**Modelo de declaração e identificação do estudo de bioisenção pelo SCB**

Declaramos que esse expediente, relativo ao processo 25351.XXXXXX/XXXX-XX, expediente XXXXXX/XX-X, contém os dados para solicitação de bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica conforme descrito abaixo:

|  |  |
| --- | --- |
| 1. Princípio ativo |  |
| 2. Forma farmacêutica e concentração do medicamento teste |  |
| 3. Medicamento comparador | |
| 3.1 Nome comercial |  |
| 3.2 Forma farmacêutica e concentração |  |
| 3.23 Fabricante |  |
| 3.4 Local de fabricação |  |
| 4. Código do estudo de solubilidade |  |
| 5. Código do estudo de permeabilidade |  |
| 6. Código(s) do(s) certificado(s) de equivalência farmacêutica |  |
| 7. Códigos dos perfis de dissolução comparativos para fins de bioisenção pelo SCB | |
| 7.1 pH 1,2 |  |
| 7.2 pH 4,5 |  |
| 7.3 pH 6,8 |  |
| 8. Responsável pelo estudo de solubilidade |  |
| 9. Responsável pelo estudo de permeabilidade |  |
| 10. Centro responsável pelo estudo de equivalência farmacêutica |  |
| 11. Centro responsável pelos perfis de dissolução comparativos para fins de bioisenção pelo SCB |  |

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Assinatura do Responsável Legal

**Modelo de relatório para solicitação de bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB)**

1. Relatório Final para solicitação de bioisenção baseada no SCB
   1. Resumo do medicamento

*(Indicar princípio ativo, concentração, forma farmacêutica, indicação terapêutica, medicamento comparador, se o medicamento é administrado com ingestão de água e as diferenças entre os medicamentos teste e comparador, quando estas existirem)*

* 1. Resultados do ensaio de solubilidade e estabilidade do IFA

*(Incluindo tabelas abaixo preenchidas)*

Resultados do ensaio de solubilidade do IFA

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Replicatas | Solubilidade pH 1,2 (mg/mL) | Solubilidade pH 4,5 (mg/mL) | Solubilidade pH 6,8 (mg/mL) |
| 01 |  |  |  |
| 02 |  |  |  |
| 03 |  |  |  |
| Média |  |  |  |
| CV (%) |  |  |  |

Resultados do ensaio de solubilidade do IFA – D/S\*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Condição pH 1,2 | Condição pH 4,5 | Condição pH 6,8 |
| D/S\* (mL) |  |  |  |

\*Volume necessário para dissolver dose máxima por administração descrita em bula definido pela razão entre a dose máxima e a solubilidade obtida no estudo para cada pH.

Resultados do ensaio de estabilidade do IFA

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Replicatas | Condição pH 1,2 | Condição pH 4,5 | Condição pH 6,8 |
| 01 |  |  |  |
| 02 |  |  |  |
| 03 |  |  |  |
| Média |  |  |  |
| CV (%) |  |  |  |
| Desvio |  |  |  |

* 1. Resultados do ensaio de permeabilidade
  2. Resultados de perfis de dissolução comparativo para fins de bioisenção pelo SCB
  3. Resumo da formulação
  4. Classificação do fármaco pelo SCB baseada nos dados apresentados
  5. Conclusão
  6. Referências bibliográficas

*(Se possível, encaminhar a cópia das referências)*

1. Relatório do ensaio de solubilidade
   1. Responsável pelo ensaio
   2. Código do estudo
   3. Informações sobre ingrediente farmacêutico ativo (IFA) usado no estudo
      1. Nome do fabricante
      2. Data de fabricação
      3. Data de validade
      4. Número de lote do fabricante
   4. Informações sobre medicamento de referência e dose do fármaco considerada para o estudo
   5. Método analítico utilizado

*(Incluir dados de equipamentos, reagentes e condições do ensaio)*

* 1. Registro inicial e final das condições de pH
  2. Resultados do ensaio de solubilidade

*(Incluir tabela com valores obtidos em todos os tempos de coleta para cada condição de pH)*

* 1. Resultados da avaliação da estabilidade do fármaco sob as condições de ensaio de solubilidade

*(Incluir tabela com valores obtidos em todos os tempos de coleta para cada condição de pH)*

* 1. Conclusão
  2. Anexos
     1. Protocolo do ensaio de solubilidade
     2. Nota fiscal de aquisição do IFA usado no ensaio de solubilidade
     3. Certificado de análise do IFA emitido pelo fabricante
     4. Certificado de análise do(s) padrão(ões) utilizados
     5. Relatório de validação do método usado no ensaio de solubilidade
     6. Referências bibliográficas

*(Se possível, encaminhar a cópia das referências)*

1. Relatório do ensaio de permeabilidade

*(Os itens deste tópico são relativos à apresentação de dados de permeabilidade por meio do ensaio com células Caco-2. No caso de dados de biodisponibilidade relativa ou balanço de massas para demonstração de alta permeabilidade do fármaco, deve-se apresentar Relatório contendo racional com todas as informações relevantes para conclusão sobre a permeabilidade, incluindo os relatórios de estudos farmacocinéticos realizados e cópia das referências bibliográficas)*

