

Avanços da Indústria Farmacêutica e os Desafios Regulatórios da ANVISA frente as Inovações em Nanotecnologia e Formulações Lipossomais

Advances in the Pharmaceutical Industry and ANVISA's Regulatory Challenges in the Face of Innovations in Nanotechnology and Liposomal Formulations

Mônica Mühlbauer¹

Resumo: O avanço da nanotecnologia na indústria farmacêutica transformou a forma de desenvolver e entender medicamentos, impondo um desafio à aprovação da comercialização e dos sistemas de farmacovigilância. No Brasil, um dos exemplos clássicos que impôs uma revisão na regulamentação da farmacovigilância foi a tecnologia da encapsulação lipossomal pegaizada do fármaco doxorrubicina, uma formulação capaz de reduzir a cardiototoxicidade e melhorar a segurança no tratamento de diversos cânceres. Ao contrário do fármaco convencional, o encapsulamento de fármacos em formulações de liberação controlada lipossomal pegaizada administrado por via parenteral depende de diversos parâmetros, como tamanho das nanopartículas, composição lipídica e estabilidade do lipossoma, os quais determinam como o medicamento circula, se distribui e age no organismo. Pequenas mudanças nessas características podem alterar substancialmente os parâmetros farmacocinéticos e modificar a eficácia e segurança do medicamento. Quando esse nanomedicamento começou a ser utilizado, ficou claro que a regulamentação existente da ANVISA, disponível para produtos tradicionais, não era suficiente para avaliar tecnologias tão complexas. Nesse sentido, medicamentos genéricos e similares aparentemente semelhantes poderiam se comportar de maneira totalmente diferente no organismo humano. Isso motivou uma revisão das normas, levando a agência a incorporar exigências específicas para caracterização físico-química, avaliação de equivalência e controle rigoroso de qualidade. A história da doxorrubicina lipossomal pegaizada marcou, assim, um momento de aprendizado e adaptação. Ela mostrou que a inovação científica também exige evolução regulatória.

¹ Doutora em Ciências pela UFRJ. Professora Titular das Disciplinas Farmacologia Clínica e Farmacologia Básica no Curso de Medicina na Faculdade Souza Marques. Atuação como Agente da Propriedade Intelectual como Consultora Técnico-Científica com Experiência em Controle de Qualidade de Medicamentos e em Equivalência Farmacêutica e Biodisponibilidade/Bioequivalência pela Momsen, Leonards & Cia.

Desde então, a ANVISA vem fortalecendo suas diretrizes para garantir que novos nanomedicamentos sejam avaliados com o cuidado que sua complexidade demanda, protegendo a segurança do paciente e acompanhando o ritmo da ciência. **Palavras-chave:** Nanomedicamentos lipossomais. Via parenteral. Bioequivalência. Medicamentos genéricos e similares.

Abstract: The advancement of nanotechnology in the pharmaceutical industry has transformed the way medicines are developed and understood, posing new challenges for marketing approval and pharmacovigilance systems. In Brazil, one of the classic examples that prompted a revision of pharmacovigilance regulations was the technology of PEGylated liposomal encapsulation of doxorubicin, a formulation capable of reducing cardiotoxicity and improving safety in the treatment of various cancers. Unlike conventional drugs, the encapsulation of active substances in PEGylated liposomal controlled-release formulations administered parenterally depends on several parameters, such as nanoparticle size, lipid composition, and liposome stability, which determine how the medicine circulates, is distributed, and acts in the body. Small changes in these characteristics can substantially alter pharmacokinetic parameters and modify the drug's efficacy and safety. When this nanomedicine began to be used, it became evident that the existing ANVISA regulations, designed for traditional pharmaceutical products, were insufficient to assess such complex technologies. As a result, generic and similar medicines that appeared alike could behave entirely differently in the human body. This realization motivated a revision of regulatory standards, leading the agency to incorporate specific requirements for physicochemical characterization, equivalence assessment, and rigorous quality control. The history of PEGylated liposomal doxorubicin thus marked a moment of learning and adaptation, demonstrating that scientific innovation also demands regulatory evolution. Since then, ANVISA has strengthened its guidelines to ensure that new nanomedicines are evaluated with the level of scrutiny their complexity requires, protecting patient safety while keeping pace with scientific progress. **Key-words:** Liposomal nanomedicines. Parenteral administration. Bioequivalence. Generic and similar medicines.

