



NOTA TÉCNICA 02/2017

**Registro de medicamentos novos, genéricos e similares
contendo solvatos e cocrystalis como insumo farmacêutico
ativo.**

**GRMED – Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de
Medicamentos Sintéticos
GGMED – Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos
Diretoria de Autorização e Registro Sanitários- DIARE
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA**

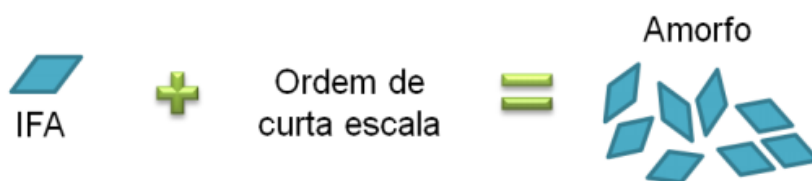
NOTA TÉCNICA Nº 2/2017

Registro de medicamentos novos, genéricos e similares contendo solvatos e cocrystalos como insumo farmacêutico ativo.

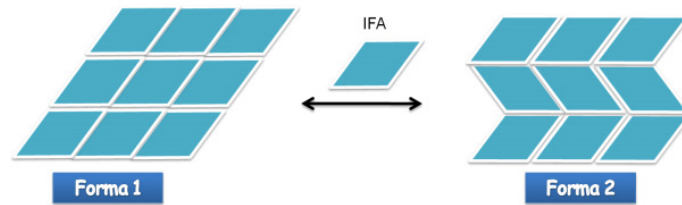
I – Introdução

1. Para fins de introdução, temos os seguintes conceitos dentro do campo farmacêutico:

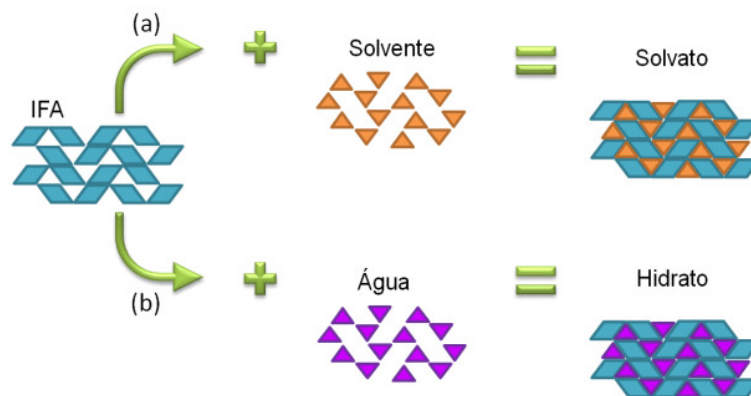
- a. **Amorfos:** consistem em arranjos desordenados de moléculas do insumo farmacêutico ativo (IFA) que não possuem uma estrutura de cristal distinguível.



- b. **Polimorfos:** IFAs com mesma fórmula química, mas com diferentes estruturas cristalinas. Na indústria farmacêutica, o termo “polimorfismo” é utilizado do modo mais amplo possível, englobando tanto as formas cristalinas ordenadas (arranjos organizados das moléculas) quanto às formas amorfas (arranjos desordenados). Dentre as propriedades físico-químicas mais afetadas pelo polimorfismo, merece destaque a solubilidade, que é um fator determinante para a dissolução e absorção do fármaco, apresentando um importante papel na biodisponibilidade. É possível que um sólido farmacêutico, com boa solubilidade em determinada forma polimórfica, apresente uma nova forma polimórfica, com solubilidade reduzida ou até mesmo ausente, resultando em perda de atividade biológica, ou com solubilidade aumentada, resultando em toxicidade no organismo.



- c. **Solvatos:** IFAs com moléculas de solventes agregadas à sua rede cristalina. O solvente é capaz de associar-se com o sólido cristalino de diversas maneiras podendo ligar-se à superfície ou à rede do sólido por meio de interações intermoleculares (ligações de hidrogênio, *van der Waals*, dipolo-dipolo); ele pode ser fisicamente aprisionado pelo cristal em crescimento ou pode ser absorvido por regiões desordenadas do cristal. Dentre elas, destaca-se a associação na qual o solvente é capaz de empacotar-se e cristalizar-se juntamente com um IFA como parte da estrutura cristalina, constituindo um solvato. Quando o solvente incorporado à rede cristalina do IFA é a água, ocorre a formação dos chamados **Hidratos**.



