

TESTES DE BIOEQUIVALÊNCIA PARA FÁRMACOS COM MEIAS-VIDAS LONGAS.

FRANÇOIS NOËL¹

DAYDE LANE MENDONÇA-SILVA²

REGINA LENGROBER DA SILVA²

¹Prof. Adjunto do Depto. Farmacologia Básica e Clínica; Responsável pela etapa farmacocinética e estatística do Programa de Biofarmácia e Farmacométrie, UFRJ

e-mail: fnoel@pharma.ufrj.br

²Farmacêuticas, alunas de pós-graduação, UFRJ

Os testes de bioequivalência consistem em estudos comparativos de medicamentos que contêm o mesmo fármaco, administrados pela mesma via a voluntários sadios. Dois produtos são considerados bioequivalentes quando, ao serem administrados ao mesmo indivíduo, nas mesmas condições experimentais e na mesma dose molar, não apresentam diferenças significativas em relação à velocidade e extensão de absorção do princípio ativo (Storpiertis & Consiglieri, 1995; Resolução-RDC nº 10, de 2 de janeiro de 2001).

Na realidade, pequenas diferenças, mesmo que significativas, são aceitas, desde que contidas dentro de uma faixa estabelecida por lei. Este processo de absorção é quantificado, através dos parâmetros ASC (área sob a curva de concentração sanguínea versus tempo), C_{\max} (pico de concentração máxima) e T_{\max} (tempo para atingir este pico).

Segundo a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), o estudo de bioequivalência é realizado, geralmente, através da quantificação do fármaco na circulação sanguínea. O cronograma de coleta das amostras deve contemplar um tempo igual ou superior a 3-5 vezes a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) do fármaco ou do metabólito, quando o mesmo for ativo.

O intervalo entre os dois períodos de coleta (estudo cruzado) deve ser de, no mínimo, 7 meias-vidas de eliminação

do fármaco (ou do metabólito ativo) para assegurar a depuração completa do fármaco e evitar assim um efeito de carreamento (Resolução-RDC nº 10). Em se tratando de fármacos com longa meia-vida de eliminação ($t_{1/2} > 24$ h), essas determinações da ANVISA apresentam numerosos problemas dentre os quais apontamos (Sathe e cols., 1999):

- longo período de coleta;
- prolongado intervalo entre os períodos de coleta (*washout*);
- maior probabilidade de falta de adesão (abandono por parte dos voluntários);
- possibilidade de alteração na farmacocinética do fármaco entre as duas fases do estudo;
- possibilidade de toxicidade devido ao longo tempo de exposição;
- aumento no custo do estudo.

Exemplificando alguns destes pontos, é fácil verificar que o período de coleta padrão, calculado a partir de 3-5 $t_{1/2}$ de eliminação, é demasiadamente prolongado para fármacos com meia-vida longa (tabela I), o que torna problemático, ou até impossível, o respeito aos requerimentos legais.

Tabela I - Alguns fármacos com meias-vidas longas ou muito longas.

Fármaco	$t_{1/2}$ (dias)	Período de coleta (semanas)	Período de washout (semanas)
Amiodarona ¹	50	21	≥ 50
Cloroquina ¹	41	17	≥ 45
Diazepam e Desmetildiazepam ²	1,8 3	1,3	≥ 3
Digoxina ²	1,6	0,7	≥ 2
Tamoxifeno e Desmetiltamoxifeno ¹	8 11	5	≥ 10

Fonte: ¹Marzo, 1999; ²Hardman & Limbird, 1996

Como os fármacos de liberação imediata são completamente absorvidos, geralmente, em 48 - 72 h, as coletas das amostras, a partir deste tempo, passam a fornecer informações apenas sobre o processo de eliminação. Desta forma, vários trabalhos têm indicado que a medida farmacocinética da $ASC_{0-\infty}$ (ASC medida por extrapolação até o infinito) pode ser substituída por uma ASC truncada, após o término dos processos de absorção e distribuição, nas provas de bioequivalência (Sathe e cols., 1999; Marzo e cols. 1999; Marzo, 1999).

Comparando-se as ASC truncadas com ASC medidas entre o tempo zero e a última coleta (ASC_{0-t}) e $ASC_{0-\infty}$ de 15 fármacos diferentes, Marzo e cols. (1999) obtiveram os mesmos resultados de bioequivalência independentemente do método utilizado. Sendo assim, a ASC truncada poderia ser usada como ferramenta na determinação de bioequivalência ou bioinequivalência de fármacos com meia-vida longa.