Introdução

O avanço da nanotecnologia revolucionou a indústria farmacêutica ao introduzir sistemas de liberação complexos, capazes de modifi-

car o comportamento biológico de fármacos, e esse avanço acarretou também na exigência de novas abordagens científicas e regulatórias, transformando o desenvolvimento, a fabricação e o controle de

qualidade de medicamentos [1]. Entre esses produtos, destacam-se as formulações lipossomais peguiladas, cuja ação terapêutica depende intrinsecamente de características estruturais como composição lipídica, tamanho das partículas, carga superficial e fluidez da membrana. Esses elementos, antes considerados apenas excipientes inertes, passaram a ser reconhecidos como componentes funcionais essenciais [2].

Até a década passada, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, não apresentava distinção clara para produtos nanotecnológicos. O surgimento desses nanomedicamentos expôs essa lacuna regulatória significativa, na qual as normas vigentes não contemplavam a complexidade de sistemas nanoparticulados. Isso resultou em situações em que medicamentos genéricos ou similares puderam ser aprovados sem comprovação de bioequivalência, baseando-se apenas em equivalência farmacêutica, conforme permitido pela Resolução-RE nº 897, de 29 de maio de 2003.

A doxorrubicina lipossomal peguilada foi um exemplo dessa inadequação. A discrepância entre a complexidade da formulação e a simplicidade dos critérios regulatórios mobilizou a ANVISA a atualizar profundamente seus requisitos para registro e controle de qualidade.

A partir desse contexto, este artigo descreve a evolução científica das formulações lipossomais, discute a relevância clínica do caso da doxorrubicina lipossomal peguilada e apresenta as atualizações normativas implementadas pela ANVISA para acompanhar os avanços da nanotecnologia farmacêutica.

Evolução das Formulações Terapêuticas

A nanotecnologia farmacêutica transformou os conceitos relacionados à formulação, fabricação e avaliação da qualidade dos medicamentos, mudando a forma como entendemos os excipientes [5]. No passado, excipientes eram considerados substâncias inertes, sem efeito terapêutico, cuja função se restringia a conferir estabilidade, volume ou consistência às formulações terapêuticas. No entanto, com o avanço da ciência e da tecnologia farmacêutica, esses componentes passaram a ser vistos como parte ativa do medicamento, exercendo funções que influenciam diretamente sua farmacocinética, como na distribuição e estabilidade da formulação. Assim surgiram os chamados excipientes funcionais, fundamentais para sistemas modernos de liberação, como os lipossomas [2]. Os lipossomas, vesículas compostas por uma ou mais bicamadas lipídicas capazes de encapsular substâncias tanto hidrofílicas quanto lipofílicas, represen-

tam um marco no desenvolvimento de novos medicamentos e carreadores [6].

Os lipossomas têm uma grande versatilidade estrutural. Variam em tamanho, carga superficial, composição lipídica e fluidez da membrana, e essas propriedades podem ser moduladas durante o desenvolvimento farmacêutico. Graças a essas características, eles se tornaram carreadores poderosos, capazes de melhorar a eficácia terapêutica e reduzir a toxicidade dos fármacos. Nos sistemas de liberação modificada, os lipídios empregados nos lipossomas vêm sendo aprimorados para aumentar a estabilidade, melhorar o controle da liberação do fármaco e otimizar a interação com alvos biológicos [2][6].