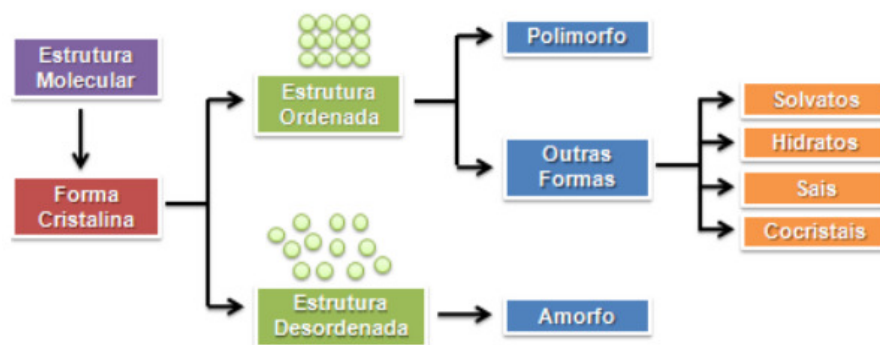
- d. **Sais:** IFAs cristalizados com ácidos ou bases, em que ocorre uma transferência de cargas entre o IFA e o ácido ou base incorporado à unidade constituinte do cristal. É essa transferência de cargas que caracteriza a formação de um sal.



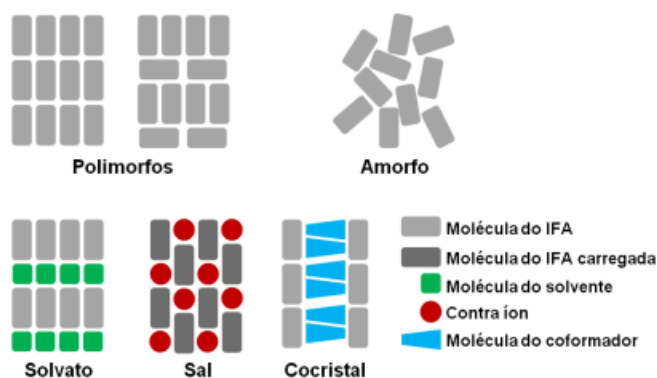
- e. **Cocristais:** IFAs cristalizados com outras substâncias sólidas e neutras em condições ambientais, inclusive cristalizados com outros IFAs.



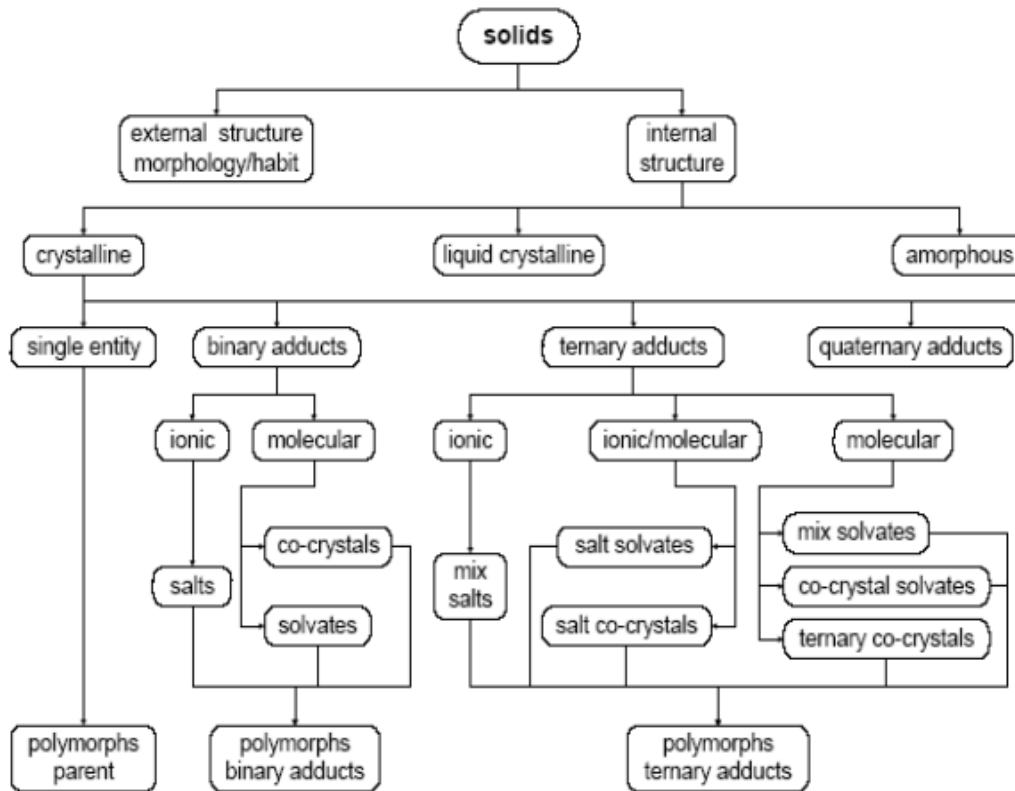
2. O FDA define cocristais como materiais cristalinos compostos de duas ou mais moléculas diferentes, tipicamente fármacos e formadores de cocrystal ("coformadores"), na mesma estrutura cristalina. Cocristais são facilmente distinguidos dos sais porque, ao contrário de sais, os seus componentes estão em um estado neutro e não interagem ionicamente. Além disso, os cocristais diferem de polimorfos, pois estes incluem apenas as formas cristalinas de um único componente que têm diferentes arranjos ou conformações das moléculas na rede cristalina, de formas amorfas. Em vez disso, os cocristais são mais semelhantes aos solvatos, em que ambos contêm mais do que um componente na rede. Do ponto de vista físico-químico, cocristais podem ser vistos como um caso especial de solvatos e hidratos, em que o segundo componente, o coformador, não é volátil. Portanto, os cocristais são classificados como um caso especial de solvatos, em que o segundo componente não é volátil (FDA, 2016).
3. Encontra-se também na literatura o uso do termo pseudopolimorfismo para cobrir a variedade de sólidos, como solvatos, cocristais, sais e amorfos (Prado, 2015).
4. De forma simplificada, temos o seguinte:



