses tipos de testes sofreram grande interferência dos mecanismos de controle homeostático da glicose, mostrando-se pouco robustos.

Os estudos de perfil de dissolução são os tipos de ensaios que mais se ajustam a avaliação de comparabilidade entre duas formulações de acarbose, pois as principais variáveis a serem monitoradas são a solubilidade e a dissolução da formulação. O guia de registro de acarbose vai orientar o setor regulado na realização dos testes *in vitro* que substituirão os estudos de biodisponibilidade relativa na avaliação de comparabilidade entre os produtos biológicos comparador e produto biológico proposto.

**APÊNDICE A – GUIA DE REGISTRO DE ACARBOSE COMPRIMIDOS**

**Agência Nacional de Vigilância  
Sanitária**



**GUIA PARA REGISTRO DO  
HIPOGLICEMIANTE ORAL ACARBOSE NO BRASIL**

**VIGENTE A PARTIR DE XX/XX/XXXX**

**Início do período de contribuições:**

**XX/XX/XXXX**

**Fim do período de contribuições:**

**XX/XX/XXXX**

**20XX**

## GUIA PARA REGISTRO DO HIPOGLICEMIANTE ORAL ACARBOSE NO BRASIL

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pela legislação. Não confere ou cria novas obrigações, devendo ser utilizado por agentes públicos e privados como referência para cumprimento legislativo.

Abordagens alternativas são possíveis, de modo que sua inobservância não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação, ainda que por meio diverso daquele previsto nesta recomendação.

As recomendações contidas neste Guia produzem efeitos a partir da data de sua publicação no Portal da Anvisa e ficam sujeitas ao recebimento de sugestões da sociedade por meio de formulário eletrônico, disponível em <XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX>.

\*A fim de garantir maior transparência ao processo de elaboração dos instrumentos regulatórios editados pela Anvisa, esclarecemos que os nomes dos responsáveis pelas contribuições (pessoas físicas e jurídicas) são considerados informações públicas e serão disponibilizados de forma irrestrita nos relatórios e outros documentos gerados a partir dos resultados deste Guia. Já o e-mail e o CPF dos participantes, considerados informações sigilosas, terão seu acesso restrito aos agentes públicos legalmente autorizados e às pessoas a que se referem tais informações, conforme preconiza o artigo 31, §1º, inciso I da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Outras informações que venham a ser consideradas sigilosas pelos participantes poderão ser apensadas em campo específico no formulário eletrônico.

## SUMÁRIO

<b>1. <u>ESCOPO</u></b> .....	<b>44</b>
<b>2. <u>INTRODUÇÃO</u></b> .....	<b>44</b>
<b>3. <u>BASE LEGAL</u></b> .....	<b>48</b>
<b>4. <u>TÓPICOS ESPECÍFICOS DO GUIA</u></b> .....	<b>49</b>
<b>5. <u>CONSIDERAÇÕES FINAIS</u></b> .....	<b>52</b>
<b>6. <u>GLOSSÁRIO</u></b> .....	<b>52</b>
<b>7. <u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u></b> .....	<b>54</b>

## 1. ESCOPO

Este guia tem como objetivo orientar os solicitantes de registro do medicamento acarbose comprimidos de liberação imediata na realização dos testes de comparabilidade que substituirão os estudos de biodisponibilidade relativa exigidos no Relatório de Experimentação Terapêutica a ser apresentado no momento da solicitação do registro do produto tendo como indicação terapêutica a terapia adjuvante da dieta em pacientes com diabetes melito e a prevenção de diabetes tipo 2 em pacientes com intolerância à glicose confirmada.

A Norma de registro de produtos biológicos de menor complexidade estabelece a apresentação do Relatório de Experimentação Terapêutica para o registro de medicamentos e prevê nas circunstâncias em que o produto biológico de menor complexidade depender de literatura técnico-científica e experiência de mercado, a apresentação de estudos comparativos entre o produto submetido a registro a um produto comparador com experiência de mercado já registrado na ANVISA.

O guia se restringirá às orientações referentes aos testes que substituirão os estudos de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica. Não serão abordados assuntos pertinentes a validação de transportes, estudos de estabilidade, relatório técnico, bula, rotulagem e demais assuntos regulatórios.

## 2. INTRODUÇÃO

A acarbose é um oligossacarídeo complexo que pertence à classe de medicamentos conhecidos como inibidores da alfa-glicosidase. É uma substância de ação local no trato gastrointestinal altamente solúvel com baixas permeabilidade e absorção. A absorção sistêmica da acarbose após a administração oral é mínima (<2% da dose) e sua ação terapêutica desejável ocorre no intestino delgado como inibidor da alfa-glicosidase.

As alfa-glicosidases são enzimas localizadas na borda da escova da mucosa intestinal responsáveis pela quebra de carboidratos complexos em unidades de monossacarídeos absorvíveis. Este composto liga-se reversivelmente à alfa-amilase pancreática e às hidrolases alfa-glicosidases intestinais ligadas à membrana, inibindo a hidrólise de amidos complexos em oligossacarídeos no lúmen do intestino delgado, bem como inibindo a hidrólise de oligossacarídeos, trissacarídeos e dissacarídeos em glicose e outros monossacarídeos na borda em escova do intestino delgado.