Um dos maiores exemplos dessa evolução foi o desenvolvimento da doxorrubicina lipossomal peguilhada (*stealth liposome*). A doxorrubicina, um potente agente quimioterápico usado em tumores como os de mama e ovário, tinha como grande limitação clínica a sua cardiototoxicidade [7][8]. O encapsulamento em lipossomas peguilhados, responsável por criar lipossomas furtivos, ao modificar a superfície com polietilenoglicol (PEG), diminui o reconhecimento pelo sistema fagocitário mononuclear, prolonga a circulação sistêmica do fármaco e favorece seu acúmulo no local do tumor, ou seja, melhora o

perfil farmacocinético do fármaco [9]. Além disso, características físico-químicas como tamanho das nanopartículas, fluidez da bicamada, potencial zeta (parâmetro utilizado para medir a carga das partículas em suspensão) e composição lipídica têm impacto direto na distribuição, no volume de distribuição, na depuração e na segurança do fármaco [10][11]. Assim, o desenvolvimento dos lipossomas furtivos não apenas otimizou a ação antineoplásica da doxorrubicina, mas representou um desafio regulatório sobre sistemas de liberação modificada, evidenciando uma importante diferença em relação aos medicamentos convencionais.

Desafio das Políticas Regulatórias do Brasil

As formulações lipossomais são consideradas estruturas únicas, uma vez que suas propriedades físico-químicas determinam diretamente sua biodistribuição e ação terapêutica. São extremamente sensíveis a variações no processo de fabricação, no qual pequenas mudanças nas condições de produção, na fonte ou na qualidade dos lipídios, ou no método de encapsulação podem gerar lotes com comportamento biológico diferente, modificando sua ação clínica [12]. Isso impacta diretamente dois conceitos regulatórios essenciais: equivalência farmacêutica e bioequivalência.

A equivalência farmacêutica era o principal requisito para o registro de um medicamento similar, propiciando uma comparação qualitativa e quantitativamente da composição entre formulações através de testes físicos e físico-químicos comparativos entre o medicamento testado e seu respectivo medicamento de referência. É utilizada para comprovar a equivalência terapêutica, pois comprova que medicamentos contêm o mesmo fármaco, na mesma dosagem e forma farmacêutica, atendendo aos mesmos padrões de pureza e teor, o que pode ser avaliado por meio de testes *in vitro* [13][14]. A comprovada equivalência farmacêutica para formas de dosagens simples é bastante apropriada. Contudo, no caso de lipossomas, ser equivalente farmacêutico não garante desempenho clínico semelhante, sendo insuficiente para demonstrar que medicamentos são similares, já que o comportamento depende do sistema carreador e não apenas da substância ativa [15]. Já a bioequivalência exige que dois produtos apresentem perfis semelhantes de biodisponibilidade quando administrados na mesma dose, refletindo a absorção e exposição sistêmica comparáveis, ou seja, a farmacocinética, conforme estabelecido na RDC nº 742, de 2 de setembro de 2022.

Para lipossomas, demonstrar bioequivalência é muito mais com-

plexo porque a liberação e a distribuição dependem das características físico-químicas do nanocarreador, que precisam ser rigorosamente comparadas [15][17]. Dessa forma, diferentemente de formulações convencionais, a estabilidade observada em ensaios *in vitro* não necessariamente reflete o comportamento do lipossoma no organismo, exigindo avaliações específicas de biodisponibilidade e bioequivalência, tanto para o fármaco encapsulado quanto para o sistema lipídico que o transporta, a fim de garantir qualidade, eficácia e segurança [12][18][19]. Cientistas e reguladores internacionais já destacavam que não basta apenas ter a mesma substância ativa: é necessário caracterizar detalhadamente a formulação, comparar propriedades físico-químicas, realizar ensaios de estabilidade e, quando pertinente, demonstrar comparabilidade biológica [17][20][21].

No Brasil, até meados dos anos 2000, o arcabouço regulatório não refletia totalmente essa complexidade. A antiga Resolução – RE nº 897/2003 – permitia que genéricos e similares por via parenteral fossem registrados com base apenas na equivalência farmacêutica, sem exigir estudos de bioequivalência ou estudos farmacocinéticos mais aprofundados. A avaliação da doxorrubicina lipossomal pugilada expôs a fragilidade desse modelo regulatório, mostrando que duas formula-

cões aparentemente semelhantes poderiam apresentar diferenças significativas em eficácia e segurança por apresentarem perfis farmacocinéticos e toxicológicos distintos, decorrente da sensibilidade diante das variáveis de produção [2][18].