Ou ainda:



5. Em relação ao tema, o EMA apresenta o seguinte esquema, em que é possível observar a diversidade e a diferença de complexidade das estruturas sólidas:



6. Cocristsais farmacêuticos têm aberto oportunidades para engenharia de formas no estado sólido para além das formas de estado sólido convencionais de um ingrediente farmacêutico ativo (IFA), tais como sais e polimorfos. Os cocristsais podem ser adaptados para aumentar a biodisponibilidade e a estabilidade do medicamento e para melhorar a capacidade de processamento de IFAs durante a produção do medicamento. Outra vantagem de cocristsais é que eles geram um conjunto diversificado de formas de estado sólido para IFAs que não possuem grupos funcionais ionizáveis, que é um pré-requisito para a formação de sal.
7. O FDA determina que para medicamentos novos e genéricos contendo ou alegando conter a forma de cocrystal, os requerentes devem apresentar dados apropriados que sustentem o seguinte:
- a. Se tanto o fármaco quanto o “coformador” têm grupos funcionais ionizáveis, comprovação de que o fármaco componente e o coformador existem nos seus estados neutros no cocrystal e não interagem ionicamente. Deve-se considerar o seguinte para orientar a decisão:
 - De um modo geral, se o IFA e o seu coformador tem uma ΔpK_a (pK_a (base) - pK_a (ácido)) > 1, haverá transferência de prótons substancial resultando em ionização e formação potencial de um sal em oposição a um cocrystal. Por outro lado, se o IFA e o seu coformador tem uma ΔpK_a (pK_a (base) - pK_a (ácido)) < 1, não haverá transferência de prótons substancial. Se este critério for atendido, a entidade IFA-“coformador” deve ser classificada como um cocrystal.