A ligação da acarbose à sacarase intestinal ocorre com uma afinidade  $10^4$  a  $10^5$  vezes maior do que a sacarose. A droga atrasa a hidrólise intestinal de oligo- e dissacarídeos pelas alfa-glicosidases, principalmente na metade superior do intestino delgado, conseqüentemente, a absorção de monossacarídeos após uma refeição é retardada e o transporte através das superfícies mucosas para a circulação é interrompido.

A acarbose vem sendo utilizada desde 1990 em muitos países como Estados Unidos da América, China, Canadá e Europa, na terapia do diabetes melitus tipo II, a fim de permitir que os pacientes ingerindo dietas contendo amido controlem melhor a sua glicemia. Por causa de seu

mecanismo de ação, o teor de amido de uma dieta pode alterar o efeito hipoglicêmico da acarbose.

Através de uma metanálise sistemática de 46 estudos comparando acarbose com placebo ou outros agentes hipoglicêmicos em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, diversos autores determinaram se existiam diferenças nesse efeito hipoglicêmico entre indivíduos que consumiam dietas orientais e ocidentais com conteúdo de amido significativamente diferente. Os resultados revelaram que, comparados com placebo, os níveis de hemoglobina A1c (HbA1c) foram reduzidos em uma extensão significativamente maior na dieta oriental do que na dieta ocidental. Este efeito não aumentou com a dose em pacientes que consumiram uma dieta ocidental, mas foi significativamente maior numa dose de 100 mg do que de 50 mg em pacientes que consumiram uma dieta oriental. Assim, a terapia com acarbose é mais eficaz em pacientes com DM2 que consomem uma dieta oriental. Isso explicaria o maior consumo da Acarbose na China.

Até 2019 o registro do produto acarbose era regulamentado pela RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010, que dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos, mas no mesmo ano foi publicada a consulta pública 633/2019 sobre a regulamentação de registro de produtos biológicos de menor complexidade, que possibilita o registro de algumas drogas através da comparabilidade com um produto já estabelecido no mercado farmacêutico.

A nova norma de registro de produtos biológicos de menor complexidade estabelece que para submissão do pedido de registro do produto cujo princípio ativo possua experiência de mercado e ampla literatura técnico científica que apoia sua segurança e eficácia clínica, deve-se comprovar a representatividade de um produto comparador já registrado e comercializado ao produto teste proposto. A norma define que para estabelecer que o produto comparador é representativo do produto proposto, a empresa deverá apresentar: um estudo comparativo que suporte a equivalência farmacêutica entre os produtos e um estudo de biodisponibilidade relativa ou justificativa técnica para sua bioisenção. Logo, para os casos de produtos biológicos de menor complexidade que não possuam ação sistêmica, está prevista uma justificativa para a sua bioisenção.

A acarbose é uma substância de baixíssima permeabilidade e alta solubilidade, cujas concentrações plasmáticas não estão correlacionadas com o efeito terapêutico, de modo que os estudos comparativos de biodisponibilidade não são apropriados para efetuar a representatividade do produto comparador e o produto proposto, como estabelece a norma de registro de produtos biológicos de menor complexidade.

Uma das alternativas para substituição dos estudos comparativos de biodisponibilidade relativa seria um estudo farmacodinâmico, tendo as variações das concentrações séricas de glicose como desfecho farmacodinâmico e a outra seria os estudos de perfil de dissolução comparativos.

Alguns estudos de bioequivalência entre formulações de acarbose publicados em artigos científicos apresentaram abordagens alternativas através de ensaios farmacodinâmicos, tendo como desfechos a redução máxima na concentração de glicose sérica (G<sub>max</sub>) após administração de acarbose + sacarose e a área sob a curva de glicose versus tempo ao longo de 4 horas após a

administração de acarbose e sacarose e após a administração de apenas sacarose (nível de glicose sérica basal)  $ASEC_{(0-4h)}$ .

Um estudo em particular avaliou a bioequivalência entre as formulações de acarbose através da comparação dos Intervalos de Confiança (IC) de 90% calculados para as razões das médias geométricas  $ASEC_{(0-4)}(T)/ASEC_{(0-4)}(C)$  e  $G_{max}(T)/G_{max}(C)$ , estabelecendo como critérios de bioequivalência a faixa de 80 e 125%, considerando-se T, o produto teste e C o produto comparador.