Essa constatação motivou a ANVISA a revisar suas normas. Entre as mudanças normativas mais relevantes estão a RDC nº 742/2022, que estabeleceu novos critérios para estudos de biodisponibilidade relativa e bioequivalência, detalhando quando estudos adicionais são necessários para produtos complexos, e, também instituiu a RDC nº 749/2022, que trata da isenção de bioequivalência (bioisenção), exigindo justificativas técnico-científicas mais embasadas quando se trata de formulações cujos excipientes e características podem alterar a absorção. Para complementar as diretrizes e detalhar os requisitos de bioisenção, foram publicadas também as Instruções Normativas IN 182/2022, sobre validação e ensaios de permeabilidade (células Caco-2), e IN 183/2022, que lista fármacos candidatos à bioisenção segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). Além da RDC nº 957/2024, que reforça a obrigatoriedade de equivalência farmacêutica, perfil de dissolução e comparabilidade de biodisponibilidade para genéricos e similares.

Essas atualizações marcam um ponto crítico de mudança na regulamentação brasileira, onde a ANVISA reconhece que lipossomas e outros nanocarreadores são formulações terapêuticas complexas que exigem caracterização físico-química detalhada, análises comparativas confiáveis e critérios de equivalência muito mais rigorosos do que os aplicados a medicamentos tradicionais para garantir eficácia e segurança. Ao mesmo tempo, a história da doxorrubicina lipossomal pega-lida evidencia como avanços científicos podem desafiar modelos regulatórios estabelecidos, impulsionando a modernização das normas sanitárias e fortalecendo a capacidade da ANVISA de acompanhar a evolução da nanotecnologia farmacêutica.

Conclusão

Os avanços da nanotecnologia e o desenvolvimento de sistemas lipossomais transformaram profundamente a forma de desenvolver, registrar e avaliar medicamentos, ampliando as possibilidades da terapêutica personalizada e da redução de toxicidades. Essas inovações, ao introduzirem estruturas altamente sensíveis e dependentes de parâmetros físico-químicos complexos, desafiaram os modelos regulatórios tradicionais e exigiram uma adaptação contínua das agências sanitárias. No Brasil, a experiência com a doxorrubicina lipossomal pega-lida

tornou evidente a necessidade de aprimorar os critérios de avaliação de produtos complexos, contribuindo para a evolução das políticas regulatórias da ANVISA.

As atualizações promovidas pelas RDCs a partir de 2022 demonstram um esforço consistente da agência em modernizar seu marco regulatório, incorporando requisitos mais rigorosos para estudos de biodisponibilidade, bioequivalência e caracterização físico-química. A integração entre evolução tecnológica e, mais recente, a inteligência artificial, traz oportunidades relevantes, mas também impõe desafios significativos para a regulação de medicamentos complexos. À medida que novas formulações terapêuticas, especialmente as baseadas em nanotecnologia, se tornam mais sofisticadas, cresce a necessidade de aprofundar e atualizar os critérios técnicos utilizados na avaliação de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos. Assim, o aprimoramento contínuo das normas não apenas protege a saúde pública, mas também assegura que os benefícios das tecnologias emergentes cheguem de forma segura e eficaz aos pacientes.