- Se, no entanto, a classificação farmacêutica do sólido como um sal ou cocrystal não se baseia nesses valores de pKa relativo, deve-se usar ferramentas espectroscópicas e outras abordagens ortogonais para fornecer provas em contrário.
 - b. Garantia de que a dissociação substancial do IFA a partir da sua forma de cocrystal ocorre antes de atingir o local de atividade farmacológica. Dados de que a interação do IFA com o seu coformador é de magnitude semelhante à interação do IFA com solventes em solvatos e uma avaliação *in vitro* com base na dissolução e/ou solubilidade são geralmente consideradas suficientes para demonstrar que o IFA dissocia-se do seu coformador antes de atingir o local de atividade farmacológica.
- 8. Para o FDA, um cocrystal com um coformador farmacologicamente aceitável que satisfaça as condições anteriores pode ser considerado um cocrystal farmacêutico e tem uma classificação regulatória semelhante à de um polimorfo do IFA. Especificamente, ele não é considerado um novo IFA. Do ponto de vista regulatório, os medicamentos que se destinam a conter um novo cocrystal são considerados análogos a um novo polimorfo do IFA. Um cocrystal que é composto de dois ou mais IFAs (com ou sem coformador inativos adicionais) vai ser tratado como um produto de combinação de dose fixa e não como um novo IFA.
- 9. Dessa forma, os termos polimorfos, solvato e sólido amorfo possuem significados distintos, entretanto, os guias da Food and Drug Administration (FDA) e do International Conference on Harmonisation (ICH) direcionados ao tema consideram de modo geral, o termo polimorfismo como “a ocorrência de diferentes formas cristalinas de um mesmo fármaco” e abrangem, dentro do termo polimorfo, os solvatos/hidratos (FDA, 2007; EMEA, 2006).
- 10. O emprego de solvatos farmacêuticos no desenvolvimento de medicamentos já é abordado com enfoque regulatório, como exposto neste trecho traduzido abaixo, extraído do documento publicado pela Agência Reguladora Europeia (EMA-21 MAY 2015 EMA/CHMP/CVMP/QWP/284008/2015): “Cocrystalis, hidratos e solvatos são mantidos juntos por interações fracas, que são na maioria dos casos quebradas após a dissolução. Isto é o mesmo que ocorre com os sais. Assim, no que diz respeito à administração oral, a dissolução de diferentes formas de um fármaco no estômago ou no canal intestinal conduzirá a liberação da mesma substância, independentemente da forma administrada. A validade da presente suposição é verificada pela demonstração da bioequivalência. Portanto cocrystalis, hidratos e solvatos podem ser considerados elegíveis para aplicações em medicamentos genéricos, da mesma forma como os sais são (artigo 10 (2)(b) da Diretiva 2001/83/CE e artigo 13 (2)(b) da Diretiva 2001/82/CE) a menos que difira com respeito a segurança e/ou eficácia”.
- 11. No âmbito nacional, temos os seguintes entendimentos e definições:

- a. O artigo XVI da RDC nº 60 de 10 de outubro de 2014 define que “Equivalentes farmacêuticos são medicamentos que possuem mesma forma farmacêutica, mesma via de administração e mesma quantidade da mesma substância ativa, isto é, mesmo sal ou éster da molécula terapêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos, desde que bem estabelecidos para a função destinada ...”.
- b. O item 4.1.1 do documento intitulado “perguntas e respostas para o registro de medicamentos genéricos, novos e similares”, publicado no dia 12 de agosto de 2016 pela Anvisa destacado abaixo, abordam a questão do emprego de diferentes formas polimórficas para o registro de medicamentos genéricos:
- “Item 4.1.1 é possível registrar um medicamento genérico/similar com diferente grau de hidratação ou forma polimórfica do medicamento de referência?
Sim. É possível registrar um medicamento genérico/similar com diferente forma polimórfica do medicamento de referência, no que se refere às formas cristalinas, amorfas e hidratos. Diferentes formas polimórficas tem diferente estrutura interna no estado sólido, mas a mesma estrutura química, sendo, portanto, o mesmo sal ou éster. Portanto a utilização de diferente forma polimórfica no medicamento genérico/similar é possível, desde que devidamente comprovado que o medicamento é estável e equivalente terapêutico ao medicamento de referência, com estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência. No caso de água de hidratação, devem ser realizados os cálculos para que o produto acabado tenha exatamente a concentração do princípio ativo que o medicamento de referência”.*
- c. A lei 9.787/99 define **medicamento genérico** como “medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI”.
- d. Ainda conforme a lei 9.787/99, **medicamento similar** é aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária.

- e. Já o artigo XXVIII da RDC 60/2014 classifica como **medicamento novo** o medicamento com IFA não registrado no país, seus novos sais, isômeros ou mistura de isômeros, ésteres, éteres, complexos ou demais derivados igualmente não registrados.

12. Ainda no contexto de cocristais, como já mencionado anteriormente, é possível a formação de cocristais contendo mais de uma substância ativa. Conforme EMA e FDA, um medicamento contendo essa forma de estado sólido deve ser tratado como uma associação em dose fixa, e não como um novo insumo farmacêutico ativo. As moléculas que formam os cocristais são unidas por interações fracas, que são quebradas após a dissolução, liberando as porções ativas.

II – Motivação

13. A Agência foi questionada quanto à possibilidade de utilização de solvatos de fármacos para registro de um medicamento como genérico. Considerando que, atualmente, no âmbito regulatório nacional não há uma legislação ou guia que disserte a respeito da possibilidade de uso de solvatos e cocristais no registro de medicamentos genéricos e sabendo que todos eles ganharam atenção considerável como forma alternativa de desenvolvimento de medicamentos, a GRMED reconhece a necessidade desta Agência se posicionar a respeito do tema.

