

Estudos de bioequivalência para formas de liberação modificada

FRANÇOIS NOËL¹
CLÁUDIA SILVANA DE M. NEVES²
KARLA REGINA GRAM²
REGIANDE DE FÁTIMA RIVELLI²
JOSÉ CARLOS SARAIVA GONÇALVES³

1. Chefe do Departamento de Farmacologia Básica e Clínica; responsável pela etapa farmacocinética e estatística do Programa de Biofarmácia e Farmacométrie, UFRJ. *E-mail: fnoel@pharma.ufrj.br*
2. Farmacêuticas, mestrandas em Clínica Médica (Ciências Pneumológicas), UFRJ; LabFARMA - Programa de Biofarmácia e Farmacométrie, UFRJ.
3. Diretor da Faculdade de Farmácia; Coordenador e responsável pela etapa analítica do Programa de Biofarmácia e Farmacométrie, UFRJ.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Legislação Brasileira em vigor (Lei 9.987, de 10 de fevereiro de 1999), um medicamento genérico é “um 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 *eficiência, segurança e qualidade*, e designado pela DCB ou na sua ausência pela DCI”.

A comprovação da eficiência, segurança e qualidade de um medicamento genérico se faz, geralmente, através de um estudo de bioequivalência. Para que dois medicamentos sejam considerados bioequivalentes, eles não podem apresentar diferenças significativas em relação à velocidade e extensão de absorção do princípio ativo, quando administrados nas mesmas condições experimentais e na mesma fração molar, ao mesmo indivíduo¹.

Os parâmetros farmacocinéticos considerados para quantificação do processo de absorção são: AUC (área sobre a curva de concentração sanguínea *versus* tempo), Cmax (pico de concentração máxima) e Tmax (tempo no qual a concentração máxima é atingida). Para um medicamento teste ser aprovado como genérico, o intervalo de confiança (IC) de 90% para as razões entre as médias dos parâmetros AUC e Cmax obtidas entre os medicamentos teste e referência deve estar compreendida entre 80 e 125%¹.

De acordo com a Resolução RDC N^o 896, de 29/05/2003, as provas de bioequivalência de medicamentos genéricos de formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI) devem ser realizadas, usando-se o esquema de doses simples ou múltiplas (recomendado somente em certos casos), administradas a voluntários, em jejum¹.

Como foi discutido anteriormente, para fármacos que apresentam meias-vidas longas⁶, baixo índice terapêutico⁷, farmacocinética altamente variável⁸ e cinética não-linear¹⁰, o planejamento do estudo de bioequivalência, assim como a análise farmacocinética e estatística dos dados, pode variar, de acordo com características específicas de um determinado fármaco ou formulação. Em se tratando de formas farmacêuticas sólidas orais de liberação modificada (FFSOLM), apenas em maio de 2003, a Anvisa manifestou sua preocupação acerca deste assunto, indicando que, adicionalmente ao estudo em jejum, estudos com alimentação devem ser realizados para estas formas farmacêuticas¹.

O propósito desse artigo é de comentar esta recente alteração da legislação, baseado no conceito de FFSOLM e na análise

das legislações de outros países, assim como da literatura especializada.

Qual o conceito de Formas Farmacêuticas Sólidas Oraís de Liberação Modificada’ (FFSOLM) ?

Em primeiro lugar, devemos reconhecer que pode existir uma certa confusão no uso desta terminologia, até mesmo porque não há definição legal deste termo na legislação brasileira, bem como nas legislações mexicana e europeia, por exemplo.

A Farmacopéia Americana¹³ define as FFSOLM’s (*Modified-Release Dosage Forms*) como aquelas cujas características de liberação do fármaco, no tempo *e/ou* local, são escolhidas, com objetivos terapêuticos não oferecidos pelas formas de dosagens convencionais, como soluções, cremes ou formas de dosagens prontamente dissolvidas. As FFSOLM são subdivididas em dois grupos:

- *Liberação retardada (Delayed-Release Dosage Forms)* são formas de dosagem nas quais a liberação do fármaco não se inicia, imediatamente após a administração^{4,13}. O exemplo mais clássico são as formulações gastro-resistentes.
- *Liberação Prolongada (Extended Release Dosage Forms)* são aquelas que reduzem, pelo menos à metade, a frequência de tomada ou aumentam significativamente a adesão ou a performance terapêutica, quando comparada às formas de dosagens convencionais¹³. A definição do FDA é um pouco diferente, sendo considerada uma forma de liberação prolongada aquela que permite uma redução da frequência de dosagem, sem especificar o tamanho desta redução⁴. Neste contexto, é importante notar que os termos “liberação controlada”, “liberação estendida” (tradução literal um tanto estranho da terminologia inglesa “extended”) e “liberação sustentada” são sinônimos de “liberação prolongada”, o qual sugerimos ser usado preferencialmente em português.

A Legislação Canadense⁵ e a Farmacopéia Britânica² definem “Modified-Release” da mesma forma que a Farmacopéia Americana, porém não fazem distinção entre os dois grupos supracitados (“Delayed” e “Extended” “- Release Dosage Forms”).

No presente contexto, consideraremos formulações de “liberação prolongada” aquelas em que a constante de velocidade de absorção é menor do que numa formulação convencional, levando a um aumento de Tmax e diminuição de Cmax (Fig. 1).

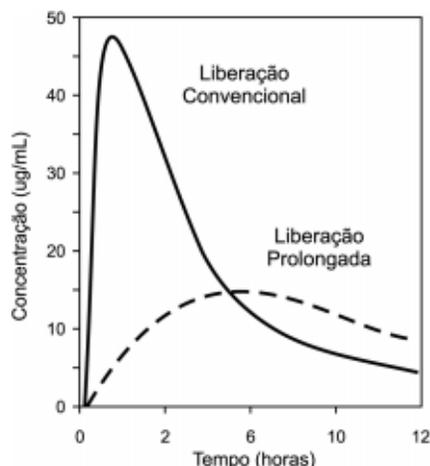


Figura 1 - Concentrações plasmáticas de um fármaco administrado sob forma de comprimido convencional e de liberação prolongada. Notam as diferenças de T_{max} e C_{max}. Adaptado de Shargel and Yu11.

Em função da sua farmacocinética, esse tipo de formulação oferece as seguintes vantagens:

1. Redução da frequência de administração, no decorrer do tratamento (simplificação da posologia);
2. Diminuição da flutuação dos níveis plasmáticos, com o conseqüente aumento da eficácia e/ou segurança do tratamento;
3. Maior adesão ao tratamento por parte do paciente, em função dos benefícios enumerados nos itens 1 e 2;

Quais são as medidas adotadas nas legislações de outros países, no que diz respeito aos ensaios de bioequivalência para formas de liberação modificada?

As FFSOLM requerem um “guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos” diferente das FFSOLI, porque há maior risco de haver alta variabilidade interindividual na biodisponibilidade do fármaco, assim como exacerbação do acúmulo do fármaco, quando administrado em doses repetidas, sem contar com a possibilidade de liberação inesperada de alta quantidade do fármaco (“dose-dumping”)⁵.

A legislação canadense⁵ preconiza estudos em regime de dose única nos estados de jejum e alimentado, sendo este último com alimentação padrão. A legislação européia requer que os estudos sejam realizados, de acordo com protocolos específicos eventualmente disponíveis para cada formulação³. A legislação mexicana⁹ requer estudos com doses múltiplas, para que se alcance e mantenha o platô. Já a Farmacopéia Britânica² não apresenta nenhuma sugestão de protocolo específico para FFSOLM’s.

A legislação americana⁴ recomenda a realização de dois tipos de estudos, no caso de formas de liberação prolongada:

1. um estudo com dose simples com voluntários em jejum e usando-se a maior dose disponível.
2. um estudo avaliando o efeito da comida, sem réplica, comparando as maiores dosagens das formulações teste e referência.

Neste caso, o FDA enfatiza o fato de que estudos com doses repetidas não são recomendadas, geralmente, já que estudos com doses simples são considerados mais sensíveis, na avaliação da liberação do fármaco do medicamento para a circulação sistêmica.

O estudo, após ingestão de uma refeição padronizada, tipo

café da manhã com alto teor em gorduras, justifica-se pelo fato do tempo de trânsito gastrointestinal de uma forma farmacêutica depender não somente das características físicas da formulação, como também de fatores fisiológicos.