Do ponto de vista da legislação, algumas iniciativas já foram tomadas, neste sentido: no Canadá, após a realização de estudos de bioequivalência utilizando-se tanto a $ASC_{0-\infty}$ quanto a ASC_{0-72} (ASC truncada até 72 h), o *Health Protection Branch* propôs o uso da ASC_{0-72} para fármacos com meia-vida longa (Tsang e cols., 1996). Nos Estados Unidos, de acordo com a nova diretriz do *Food and Drug Administration* (guidance for industry-CDER 3615, outubro 2000), a ASC_{0-72} pode ser usada para caracterizar a exposição total de um fármaco, desde que este apresente baixa variabilidade intra-individual nos processos de distribuição e depuração.

Em função do exposto, estamos sugerindo que no Brasil também se permita o emprego da ASC_{0-72} nos protocolos de bioequivalência para fármacos com meia-vida longa. Para não infringir a Resolução RDC nº 10 vigente, um protocolo detalhado, devidamente justificado cientificamente, poderia ser previamente autorizado pela Anvisa. Tal procedimento daria mais agilidade à aplicação das exigências legais (com menor custo e tempo de execução), sem abrir mão da excelência acadêmica.

Referências Bibliográficas:

- HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. *Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of Therapeutics*. 9 ed., New York: McGraw-Hill, 1996.
- MARZO, A. Open questions on bioequivalence: some problems and solutions. *Pharmacol. Res.*, v.40, n.4, p.357-368, 1999.
- MARZO, A.; MONTI, N.C.; VUKSIC, D. Experimental, extrapolated and truncated areas under the concentration-time curve in bioequivalence trials. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, v.55, p.627-631, 1999.

A tabela II indica a situação atual da legislação em diferentes países, quanto à adoção de ASC truncadas em caso de fármacos com meia-vida longa.

Tabela II - Uso da ASC truncada em testes de bioequivalência para fármacos com meias-vidas longas.

Países	Adoção da ASC truncada
Brasil	Não
Canadá	proposta em estudo
Comunidade Européia	proposta em estudo
Espanha	Não
Estados Unidos	Sim
México	Não

Fonte:

- Brasil (http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/legis/resolucoes/10_01rdc.htm);
 Canadá (<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmleng/guidmain.htm>);
 CEE (<http://www.eudra.org/humandocs/pdfs/ewp/140198en.pdf>);
 Espanha (<http://www.msc.es/agemed/main.htm>);
 Estados Unidos (<http://www.fda.gov/cder/guidance/3615fnl.pdf>);
 México (<http://www.ssa.gob.mx/nom/em03sa98.html>)

SATHE, P.; VENITZ, J.; LESKO, L. Evaluation of truncated areas in the assessment of bioequivalence of immediate release formulations of drugs with long half-lives and of C_{max} with different dissolution rates. *Pharm. Res.*, v.16, n.6, p.939-943, 1999.

STORPIRTIS, S.; CONSIGLIERI, V.O. Biodisponibilidade e Bioequivalência de medicamentos: Aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. *Rev. Farm. Bioquím. Univ. S. Paulo*, v.31, n.2, p.63-70, 1995.

TSANG, Y.C.; HEMS, J.; SPINO, M. Use of AUC_{0-72} in bioequivalence assessment for drugs with a long half-life. *Pharm. Res.* v.13, p.S477, 1996.

SOBRE OS AUTORES

François Noël

Data de nascimento: 05 de março de 1955

Formação acadêmica: farmacêutico (1978) e doutor em Ciências Farmacêuticas (1982), *Université Catholique de Louvain*, Bélgica. Atualmente, é professor adjunto do Dep. Farmacologia Básica e Clínica, UFRJ, e responsável pela etapa farmaco-

cinética e estatística do PBF-Programa de Biofarmácia e Farmacometria, UFRJ.

Endereço para correspondência: Dep. Farmacologia Básica e Clínica, ICB, Centro de Ciências da Saúde, BlocoJ, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CEP 21941-590

Telefone 021- 562 6659 e
e-mail fnoel@pharma.ufrj.br

Dayde Lane Mendonça da Silva

Data de nascimento: 14 de março de 1974

Formação acadêmica: farmacêutica, UFRJ (1998). Mestre em

Ciências Biológicas - Dep. Farmacologia Básica e Clínica, UFRJ (2000). Atualmente, é aluna do Curso de Doutorado em Farmacologia e Terapêutica Experimental - Dep. Farmacologia Básica e Clínica, UFRJ.

Regina Lengruher da Silva

Data de nascimento: 18 de julho de 1971

Formação acadêmica: farmacêutica, Faculdade de Farmácia e Bioquímica do Espírito Santo. Atualmente é aluna do Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, UFRJ.