III – Discussão e posicionamento das áreas da GG MED

14. Em reuniões realizadas nos dias 01/12/2016 e 19/12/2016 com a participação dos gestores da GRMED, GEPRE, COIFA, GESEF, CETER, CBREM e GG MED o tema foi exposto pela GRMED e discutido pelas áreas, em que foi elaborado o seguinte consenso:

A) Registro de medicamento genérico ou similar cujo IFA consiste em um solvato ou cocrystal:

15. Entendemos que o registro de um medicamento genérico contendo como insumo farmacêutico um solvato ou um cocrystal é aceitável e não configura uma infração da lei nº 9.787/99, no que diz respeito à definição de medicamentos genéricos. Neste caso, mesmo utilizando insumos farmacêuticos com diferentes formas cristalinas, o princípio ativo é o mesmo tanto no medicamento genérico, como no medicamento referência.
16. Dessa forma, medicamentos contendo apenas um IFA na forma de solvatos e cocristais poderão ser como aceitos como medicamentos genéricos e similares, assim como hoje já são aceitos os hidratos que quimicamente se enquadram em um outro caso de cocrystalização.

17. Para estes casos, além da documentação de registro exigida pela RDC nº 60/2014 – que já requer a comprovação da bioequivalência ao medicamento de referência, a segurança e a qualidade do coformador deverão ser comprovadas.
 - a. No caso de solvatos, deve-se comprovar que o limite de solvente no medicamento está de acordo com limites propostos pelo ICH.
 - b. No caso de cocristais, deve-se comprovar que o coformador não possui nenhuma atividade biológica relevante e não causa impacto na bioequivalência.
18. O cocristal será tratado como um insumo farmacêutico ativo (IFA). A documentação técnica referente ao cocristal deverá ser encaminhada nas seções referentes ao IFA.
19. A documentação relativa ao IFA deverá conter a rota de síntese completa, perfil de impurezas e controles realizados para a síntese das moléculas ativas individualmente e para a formação do cocristal.
20. O cocristal deve ser caracterizado quimicamente, uma vez que é a matéria-prima que utilizada na produção do medicamento.
21. Deverá ser colocada a equivalência da base livre na bula e na rotulagem do medicamento.

B) Registro de medicamento contendo duas substâncias ativas na forma de um único cocristal:

22. Um medicamento contendo duas substâncias ativas na forma de um único cocristal será tratado como **associação em dose fixa**.
23. Dessa forma, se ambas as moléculas ativas já possuem registro, o medicamento deverá ser enquadrado como nova associação e não como um medicamento novo.
24. Além dos requisitos já mencionados no item A (monofármaco), a estequiometria do cocristal deve ser definida e controlada através dos testes de controle de qualidade. Uma justificativa detalhada da razão das doses das moléculas ativas individuais deve ser apresentada.
25. Além disso, deve ser discutida a influência da cocristalização na biodisponibilidade das substâncias ativas individuais.
26. Nas bulas e rotulagens do medicamento devem estar descritas as DCBs e as concentrações das porções ativas individuais.

27. Ressaltamos que o posicionamento da área técnica se refere apenas para casos de cocristais e solvatos e está em linha com as agências internacionais FDA e EMA.

Patrícia Ferrari Andreotti

Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos
GGMED/ANVISA

REFERÊNCIAS:

De Paula, Karina. **Caracterização de estado sólido de fármaco: Cloridrato de Mebendazol Monohidratado e Estradiol 17 β Valerato**. 2012. 121 p. Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada Biomolecular) – Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, SP.

Martins, Inês Catarina Batista. **Desenvolvimento de fármacos: melhoria do desempenho de princípios farmacologicamente ativos por síntese supramolecular**. 110 p. Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Bioorgânica (Universidade Nova de Lisboa). 2013.

Prado, L. D.;* Rocha, H. V. A. Estado Sólido na Indústria Farmacêutica: Uma Breve Revisão. *Revista Virtual de Química*, 2015, 7 (6), 2080-2112.

Gabriel Lima Barros de Araújo; Altivo Pitaluga Jr.; Selma Gutierrez Antônio; Carlos de Oliveira Paiva Santos; Jivaldo do Rosário Matos. **Polimorfismo na produção de medicamentos**. *Revista de ciências farmacêuticas básica e aplicada*, 2012, 33(1), página 27-36.

European Medicines Agency. **Reflection paper on the use of cocrystals of active substances in medicinal products**. EMA/CHMP/CVMP/QWP/284008/2015; may,2015.

Food and Drug Administration – FDA. **Guidance for Industry (Draft Guidance): Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals**. August, 2016.