

## **Bioequivalência / Biodisponibilidade** <sup>(16)</sup>

(Parâmetros farmacocinéticos na demonstração de Bioequivalência)

### **1. Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência**

### **2. Produtos Bioequivalentes: Equivalência Farmacêutica e Biodisponibilidade Semelhante**

### **3. A Farmacocinética**

### **4. Delineamento do estudo de Bioequivalência e a avaliação de resultados**

### **5. Conclusões**

#### **1. Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência**

Poder-se-ia pensar q a actividade farmacológica de diferentes formulações farmacêuticas de uma mesma substância activa pudesse ser idêntica, no entanto isso pode não acontecer.

A incorporação de uma substância activa em formas terapêuticas diferentes, com excipientes e processo de manufactura diferentes, pode levar a alterações das suas características farmacocinéticas, facto que se pode reflectir na fracção de dose desse fármaco que atinge a circulação sanguínea e que vai chegar ao local de acção.

A Equivalência Farmacêutica não implica pois, necessariamente, Bioequivalência.

Na realidade, o conhecimento desse facto não é novo, sendo já referido no passado, para alguns medicamentos, como a digoxina e a fenitoína, havendo sempre a possibilidade de se ter feito subterapêutico ou efeito tóxico, quando do uso de preparações farmacêuticas diferentes, dada a sua estreita margem terapêutica.

Mas este problema tornou-se mais actual, com a crescente introdução no mercado farmacêutico dos Medicamentos Genéricos, medicamentos que pretendem substituir os produtos farmacêuticos já existentes no mercado.

O facto de ter caducado a patente de muitas marcas farmacêuticas inovadoras, levou à proliferação de firmas produtoras de medicamentos genéricos.

Mas estes produtos têm que ter, além da mesma substância activa, eficácia e segurança igual ao produto cuja eficácia e segurança já foi estabelecida.

Para garantir que os produtos genéricos têm a mesma eficácia e segurança que as preparações de marca registada com longos anos de mercado que procuram subsistir, surgiu a necessidade de se definirem provas de Bioequivalência.

## **2. Produtos Bioequivalentes: Equivalência Farmacêutica e Biodisponibilidade**

### **Semelhante:**

Mas para dois produtos serem considerados Bioequivalentes devem ter Equivalência farmacêutica e Biodisponibilidade semelhante.

Esta noção de Biodisponibilidade resultou de se ter tornado evidente que o processo de manufactura pode interferir com a actividade farmacológica de um fármaco, porque pode interferir com a quantidade de fármaco que chega à circulação sanguínea.

Define-se então **Biodisponibilidade** como a velocidade e extensão com que uma substância é absorvida a partir de uma forma farmacêutica e se torna disponível no local de acção. E, dado que a quantidade de substância activa que existe na circulação sanguínea está em equilíbrio com a que existe no local de acção, pode definir-se Biodisponibilidade como a velocidade e extensão com que uma substância activa é libertada a partir de uma forma farmacêutica e se torna disponível na circulação sanguínea.

Em relação à Biodisponibilidade há a considerar:

- Biodisponibilidade absoluta, que se refere à Biodisponibilidade de uma preparação farmacêutica administrada por uma determinada via de administração, quando comparada com a Biodisponibilidade da mesma preparação administrada por via endovenosa (por ex. via oral vs. via iv)
- Biodisponibilidade relativa, que se refere à Biodisponibilidade de duas preparações farmacêuticas diferentes, administradas pela mesma via, que não a endovenosa

A Biodisponibilidade de uma substância deve ser conhecida e reprodutível.

A possibilidade de se utilizarem medicamentos em alternativa ao Medicamento Inovador pode exigir estudos de Bioequivalência para estabelecer a Equivalência Terapêutica entre as duas preparações farmacêuticas. Um Medicamento Inovador é um medicamento autorizado e comercializado com base em documentação que inclui dados químicos, farmacêuticos, farmacológicos e toxicológicos e dados clínicos.

Idealmente, para dois produtos demonstrarem do mesmo Efeito terapêutico na mesma situação clínica, isto é, para demonstrarem Equivalência Terapêutica, seriam necessários estudos clínicos.

No entanto, com o conhecimento de que a actividade farmacológica se relaciona melhor com a quantidade de fármaco que atinge a circulação sanguínea, do que com a dose administrada, as concentrações plasmáticas desse fármaco constituem um bom índice de avaliação do Efeito terapêutico.

Portanto, quando exigida (a legislação aplicável a esta matéria tem variado ao longo dos anos), a Bioequivalência de diferentes preparações farmacêuticas da mesma substância activa pode ser demonstrada por estudos que comparam a cinética das concentrações plasmáticas. Podem então ser usados os dados de estudos de Farmacocinética para avaliar

os efeitos terapêuticos e portanto estabelecer Bioequivalência, em substituição de estudos clínicos.