Porém, devido à alta percentagem de resultados negativos obtidos com o parâmetro  $ASEC_{(0-4h)}$ , o cálculo da média geométrica não foi possível para algumas amostras de participantes, além disso houve alta variabilidade de  $ASEC_{(0-4h)}$  para as formulações T e R, resultando em distribuições não normais. Segundo os autores, isso foi devido ao controle homeostático da glicose, tornando o parâmetro  $ASEC_{(0-4h)}$  uma medida menos confiável da eficácia da acarbose. Os autores concluíram que o parâmetro  $G_{max}$  é útil para refletir a eficácia da acarbose, uma vez que é uma medida da redução máxima da concentração, entretanto os parâmetros farmacodinâmicos não atenderam os critérios regulatórios estabelecidos para bioequivalência, referentes a faixa de 80 e 125%, além disso o efeito da acarbose é altamente variável entre os indivíduos e para fármacos altamente variáveis, um número maior de participantes é necessário para atender aos critérios de bioequivalência regulatória convencionais de 0,80–1,25, isso pode expor desnecessariamente muitos indivíduos ao medicamento do estudo.

Assim, verificou-se que os estudos farmacodinâmicos apresentaram problemas de reprodutibilidade e os parâmetros  $ASEC_{(0-4h)}$  não foram robustos sofrendo interferência dos mecanismos de controle homeostático da glicose.

Os estudos farmacodinâmicos apresentam alta variabilidade e dependem das condições intraindividuais para o efeito terapêutico do fármaco, enquanto os testes de dissolução *in vitro* excluem as variáveis bioquímicas do sistema vivo que interferem nos métodos de comparabilidade.

A dissolução de um medicamento oral no ambiente gastrointestinal é o primeiro passo para o fármaco entrar em contato com o local de ação. Assim, a taxa de dissolução e a solubilidade são parâmetros fundamentais para o desempenho de um medicamento *in vivo*. Os estudos de dissolução, quando corretamente projetados, podem servir como ferramentas de avaliação do desempenho das formulações farmacêuticas *in vivo*, por isso é crucial executar testes de dissolução sob condições semelhantes aos parâmetros-chave da fisiologia gastrointestinal humana. A acarbose sofre pouca absorção e seu local de ação é a mucosa intestinal, onde a droga deve estar solúvel e dissolvida, portanto, um estudo de perfil de dissolução avalia o principal interferente da formulação que é a dissolução, já que a acarbose é uma substância de alta solubilidade (KLEIN, 2010).

Além disso, a acarbose consta na lista 3 dos fármacos de ação no trato gastrointestinal que não necessitam de estudos de biodisponibilidade relativa / bioequivalência, da RDC nº 37, de 03 de agosto de 2011.

Logo, os estudos de equivalência farmacêutica e perfis de dissolução comparativos tornam-se as ferramentas de avaliação de comparabilidade ideais para assegurar a representatividade do produto comparador e do produto teste, conforme estabelece a RDC n. XX, de XXXX, que dispõe sobre o registro de produtos biológicos de menor complexidade.

O objetivo desse guia de registro de acarbose é indicar os testes mais adequados que substituirão os estudos de biodisponibilidade relativa entre o produto comprador e o produto proposto nos estudos de comparabilidade.

### 3. BASE LEGAL

A acarbose é um pseudotetrasacarídeo que é produzido por processos de fermentação industrial de cepas de bactérias do gênero *Actinoplanes* sp. e por isso é classificado como produto biológico. Atualmente a concessão de registro do medicamento acarbose é feita pela Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e sua regulamentação é estabelecida pela RDC n. XX, de XXXX, que dispõe sobre o registro de produtos biológicos de menor complexidade.

A resolução estabelece que nas circunstâncias em que o produto biológico de menor complexidade depender exclusivamente de literatura técnico-científica e experiência de mercado para apoiar a segurança e eficácia clínicas, a empresa deverá apresentar estudo de equivalência farmacêutica entre os produtos e estudo de biodisponibilidade relativa ou justificativa técnica para bioisenção, a fim de estabelecer que o produto comparador é representativo do produto comercial proposto. O artigo 29 preconiza no Parágrafo único que a apresentação de justificativa para bioisenção será possível apenas nos casos de produtos biológicos de menor complexidade que não possuam ação sistêmica e que possuam composição semelhante em relação ao produto comparador.

Além disso, a acarbose está citada na lista 3 dos fármacos de ação no trato gastrointestinal que não necessitam de estudos de biodisponibilidade relativa / bioequivalência, da RDC nº 37, de 03 de agosto de 2011 que trata dos medicamentos genéricos e similares.

Há na legislação sanitária, citação da acarbose na

Resolução – RDC nº 37, de 06 de julho de 2009, que trata da admissibilidade das Farmacopeias estrangeiras.

Resolução - RDC nº 37, de 03 de agosto de 2011, que dispõe sobre Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências

Resolução – RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010, que dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo.

Resolução – RDC nº 49, de 23 de novembro de 2010, que aprova a Farmacopeia Brasileira, 5ª edição e dá outras providências.

Resolução - RDC nº XX, de XX de XXXX de XX, que dispõe sobre o registro de produtos biológicos de menor complexidade.