O tempo de permanência de uma forma farmacêutica no estômago (esvaziamento gástrico) difere substancialmente se administrada em jejum ou junto a alimentos, levando à alteração da velocidade e, às vezes, extensão da absorção. Assim sendo, estudos na presença de comida são exigidos para todas as formas de liberação prolongada (assim como em certos casos de FFSOLI, quando a biodisponibilidade do fármaco é sabidamente influenciado pela comida, como é o caso do ibuprofeno e naproxeno, por exemplo)¹².

No Brasil, a recente legislação (RE nº 896, de 29 de maio de 2003) indica que, adicionalmente ao estudo em jejum, estudos com alimentação devem ser realizados para as formas de liberação modificada. Por outro lado, a Anvisa, assim como o FDA, não recomenda a realização de estudos com doses múltiplas, alegando que o de dose única é mais sensível à diferenças na formulação.

Apesar de ser totalmente intuitiva, e não termos visto este tipo de proposta na literatura, gostaríamos, a título de provocação, colocar em debate a seguinte idéia: em função da falta de pico de concentração e, portanto, dificuldade em se medir o C_{max}, característica das formulações de liberação prolongada, nos parece que há risco de se ter grande dificuldade em demonstrar bioequivalência entre duas formulações devido à grande variabilidade esperada para o parâmetro C_{max}.

Assim sendo, poderíamos adotar, somente para o parâmetro C_{max}, as regras aplicáveis para fármacos com alta variabilidade, ou seja, alargar os limites de bioequivalência de 80-125% para 70-143%, para C_{max}, como foi recomendado por membros da AAPS (*American Association of Pharmaceutical Societies*) e do FDA (vide nossa discussão anterior⁷).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANVISA, RE nº896, 29 de maio de 2003, Guia para Provas de Biodisponibilidade Relativa / Bioequivalência de Medicamentos.
2. British Pharmacopeia, 1999, 3rd Edition, vol. 2, p. 1552 e 1585.
3. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA), Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, 26/07/2001, p.13.
4. FDA – Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services - Food and Drug Administration, CDER, March 2003, p.16.
5. Guidance for Industry. Conduct and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies – Part B: Oral Modified Release Formulations, Health Canada, Guidance for Industry, 1996.
6. NOËL, F; MENDONÇA-SILVA, D.L; SILVA, R.L. Testes de bioequivalência para fármacos com meia-vidas longas. *Infarma, Informativo profissional do Conselho Federal de Farmácia*, Brasília, v.13, n.1/2, p.69-71, 2001.
7. NOËL, F; PARREIRAS, G.E.S; SANTOS, F.M. Teste de bioequivalência para fármacos que apresentam farmacocinética altamente variável. *Infarma, Informativo profissional do Conselho Federal de Farmácia*, Brasília, v.15, n.7/8, p.68-70, 2003.
8. NOËL, F; SABINO, B.D; CAMUZI, R.C. Testes de bioequivalência para fármacos que apresentem baixo índice terapêutico. *Infarma, Informativo profissional do Conselho Federal de Farmácia*, Brasília, v.13, n.9/10, p.81-83, 2001.
9. Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-003-SSA1-1998, de 25 de setembro de 1998. *Crerios y requisitos para realizar pruebas de Bioequivalencia en humanos*, 7.4 Diseño Experimental, numeral 7.

10. SANTOS, F.M.; SILVEIRA, G.P.E.; NOËL, F. Estudos de bioequivalência para fármacos que apresentam farmacocinética não-linear. *Infarma (Informativo profissional do Conselho Federal de Farmácia)*, submetido em dezembro 2003.
11. SHARGEL, L; YU, A.B.C. Ch. 7: Modified-release Drug Products. *Em: Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. Stanford, Connecticut, 1999.
12. SHARGEL, L; YU, A.B.C. Ch. 10: Bioavailability and Bioequivalence. *Em: Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. Stanford, Connecticut, 1999.
13. USP 24: The United States Pharmacopoeia 24th ed. Rockville: United States Pharmacopoeia Convention Inc., 2000, p 2059.