### **3. A Farmacocinética**

Mas, para a utilização destes estudos, é necessária a interpretação quantitativa dos fenómenos biológicos que acontecem ao fármaco desde a sua administração até ao seu efeito final e que constituem o objecto do estudo da Farmacocinética.

O grande desenvolvimento dos trabalhos de Farmacocinética surgiu com a produção e comercialização dos medicamentos genéricos.

E estes estudos foram apoiados pela Indústria Farmacêutica, dado os enormes interesses económicos em jogo na comercialização de novos produtos, a sua protecção por patentes, e a tentativa de manutenção da exclusividade de comercialização após terem caducado.

Para este desenvolvimento, contribuiu também a necessidade de proteger dos doentes dos efeitos adversos de medicamentos cada vez mais potentes e com menor margem de segurança. A determinação dos níveis plasmáticos deste tipo de substâncias permite a individualização da dose, e ajustamento de dose, de forma a corrigir a variação dos fenómenos de Farmacocinética no mesmo indivíduo em diferentes momentos, e a corrigir a variação existente entre diferentes indivíduos.

Desde o momento em que é administrado até ao seu efeito final, o fármaco passa por diferentes fases:

A **Fase Farmacêutica**, em que há libertação do fármaco da formulação em que se encontra contido, até à sua forma activa. Dá-se a desagregação e a desintegração da forma farmacêutica, originando-se partículas a partir das quais se dá a Dissolução (no caso de formulações orais). A velocidade da Dissolução é tanto maior quanto maior a superfície de contacto com o conteúdo gástrico. Esta fase depende de factores de ordem galénica, das características físico-químicas, dos excipientes utilizados, e do processo de manufactura. Nesta altura o fármaco está em condições de ser absorvido. Inicia-se então a **Fase Farmacocinética** com o processo de Absorção. A Absorção é a passagem do fármaco para a circulação sanguínea. Pela circulação sanguínea vai ser distribuído aos diferentes órgãos e tecidos onde pode ser metabolizado, acabando por ser excretado na forma inalterada ou na forma de metabolitos. É também pela circulação sanguínea que vai chegar aos locais de acção aos quais se liga, desencadeando uma série de fenómenos fisiológicos que culminam no efeito terapêutico. Esta última fase é a **Fase Farmacodinâmica**.

Assim para atingir o seu local de acção, o fármaco tem que percorrer um longo percurso e sofrer uma série de transformações que podem levar a modificações na sua actividade farmacológica, incluindo inactivação ou activação.

A Biodisponibilidade está intimamente relacionada com a absorção, e a libertação é um dos passos mais condicionantes. Atrasos na dissolução vão determinar atrasos na absorção.

A Absorção dos fármacos implica a passagem dos fármacos pelas membranas biológicas.

Para fármacos administrados por via oral, a absorção envolve a passagem pela barreira gastrointestinal e a difusão passiva é o principal mecanismo de transporte. Devido à natureza fosfolipídica das membranas biológicas, a permeabilidade da substância aumenta com a sua lipossolubilidade. No caso de ácidos e bases fracas, e a maior parte dos fármacos são ácidos e bases fracas, a forma não ionizada é a mais lipossolúvel. Portanto, um fármaco com características ácidas é melhor absorvido em meio ácido, como o estômago, e um fármaco com características básicas é melhor absorvido a nível intestinal. Uma vez na circulação sanguínea, o fármaco vai ser levado a todos os pontos do organismo e distribuído de acordo com dois factores: afinidade para os órgãos e tecidos e irrigação sanguínea dos mesmos.

Um aspecto a considerar na Distribuição, é o facto de alguns fármacos circularem no sangue ligado às proteínas plasmáticas. Além de ser um dos factores responsáveis por numerosas interações farmacológicas, apenas a fracção livre se encontra disponível para participar nos restantes processos de Farmacocinética, nomeadamente para se ligar aos seus locais de acção.

No processo de Metabolização, o fármaco sofre uma série de transformações químicas, de acordo com o tipo de reacções em que participa, sendo o sistema microssomático hepático o responsável por grande parte dessas reacções. Estas transformações levam à formação de metabolitos mais hidrossolúveis e em geral mais facilmente excretados pelo rim.

Os mecanismos envolvidos na Excreção renal levam a que a eliminação renal seja mais rápida e mais completa para as substâncias hidrossolúveis. Estas substâncias menos lipossolúveis não são reabsorvidas e são mais facilmente excretadas. As substâncias lipossolúveis são reabsorvidas ao longo do túbulo renal, dada a natureza lipídica das membranas tubulares, fenómeno também dependente do pH.

Estes conhecimentos justificam a aplicação dos estudos de farmacocinética na avaliação de Bioequivalência de um medicamento que pretende ser similar a um Medicamento de Referência (que tem que ser um Produto Inovador), estudos que vão ter como base estudos de Biodisponibilidade.