## 4. TÓPICOS ESPECÍFICOS DO GUIA

### 4.1 Etapas antecedentes aos estudos

Antes do início da realização dos estudos de Experimentação Terapêutica, é importante que a empresa solicitante do registro de produto biológico consulte a Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos para a definição de um produto comparador acarbose comprimidos a ser utilizado nos estudos comparativos. Após a aprovação do produto comparador pela GPBIO, dar-se-á início aos estudos de equivalência farmacêutica e/ou de perfil de dissolução comparativo.

Para admissão do guia de registro do medicamento acarbose comprimidos é fundamental que ambos os produtos, tanto o comparador quanto o teste, sejam comprimidos de liberação imediata e tenham a mesma concentração. Produtos com outros sistemas de liberação não são previstos nesse guia.

Os excipientes da formulação possuem diversas funcionalidades e podem modificar a liberação do fármaco no sistema digestório, por isso é importante a avaliação da composição do produto e a demonstração de que os adjuvantes farmacotécnicos não afetam a liberação imediata do insumo ativo. Nesse sentido, é importante que durante o desenvolvimento do produto haja a atenção de escolher adjuvantes inertes e qualitativamente similares aos componentes do produto comparador.

### 4.2 Especificações de qualidade

O Relatório Técnico do medicamento acarbose a ser apresentado no protocolo de registro deverá contemplar os itens previstos na norma de registro de produtos biológicos de menor complexidade. Além disso, as especificações e critérios mínimos de qualidade adotados tanto para o princípio ativo como para o produto terminado deverão cumprir as monografias da última edição da Farmacopeia Americana USP “Acarbose” para o princípio ativo e “*acarbose tablets*” da *United States Pharmacopoeia*, para o produto biológico.

A forma de obtenção do insumo biológico acarbose através de fermentação industrial das cepas de *Actinoplanes utahensis*, permite que durante o processo do metabolismo secundário e produção, haja a formação de outros componentes semelhantes ao insumo biológico que são difíceis de serem separados, dentre eles o componente C. Logo, é de grande importância que o insumo farmacêutico a ser adquirido durante o desenvolvimento do produto teste seja de especificação de qualidade certificada conforme a monografia “*acarbose*” da *United States Pharmacopoeia*, edição vigente. Conforme a monografia USP, são verificadas e controladas as impurezas A, B, C, D, E, F, G, e H no insumo biológico.

### 4.3 Relatório de equivalência técnica

O produto acarbose está registrado no Brasil desde 2003 e foi lançado nos EUA em setembro de 1995, portanto é um medicamento que possui mais de dez anos de experiência de mercado nacional e mais de vinte anos de uso em diversas partes do mundo. Isso proporciona uma vasta fonte de dados de eficácia e segurança na literatura possibilitando uma via de

aprovação simplificada para o registro através da comparabilidade do produto teste com um produto comparador que já esteja estabelecido no mercado por mais tempo e tenha dados de eficácia e segurança.

Para tanto, é necessário que ambos os produtos testes e comprador sejam comprovadamente equivalentes, isto é, possuam o mesmo fármaco, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, na mesma forma farmacêutica e via de administração e sejam idênticos em relação à potência ou concentração.

Assim, ambos os produtos são submetidos a um estudo de equivalência farmacêutica conforme a RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010, que dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, por métodos descritos na Farmacopeia Brasileira ou em compêndios internacionais descritos na RDC nº 37, de 06 de julho de 2009.

Os ensaios de identificação, teor, dissolução e impurezas dos estudos de equivalência deverão ser realizados segundo as metodologias e especificações da última edição da Farmacopeia Americana USP “*acarbose tablets*”.

É indispensável a realização da adequabilidade das metodologias analíticas compendiais previamente a sua aplicação através da sua validação parcial, conforme estabelece a RDC nº 166, de 24 de julho de 2017.

Serão efetuados os seguintes ensaios nos estudos de equivalência farmacêutica:

**Aspecto:** Descrever as características macroscópicas do produto. O teste é apenas informativo.

**Peso médio:** O ensaio consiste em pesar individualmente, 20 comprimidos e determinar o peso médio. Pode-se tolerar, no máximo, duas unidades fora dos limites especificados na Tabela 1, em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas:

Peso médio	Limites de variação
80 mg ou menos	± 10,0%
mais que 80 mg e menos que 250 mg	± 7,5%
250 mg ou mais	± 5,0%

**Dureza:** O teste consiste em submeter o comprimido à aplicação de uma força diametralmente necessária para esmagá-lo através de um aparelho. A força é medida em newtons (N). O teste é realizado com 10 comprimidos e o resultado do teste é informativo.

**Friabilidade:** Trata-se de um teste de resistência a abrasão. Os comprimidos são pesados com exatidão e em seguida são submetidos a ação abrasiva do aparelho e retirados após 100

rotações. A diferença entre o peso inicial e o final representa a friabilidade, medida em função da porcentagem de pó perdido.

**Teste de Desintegração:** Utilizar seis comprimidos no teste. Utilizar água mantida a  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$  como líquido de imersão. Ao final do teste, todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados.

**Identificação:** Realizar os testes A e B conforme a monografia USP "*acarbose tablets*" última edição da Farmacopeia Americana. Deverá ser apresentada a validação do parâmetro de seletividade.