Referências Bibliográficas

- [1] Lima M, Pereira JF, Andrade G. Avanços tecnológicos na indústria farmacêutica: desafios e perspectivas regulatórias. Rev Bras Farm Ind. 2023;12(3):145-59.
- [2] Chen M-L. Lipid excipients and delivery systems for pharmaceutical development: a regulatory perspective. Advanced Drug Delivery Reviews. 2008; 60:768-777.
- [3] Brasil. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília (DF): Diário Oficial da União. 27 jan. 1999.
- [4] Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução (RE) nº 897, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência. Brasília (DF): Diário Oficial da União. 02 jun. 2003.
- [5] Santos AR, Costa L, Meireles LP. Nanotecnologia e farmacocinética: aplicações e limitações. J Pharm Sci Technol. 2021;7(2):33-41.
- [6] Batista CM, Carvalho CMB, Magalhães NSS. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: estado da arte. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2007; 43 (2):167-179.
- [7] Hortobagyi GN, Frye D, Buzdar AU, Ewer MS, Fraschini G, Hug V, Ames E, Montague E et al. Decreased cardiac toxicity of doxorubicin administered by continuous intravenous infusion in combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma. Cancer.1989; 63(1):37-45.
- [8] Gabizon A, Barenholz Y, Bialer M. Prolongation of the circulation time of doxorubicin encapsulated in liposomes containing a polyethyleneglycol-derivatized phospholipid: pharmacokinetic studies in rodents and dogs. Pharm. Res.1993;10 (5):703- 708.
- [9] Immordino ML, Dosio F, Cattel L. Stealth liposomes: review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential. International Journal of Nanomedicine. 2006;1(3):297-315.
- [10] Aliño SF, Crespo J, Tarrasón G, Blaya C, Adán J, Escriq E et al. Pharmacokinetics of oligodeoxynucleotides encapsulated in liposomes: effect of lipid composition and preparation method. Xenobiotica.1999;29(12):1283-1291.
- [11] Arnold RD, Slack J, Straubinger RM. Quantification of doxorubicin and metabolites in rat plasma and small volume tissue samples by liquid chromatography/ electrospray tandem mass spectroscopy. Journal of Chromatography B. 2004; 808:141-152.

- [12] Burgess DJ, Crommelin DJA, Artiges A et al. Assuring quality and performance of sustained and controlled release parenterals: EUFEPS workshop report. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2004; 21:679-690.
- [13] World Health Organization (WHO). Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for a drug regulatory authority. Geneva. 1999.
- [14] Storpirtis S, Marcolongo R, Gasparotto FS, Vilanova CM. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. *Infarma*.2004;16(9-10):69-78.
- [15] Burgess DJ, Hussain AS, Ingallinera TS, Chen M-L. Assuring quality and performance of sustained and controlled release parenterals: workshop report. AAPS Pharmaceutical Sciences. 2002; 4(2):1-11.
- [16] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 742, de 2 de setembro de 2022. Dispõe sobre o registro de medicamentos novos, genéricos e similares. Brasília (DF): Diário Oficial da União. 5 set. 2022.
- [17] U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration (FDA). Liposome Drug Products: Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation. Guidance for Industry. Silver Spring (MD): FDA. apr. 2018.
- [18] Martinez M, Rathbone M, Burgess D, Huynh M. *In vitro* and *in vivo* considerations associated with parenteral sustained release products: a review based upon information presented and points expressed at the 2007 controlled release society annual meeting. Journal of Controlled Release. 2008; 129:79-87.
- [19] Barata-Silva C, Santos LMG, Vicentini-Neto SA, Magalhães CD, Jacob SC, Moreira JC. Nanomedicamentos: regulamentação e controle de qualidade. Vigilância Sanitária em Debate. 2021;9(2):138–51.
- [20] European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on nanotechnology-based medicinal products for human use. London: EMA. 2020.
- [21] Fernandes G, Tavares L, Oliveira R. Liposomas em farmacologia: avanços e desafios. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2022;43(1):25–36.
- [22] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 749, de 8 de setembro de 2022. Dispõe sobre boas práticas de fabricação de produtos estéreis. Brasília (DF): Diário Oficial da União. 9 set. 2022.
- [23] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Instrução Normativa IN nº 182, de 05 setembro 2022. Dispõe sobre a validação e ensaios de permeabilidade com células Caco-2. Brasília (DF): Diário Oficial da União. 08 set 2022; Seção 1.
- [24] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Instrução Normativa nº 183, de 12 de julho de 2022. Estabelece os critérios para comprovação da segurança e eficácia de medicamentos genéricos e similares com características de produtos complexos. Brasília (DF): Diário Oficial da União. 13 jul 2022; Seção1:126.
- [25] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 957, de 30 de dezembro de 2024. Dispõe sobre os critérios para indicação de um medicamento como de referência e os procedimentos para inclusão e exclusão de medicamentos na Lista de Medicamentos de Referência. Brasília (DF): Diário Oficial da União. 31 dez 2024.