#### **4. Delineamento do estudo de Bioequivalência e a avaliação de resultados**

Para determinar a Bioequivalência de uma formulação Teste com uma formulação de Referência, a Agência Europeia do Medicamento recomenda um ensaio sequencial crossover com dois períodos. São seleccionados voluntários saudáveis, aos quais se atribui aleatoriamente a sequência de tratamento, separada por um período, onde se espera que qualquer efeito resultante do tratamento recebido no primeiro período seja eliminado, para se poder dar início ao segundo período. Após a administração do fármaco são retiradas amostras de sangue, em intervalos fixos de tempo, de forma a construir uma curva de concentração do fármaco no sangue ao longo do tempo.

Assim a partir da curva de concentração plasmática após uma dose única de um fármaco, é possível avaliar alguns parâmetros de Biodisponibilidade:

- concentração máxima do fármaco ( $C_{m\acute{a}x.}$ ) ( $t_{max.}$ ) momento em que se atinge a concentração máxima - área subjacente à curva (AUC)

Após administração de um fármaco, qualquer que seja a via utilizada (excepto a via endovenosa) há uma fase inicial, em que a concentração no sangue aumenta, porque a absorção é superior à eliminação. À medida que o tempo decorre, a quantidade por absorver e conseqüentemente a que é absorvida em cada intervalo de tempo reduzem-se progressivamente, ao mesmo tempo que a quantidade eliminada vai aumentando. Da interacção destes processos, acaba por se atingir ao fim de um determinado tempo ( $t_{max}$ ) a concentração máxima ( $C_{max}$ ). A partir daí a eliminação passa a ser superior à absorção, o que faz com que a concentração se reduza progressivamente.

Na prática não é possível nem viável determinar em termos absolutos a quantidade de fármaco absorvida, porque isso obrigava a dosear o fármaco e os seus metabolitos em todas as vias por onde se eliminasse.

Assim, o processo geralmente usado para calcular a quantidade absorvida é a determinação da área total subjacente à curva de concentração vs. tempo, que é designada por AUC (*gráfico 2*).

O parâmetro AUC é o que melhor traduz o perfil de concentração do fármaco no sangue ao longo do tempo, e é uma medida da quantidade de fármaco que atinge efectivamente a circulação sanguínea.

No entanto, como à absorção se sobrepõe a eliminação, é difícil saber só por este parâmetro, a quantidade exacta que entrou no organismo.

Recorre-se então à fracção de absorção (F) que se calcula a partir da comparação da AUC resultante da absorção pela via de administração em questão, com a AUC obtida após administração de igual dose por via endovenosa.

**$F = AUC_x / AUC_{iv}$  (FÓRMULA PARA CÁLCULO DA BIODISPONIBILIDADE)**

Conhecendo-se o valor de F, sabe-se a quantidade que foi absorvida, se se multiplicar F pela dose administrada.

A quantidade F traduz a Biodisponibilidade.

Portanto, duas preparações farmacêuticas equivalentes, isto é, com a mesma composição, a mesma quantidade e a mesma forma farmacêutica só podem ser consideradas como Bioequivalentes, se as suas Biodisponibilidades, em valor absoluto ao longo do tempo, forem análogas.

Os testes de Dissolução são sempre necessários, e são usados para identificar factores de formulação que podem influenciar e ter um efeito importante na Biodisponibilidade de um fármaco dado que a libertação é um factor crítico na Biodisponibilidade.

Estes estudos fazem parte da avaliação de Bioequivalência. Se uma substância activa é altamente solúvel, não são de esperar problemas de Biodisponibilidade, particularmente se o sistema é rapidamente dissolvido em intervalos fisiológicos de pH.

Se uma substância activa é considerada fracamente solúvel e altamente permeável, o passo limitante para a velocidade de absorção pode ser a dissolução. nestes casos é recomendada uma variedade de testes até que 90% do fármaco esteja dissolvido.

O conhecimento das propriedades de dissolução em diferentes condições de pH, agitação, energia iónica, surfactante, viscosidade, pressão osmótica é importante, dado que o comportamento do sistema sólido in vivo pode ser crítico para a dissolução do fármaco, independentemente das propriedades físico-químicas da substância activa.

Pode ser usado qualquer método para se provar a semelhança de perfil de dissolução, desde que justificado.

### **5. Conclusões**

Portanto, a comparação dos comportamentos terapêuticos de dois medicamentos que contêm a mesma substância activa é fundamental na determinação da possibilidade do uso alternativo do Inovador e de um medicamento similar. Um medicamento é considerado similar quando satisfaz os critérios de ter a mesma composição qualitativa e quantitativa de princípio activo, de ter a mesma forma farmacêutica e de ser bioequivalente.

Partindo do princípio que no mesmo indivíduo as concentrações plasmáticas sobreponíveis ao longo do tempo significam concentrações semelhantes no local de acção e portanto um efeito terapêutico sobreponível, os dados de Farmacocinética podem ser usados em vez dos resultados terapêuticos para estabelecer a Bioequivalência.

TEXTO EXTRAIDO DE  
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO  
[http://users.med.up.pt/joana\\_sm/bioequiv.htm](http://users.med.up.pt/joana_sm/bioequiv.htm)