**Teor:** O teste é realizado conforme metodologia analítica a monografia USP "*acarbose tablets*" última edição da Farmacopeia Americana. Os critérios de aceitação dos comprimidos de acarbose estão entre 90,0% e 110,0% da quantidade de acarbose rotulada ( $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{NO}_{18}$ ). Deverão ser apresentadas as validações dos parâmetros de precisão, exatidão e seletividade.

**Dissolução:** O teste é realizado conforme metodologia analítica a monografia USP "*acarbose tablets*" última edição da Farmacopeia Americana. Deverão ser validados previamente os parâmetros de precisão, exatidão e seletividade. Critério de aceitação: A quantidade rotulada de acarbose dissolvida em trinta minutos não deve ser menos de 80%.

**Impurezas:** Realizar a metodologia conforme a monografia USP "*acarbose tablets*" última edição da Farmacopeia Americana. São determinadas as impurezas A, B, C, D, impurezas inespecíficas e impurezas totais. Os critérios de aceitação são apresentados em tabela na monografia. Deverá ser apresentada a validação do parâmetro de seletividade.

**Uniformidade das doses unitárias:** Proceder conforme Farmacopeia Brasileira.

#### 4.4 Perfil de dissolução comparativo

Para avaliar a comparabilidade entre o produto teste e o produto comparador serão realizados Perfis de dissolução comparativos dos produtos.

Poderá ser utilizada metodologia de quantificação de dissolução descrita em compêndios oficiais reconhecidos pela ANVISA, tais como em "*acarbose tablets*" da *United States Pharmacopoeia*, porém deverá ser realizada a previamente a validação da metodologia analítica para os produtos.

Os produtos serão submetidos simultaneamente a teste de dissolução comparativa de 12 comprimidos de cada um nos seguintes meios e condições:

Aparato:	USP Aparato 2 (pá)
Meio:	0,1 HCl; tampão pH 4,5; e tampão pH 6,8
Volume:	900 mL
Velocidade de rotação:	50 rpm

Tempos de amostra: 5, 10, 15, 20, 30, 45 minutos

Deve ser realizado um teste f2 usando perfis médios para garantir a liberação comparável do produto teste (T) e do produto comparador (C) em uma variedade de condições de pH.

O teste f2 comparando T vs. C em cada meio deve ser maior ou igual a 50. Observe que o teste f2 não é necessário quando T e C dissolvem 85% ou mais em 15 minutos ou menos usando os três meios.

F2 = FATOR DE SEMELHANÇA

$$F_2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n n (C_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

A metodologia de dissolução adotada para a avaliação dos perfis de dissolução comparativos entre os produtos teste e produto comparador deve ser discriminativo.

As especificações de dissolução *in vitro* são estabelecidas para garantir consistência de qualidade lote a lote de produtos em formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata. Para o produto teste, as especificações de dissolução são geralmente as mesmas do produto comparativo. Estas especificações são confirmadas testando-se o desempenho de dissolução do biolote.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A finalidade deste guia é de auxiliar as empresas na elaboração da documentação de registro, entretanto o mesmo não deve ser adotado como regulamento, bem como o seu cumprimento não é de caráter compulsório pelo setor regulado. Cada empresa deverá avaliar o conteúdo do guia e verificar sua aplicabilidade. A Vigilância Sanitária tampouco deverá exigir o cumprimento do conteúdo do guia por parte das empresas.

Este guia adota as recomendações técnicas que mais se adequam as características biofarmacêuticas do produto biológico acarbose, indicando os testes mais robustos, menos onerosos e mais ágeis, a fim de evitar estudos que sofram interferência de mecanismos de controle homeostático da glicose, que demandem tempo e recursos financeiros desnecessários ao setor regulado. Considera-se que o fármaco em questão é uma droga já bem estabelecida no mercado farmacêutica, de eficácia, mecanismos de ação, farmacocinética e efeitos adversos referenciados o que corroboram para optar por uma via de registro por comparabilidade.

A possibilidade de oferecer uma via de registro de acarbose por comparabilidade vai ao encontro de algumas agências reguladoras internacionais, que já possibilitam a via de registro de acarbose em comparação a um produto já registrado. Além desse aspecto, a via por comparabilidade torna o processo de registro menos oneroso para o setor regulado, reduzindo o custo do produto e atraindo novos registros de acarbose na ANVISA. A substituição de testes *in vivo* por teste *in vitro* também reduz substancialmente o custo do setor regulado e conseqüentemente o preço do produto para o consumidor final. Os estudos *in vitro* são mais rapidamente desenvolvidos e executados do que os estudos *in vivo*.

## 6. GLOSSÁRIO

**biodisponibilidade:** indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo proveniente de uma forma farmacêutica, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina, medida com base no pico de exposição e na magnitude de exposição ou exposição parcial;

**biodisponibilidade relativa:** comparação da biodisponibilidade de dois produtos sob um mesmo desenho experimental.

**bioisenção** isenção ou substituição dos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência por testes in vitro relacionados à solubilidade e à permeabilidade do IFA e à sua dissolução a partir da forma farmacêutica sólida oral de liberação imediata, em condições previamente estabelecidas, de acordo com o SCB (Sistema de Classificação Biofarmacêutica).