* 1. Introdução

*(Incluir dados prévios sobre absorção do fármaco e linearidade farmacocinética)*

* 1. Informações sobre ingrediente farmacêutico ativo (IFA) usado no estudo
     1. Nome do fabricante
     2. Data de fabricação
     3. Data de validade
     4. Número de lote do fabricante
  2. Instalações e histórico do laboratório para ensaio de permeabilidade
  3. Equipamentos e instrumentos

*(Listar os equipamentos e instrumentos usados no ensaio de permeabilidade incluindo o código de identificação de cada equipamento/instrumento)*

* 1. Reagentes e solventes usados no experimento

*(Incluir identificação química, nome do fabricante, número de lote e validade dos reagentes/solventes)*

* 1. Células Caco-2
     1. Aquisição e número de passagem
     2. Procedimentos de manutenção do banco celular de Caco-2
        1. Descrição do meio de cultura
        2. Componentes adicionados ao meio de cultura
        3. Avaliação de viabilidade das células
        4. Densidade celular inoculada
        5. Tempo de cultura das células
        6. Monitoramento da integridade da monocamada de células Caco-2
           1. Marcador de integridade usado
           2. Tabela com medidas de RET antes, durante e após experimento
           3. Gráfico RET *versus* tempo
  2. Validação do ensaio de permeabilidade
     1. Lista de fármacos marcadores selecionados

*(Incluir tabela abaixo preenchida)*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Fármaco marcadores | Média | Desvio Padrão | Coeficiente de variação |
| Alta  permeabilidade |  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
| Moderada permeabilidade |  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
| Baixa permeabilidade |  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
| Permeabilidade zero |  |  |  |  |

* + 1. Concentração dos fármacos marcadores no fluido doador
    2. Equação usada no cálculo de permeabilidade
    3. Descrição do método de quantificação
    4. Descrição do procedimento de validação
    5. Resultados da validação
       1. Tabela com valores de permeabilidade de cada fármaco marcador
       2. Gráfico de extensão da absorção em função da permeabilidade para cada fármaco marcador
  1. Avaliação de permeabilidade
     1. Demonstração de transporte passivo do fármaco
        1. Informações sobre potencial efluxo

*(Dados sobre transporte bidirecional para substrato conhecido)*

* + - 1. Especificações do ensaio

*(Incluir critérios de aceitação para substrato de transportadores de efluxo)*

* + - 1. Resultados
    1. Demonstração de estabilidade do fármaco teste no TGI
       1. Especificações do ensaio
       2. Resultados
  1. Ensaio de permeabilidade
     1. Monitoramento da integridade da monocamada de células Caco-2

*(Incluir tabela com medidas de RET antes, durante e após experimento e gráfico RET versus tempo)*

* + 1. Concentração do fármaco teste selecionada para o ensaio de permeabilidade
    2. Fármacos marcadores: justificativa da seleção, concentração e critérios de aceitação
    3. Resultados
       1. Tabela com valores de permeabilidade de cada fármaco teste e marcador
       2. Gráfico de extensão da absorção em função da permeabilidade para fármaco teste e padrões internos
  1. Discussão dos resultados obtidos
     1. Mecanismo de transporte passivo
     2. Estabilidade gastrointestinal
     3. Permeabilidade dos fármacos teste e marcadores
  2. Conclusão
  3. Anexos:
     1. Protocolo do ensaio de permeabilidade
     2. Relatório de validação do método usado na avaliação de permeabilidade
     3. Certificado das células Caco-2
     4. Certificado do IFA
     5. Certificado do padrão do fármaco teste
     6. Certificado dos padrões de referência dos fármacos marcadores
     7. Certificado dos padrões de referência dos substratos de transportadores de efluxo
     8. Referências bibliográficas

*(Se possível, encaminhar a cópia das referências)*

1. Relatório de perfis de dissolução comparativo para fins de bioisenção pelo SCB
   1. Responsável pelo ensaio
   2. Código do estudo e/ou certificados de perfis de dissolução
   3. Informações sobre os medicamentos em estudo
   4. Método analítico utilizado

*(Incluir dados de equipamentos, reagentes e condições dos ensaios)*

* 1. Registro inicial e final das condições de pH
  2. Resumo dos resultados para cada pH
  3. Conclusão
  4. Anexos
     1. Certificados de perfis de dissolução para cada condição experimental empregada e concentração pretendida
     2. Certificado de equivalência farmacêutica para cada concentração pretendida
     3. Nota fiscal de aquisição dos medicamentos em estudo, se aplicável
     4. Relatório de validação do método usado na avaliação de perfis de dissolução
     5. Referências bibliográficas

*(Se possível, encaminhar a cópia das referências)*