**biolote - lote utilizado para comprovação de equivalência farmacêutica/ técnica e bioequivalência e no caso de produtos bioisentos para a provas dos ensaios de perfil de dissolução.**

**experiência de mercado:** dados ou informações pós-comercialização sobre o produto proposto ou princípio ativo em relação ao seu uso e efeitos terapêuticos. Isso pode incluir, mas não é limitado a informações relativas ao produto de referência nacional relevante, evidência da extensão da exposição da população, informações sobre o perfil de segurança do produto.

**Equivalência Farmacêutica** corresponde à comprovação de que dois medicamentos são equivalentes em relação aos resultados dos testes in vitro.

**Equivalentes Farmacêuticos** são medicamentos que contêm o mesmo fármaco, isso é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, mesma forma farmacêutica e via de administração e são idênticos em relação à potência ou concentração.

**Produto Comparador:** medicamento acarbose comprimido já registrado, aprovado como padrão de comparabilidade pela Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos que será submetido ao Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo e aos Estudos de Equivalência Farmacêutica/técnica com o qual o Medicamento Teste será comparado para aprovação do registro de medicamento, conforme legislação específica;

**Produto Teste:** medicamento acarbose comprimidos sujeito ao processo de registro de medicamentos, submetido aos Estudos de Equivalência Farmacêutica/técnica e de Perfil de Dissolução Comparativo, com objetivo de estabelecer que o mesmo é representativo do produto comparador já registrado e comercializado em território nacional.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010, publicada no DOU de 12/08/2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo.

ANVISA Resolução RDC nº 37, de 03 de agosto de 2011, publicada no DOU em 05 de agosto de 2011. Dispõe sobre Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa /bioequivalência e dá outras providências.

ANVISA Resolução RDC nº 37, de 06 de julho de 2009, publicada no DOU em 08 de julho de 2009. Trata da admissibilidade das Farmacopeias estrangeiras.

ANVISA Resolução RDC nº 37, de 03 de agosto de 2011 - Lista 3, atualizada em 13/06/2012.

Disponível em:

<[http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/3275187/Lista+3\\_13\\_06\\_2012.pdf/6b06d2b7-1056-41c1-9a56-56a52284747e](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/3275187/Lista+3_13_06_2012.pdf/6b06d2b7-1056-41c1-9a56-56a52284747e) > acesso em: 09/07/2019

ANVISA Resolução RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010, publicada em 17 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências.

ANVISA Resolução RDC nº 166, de 24 de julho de 2017, publicada em 25 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências.

ZHU, Q. et al. **Comparison of the Hypoglycemic Effect of Acarbose Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Consuming an Eastern or Western Diet: A Systematic Meta-analysis.** Clinical Therapeutics. Chengdu, v. 5, n. 6, 2013

ZHANG, M. et al. **Acarbose Bioequivalence: Exploration of New Pharmacodynamic Parameters.** The AAPS Journal. vol. 14, n.2, p.345 – 351, 15 mai. 2012

**ANVISA Recomendações para realização de ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata (FFSOLI)**

ONO, A. et al. **Investigation of biopharmaceutical and physicochemical drug properties suitable for orally disintegrating tablets.** ADMET and DMPK. Vol 7, nº 3, p. 335 – 360, 2019

## REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION **Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes — 2019**. Diabetes Care 2019. v. 42 (Supplement 1): S13-S28, 01 Jan. 2019. disponível em [http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement\\_1/S13](http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S13) > acesso em: 23 abr. 2019.a

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION **Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment — 2019**. Diabetes Care 2019. v. 42 (Supplement 1): S90-S102, 01 Jan. 2019. disponível em [http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement\\_1/S13](http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S13) > acesso em: 23 abr. 2019.b

ANVISA **Bulário Eletrônico**. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp)

ANVISA **Guias**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/saiba-mais-guias> acesso em: 14 nov 2018

ANVISA **Consulta Pública 633 de 27 de março de 2019** Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3430631/CP+633-2019.pdf/c61cfbb5-5c2a-4bbd-8e22-97d1c9d06763> acesso em: 02 dez 2019

ANVISA **Listas de preços de medicamentos**. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. 01 jul 2019 disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE\\_2019-07-01.pdf/d3cffaba-8cc5-49b2-a3c4-b0230686a975](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2019-07-01.pdf/d3cffaba-8cc5-49b2-a3c4-b0230686a975) acesso em: 09 jul. 2019

ANVISA **Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010**, publicada no DOU de 12/08/2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo.

ANVISA **Resolução RDC nº 37, de 03 de agosto de 2011**, publicada no DOU em 05 de agosto de 2011. Dispõe sobre Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa /bioequivalência e dá outras providências.

ANVISA **Resolução RDC nº 37, de 03 de agosto de 2011 - Lista 3**, atualizada em 13/06/2012. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/3275187/Lista+3\\_13\\_06\\_2012.pdf/6b06d2b7-1056-41c1-9a56-56a52284747e](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/3275187/Lista+3_13_06_2012.pdf/6b06d2b7-1056-41c1-9a56-56a52284747e) > acesso em: 09/07/2019

ANVISA **Resolução RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010**, publicada em 17 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências.

ANVISA **Resolução RE nº1.170, de 19 de abril de 2006**, publicada em 24 de abril de 2006. Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos.

ANVISA **Resolução RDC nº 50, de 20 de setembro de 2011**, alterada pela RDC nº 25, de 14 de maio de 2013, publicada no DOU de 15/05/2013. Dispõe sobre os procedimentos e condições de realização de estudos de estabilidade para o registro ou alterações pós-registro de produtos biológicos e dá outras providências.

ANVISA **Resolução RDC nº 166, de 24 de julho de 2017**, publicada no DOU 25/07/2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências validação de métodos analíticos

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT. Erich Rauenbusch, **Highly pure acarbose. US Patente 4.904.769**, 27 fev 1990

BIOGAL GYOGYSZEREGYAR RT; TEVA PHARMACEUTICALS USA, INC. Vilmos Keri; Lajos Deak; Csaba Szabo. **Method for purification of acarbose. Patente WO 02/012256A1**, 14 fev 2002

BRASIL **Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976**, publicada em 24 de setembro 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos e dá outras providências.

CAMPBELL, L. K. et al. **Acarbose: Its Role in the Treatment of Diabetes Mellitus**. *Annals of Pharmacotherapy*, vol 30 nº 11, p. 1255–1262, nov. 1996

CHEN, J-M et al **Acarbose Treatment and the Risk of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetic Patients: A Nationwide Seven-Year Follow-Up Study**. *Journal of Diabetes Research*. 04 jul. 2014

CHO, N.H.; SHAW, J.E. *et al.* **IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045**. *Diabetes Research and Clinical Practice* v. 138, p. 271–281, fev. 2018

CHOI, B.T.; SHIN, C. S.; **Reduced Formation of Byproduct Component C in Acarbose Fermentation by *Actinoplanes sp.* CKD485-16**. *Biotechnol. Prog.* 19,1677–1682, 05 set 2008

DANAIEI, G. *et al.* **Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment**. *The Lancet*. v. 368, p.1651–1659, 11 nov. 2006.

**DAONIL: comprimidos**. Responsável técnico: Silvia Regina Brollo, CRF-SP 9.815, São Paulo, SP: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. Bula de remédio. Aprovada em 05 mai 2017

FARMACOPEIA BRASILEIRA, vol. I, 6ª edição, p. 807, 2019

FDA **Guidance on Acarbose tablets. 2009**; Disponível em: <<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm170242.pdf>> acesso em:14/11/2018

FDA **Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations** Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> acesso em:10/11/2018.

FDA **Referencing approved drug products in ANDA submissions**. Guidance for Industry jan. 2017

FIGUEIREDO, A; SANTOS, J. et al. **Acidose Láctica Associada a Metformina: Um Estudo Retrospectivo**. *Revista Portuguesa de Diabetes*. volume 9, n. 3, p. 112-115, 2014

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Points to Consider in the Characterization of Cell Lines Used to Produce Biologicals.** 12 jul 1993

FORD, E.S.; ZHAO, G.; LI, C. **Pre-Diabetes and the Risk for Cardiovascular Disease.** Journal of the American College of Cardiology. V. 55, n.13, mar. 2010

**GLUCOBAY: comprimidos.** Responsável técnico: Dra. Dirce Eiko Mimura, CRF-SP nº 16.532, Socorro, SP: Bayer S.A. Bula de remédio.

**GLIFAGE: comprimidos revestidos.** Farmacêutico Responsável: Alexandre Canellas de Souza, CRF-RJ nº 23.277, Rio de Janeiro, RJ: MERCK S.A. Bula de remédio. Aprovada em 15 jan 2018

Haidar S.H., Davit B., Chen M.L. *et al.* **Bioequivalence approaches for highly variable drugs and drug products.** Pharmaceutical Research, V.25, n.1, p.237–241, jan 2008

HANEFELD, Markolf; **Cardiovascular benefits and safety profile of acarbose therapy in prediabetes and established type 2 diabetes.** Cardiovascular Diabetology, 6:20, 2007. Disponível em: <<https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2840-6-20>> acesso em:14 nov 2018.

HOLMANN, R.R.; CULL, C.A. *et al.* A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). Diabetes Care. volume 22 (6), p.960-964, jun 1999

HOLMAN, R. R. *et al.* **Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** The Lancet Diabetes & Endocrinology. V.5, n.11 p.877-886, 13 set. 2017

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. Q5D Derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products. 16 jul 1997

JIANG, X; YANG, Y; STIER, E. **Bioequivalence for Drug Products Acting Locally Within Gastrointestinal Tract.** In: YU, L.; LI, B.(eds) FDA Bioequivalence Standards. AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series, volume 13, p. 297-334, Springer, New York, NY

KLEIN, S. **The Use of Biorelevant Dissolution Media to Forecast the In Vivo Performance of a Drug.** The AAPS Journal. vol. 12, n.3, p. 397–406,11 mai 2010.

LAUBE, Heiner; **Acarbose: An Update of Its Therapeutic Use in Diabetes Treatment.** Clin Drug Invest 2002; 22 (3): 141-156

LEE, S.; CHUNG J.Y.; HONG, K.S. *et al.* **Pharmacodynamic comparison of two formulations of Acarbose 100-mg tablets.** Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. volume 37, p. 553–557, 2012.

LEVITZKY, Y.S. *et al.* **Impact of Impaired Fasting Glucose on Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study.** Journal of the American College of Cardiology v. 51, n. 3, 22 jan. 2008

LI, S. **Pharmacodynamic bioequivalence testing.** Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. volume 37, n.5, p. 497–498, 20 mar 2012.

MARTIN, A.E.; MONTGOMERY, Patricia A.; **Acarbose: an alpha-glucosidase inhibitor,** American Journal of Health-System Pharmacy, Volume 53, p. 2277–2290, 1 out 1996. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ajhp/article/53/19/2277/5093872>>. acesso em:14/11/2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, **Lista de medicamentos disponibilizados pelo “Aqui tem farmácia popular”** Programa Farmácia Popular do Brasil. 06 mar 2018. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/maio/17/Lista-de-Medicamentos.pdf> acesso em:14/10/2019.

MONTAZERI, A.S.; MOHAMMADI, A. et al. **Development and Validation of a Stability-Indicating HPLC Method for the Determination of Acarbose in Pharmaceutical Dosage Forms.** Journal of Analytical Chemistry, vol 73, issue 9, p. 910–916,05 set 2018

NOLAN, C. J., DAMM, P., & PRENTKI, M. **Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management.** The Lancet. v. 378(9786), p. 169–181, 9 jul 2011

NOVAK, P.; CINDRIC, M. et al. Identification of impurities in acarbose by using an integrated liquid chromatography-nuclear magnetic resonance and liquid chromatography-mass spectrometry approach. Separation Science. Croácia. vol. 28, Issue13. p. 1442-1447, 15 ago 200.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE **Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms.** WHO Technical Report Series, No. 937, Annex 8, 2006.

PAPATHEODOROU, K. et al **Complications of Diabetes.** Journal of Diabetes Research v.2015

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, jun. 2008

ROSAK, Christoph; MERTES, Gabriele. **Critical evaluation of the role of acarbose in the treatment of diabetes: patient considerations.** Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy. 5: 357–367, 2012.

S. Li PhD. **Commentary: Pharmacodynamic bioequivalence testing.** Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, volume 37, p. 497–498, 2012

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES Posicionamento Oficial SBD nº 01/2019 **Conduta terapêutica no Diabetes Tipo 2 – algoritmo SBD 2019**

YA-JUN, W.; YU-Guo, Z. et al. **Analysis and Determination of Anti-diabetes Drug Acarbose and its Structural Analogs Current Pharmaceutical Analysis.** China vol. 7, n. 1, Fev. 2011, p. 12-20(9)

WORLD HEALTH ORGANIZATION **Classification of Diabetes Melitus 2019** disponível em <<https://www.who.int/health-topics/diabetes>> acesso em 24 nov. 2019

WORLD HEALTH ORGANIZATION **Global Report on Diabetes**. 06 abr. 2016, disponível em <<https://www.who.int/diabetes/publications/grd-2016/en/>> acesso em: 11 abr. 2019.

SPRUIJT-METZ, D.; O'REILLY, G.A. et al. **Behavioral Contributions to the Pathogenesis of Type 2 Diabetes**. In: Pathogenesis of Type 2 Diabetes and Insulin Resistance. Current Diabetes Reports. 2014

UNITED STATES CODE, Title 21 – Food and drugs. Chapter 9 - Federal Food, Drug, and cosmetic act. Subchapter V, Part A - Drugs and Devices. Sec. 355 - New drugs. disponível em <<https://www.govinfo.gov/content/pkg/USCODE-2010-title21/html/USCODE-2010-title21-chap9-subchapV-partA-sec355.htm>> acesso em: 05 jun. 2019

WHITING, D.R. *et al.* **IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030**. Diabetes Research and Clinical Practice v. 94, p. 311-321, 12 nov. 2011

YU, L.X.; LI, B.V. **Bioequivalence for Drug Products Acting Locally Within Gastrointestinal Tract** *In*: FDA Bioequivalence Standards. MD, USA ed. Silver Spring, 2014. cap 12, p. 297 – 334

ZHANG, M.; YANG, J. et al. **Acarbose Bioequivalence: Exploration of New Pharmacodynamic Parameters**. Journal of The AAPS Journal, 2012, volume 14, Issue 2, p. 345–351