

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

ROBERTA MENESES MARQUEZ DE AMORIM

**BIODISPONIBILIDADE COMO PARÂMETRO DE QUALIDADE
E SUA IMPORTÂNCIA NO REGISTRO DE MEDICAMENTOS**

FORTALEZA

2004

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

ROBERTA MENESES MARQUEZ DE AMORIM

**BIODISPONIBILIDADE COMO PARÂMETRO DE QUALIDADE
E SUA IMPORTÂNCIA NO REGISTRO DE MEDICAMENTOS**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmacologia Clínica.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

Co-Orientador: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes

**FORTALEZA
2004**

ROBERTA MENESES MARQUEZ DE AMORIM

**BIODISPONIBILIDADE COMO PARÂMETRO DE QUALIDADE E SUA
IMPORTÂNCIA NO REGISTRO DE MEDICAMENTOS**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmacologia Clínica.

Data da Aprovação: 08 de julho de 2004

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará

Profa. Dra. Gisela Costa Camarão
Universidade Federal do Ceará

Profa. Dra. Helena Serra Azul Monteiro
Universidade Federal do Ceará

“Dedico esta dissertação para minha família”

“Meus Pais, onde tudo começou”

“Meu Marido, companheirismo”

“Minha Filha, a continuidade”

AGRADECIMENTOS

A Deus, por se fazer sempre muito presente, dando-me forças para enfrentar todos os momentos dessa caminhada.

Minha Família por me compreender e me ajudar sempre, participando de todos os momentos desse trabalho, em especial os mais difíceis, me apoiando em tudo que fosse necessário.

Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes, minha orientadora, a qual me apoiou na construção do saber científico, através de seus ensinamentos, bem como, oferecendo a oportunidade de realização de cursos em outros estados brasileiros. Também pude observar o afincamento, a dedicação e o respeito à pesquisa clínica, ao voluntário, o que a faz conquistar espaços ainda obscuros.

Dr. Manoel Odorico de Moraes, por colaborar sempre com seus ensinamentos enriquecedores que muito contribuíram ao longo do Mestrado.

Dr. Fernando Antônio Frota Bezerra por estar sempre disposto a nos ensinar a ciência com sua grande arte e sabedoria de mestre.

Dra. Gisela Costa Camarão e Dra. Helena Serra Azul Monteiro por terem aceitado participar da banca examinadora da dissertação de mestrado.

Aos Professores do Curso de Pós-Graduação em Farmacologia, especialmente do Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica, por terem transmitido com muita sapiência seus conhecimentos.

Aos amigos da Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará por terem colaborado no meu engrandecimento científico, especialmente a Dra. Gilmara Silva de Melo Santana que colaborou de maneira significativa na correção dessa dissertação.

A Anvisa pela oportunidade e por ter proporcionado o aprimoramento dos meus conhecimentos.

À FINEP, MCT, MS, FUNCAP, CNPq, CAPES e Instituto Claude Bernard (InCB), pelo incentivo no desenvolvimento da pesquisa nacional.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de Variância
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC	Área sob a curva da concentração sanguínea de um fármaco no decorrer do tempo
BPC	Boas Práticas de Clínica
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
C_{max}	Pico da concentração máxima
CME	Concentração Mínima Efetiva
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CTM	Concentração Tóxica Mínima
DESI	Drug Efficacy Study Implementation Project Office da FDA
EUA	Estados Unidos da América
F	Fração biodisponível ou biodisponibilidade absoluta
F rel	Biodisponibilidade Relativa
FDA	Food and Drug Administration (Agência Reguladora de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos)
IC	Intervalo de Confiança
LIQ	Limite Inferior de Quantificação
MS	Ministério da Saúde
NAS	National Academy of Sciences
NRC	National Research Council
PNM	Política Nacional de Medicamentos
POP	Procedimento Operacional Padrão
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resoluções Específicas
$t_{1/2}$	Meia-Vida de Eliminação
TGI	Trato Gastrointestinal
T_{max}	Tempo no qual se atinge a concentração
UFC	Universidade Federal do Ceará
UNIFAC	Unidade de Farmacologia Clínica da UFC
Vd	Volume Aparente de Distribuição
Vel	Velocidade

LISTA DE FIGURAS

1.	Representação do percurso de um fármaco no organismo após sua administração por via oral.....	24
2.	Representação da administração de um fármaco em uma forma farmacêutica sólida, por via oral.....	25
3.	Representação da curva de concentração plasmática <i>versus</i> tempo.....	27
4.	Representação da curva de concentração plasmática <i>versus</i> tempo. Estimativa da área sob a curva concentração <i>versus</i> tempo (ASC) segundo a regra dos trapézios.....	28
5.	Representa o tempo que um fármaco permanece no organismo e a forma como pode ser excretada.....	30
6.	Representação de curvas plasmáticas <i>versus</i> tempo para 3 diferentes formulações de um mesmo fármaco.....	31
7.	Representação das concentrações CME e CTM de uma curva de concentração plasmática <i>versus</i> tempo obtida após a administração de um fármaco por via oral.....	32
8.	Representação das alterações na biodisponibilidade de fármacos induzidas na presença de alimentos (Fed) e estado de jejum (Fast).....	39
9.	Representação de uma membrana celular.....	44
10.	Mecanismos de transporte dos fármacos.....	47
11.	Representação simplificada do transporte ativo.....	48
12.	Representação simplificada da influência da liberação do fármaco nos fluidos para a absorção.....	68

RESUMO

BIODISPONIBILIDADE COMO PARÂMETRO DE QUALIDADE E SUA IMPORTÂNCIA NO REGISTRO DE MEDICAMENTOS. Roberta Meneses Marquez de Amorim. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Farmacologia Clínica. Fortaleza, 2004. Orientador: Maria Elisabete Amaral de Moraes.

Este trabalho aborda a biodisponibilidade dos fármacos, os fatores que a alteram e sua importância como parâmetro de qualidade para o registro de medicamentos no Brasil. Preliminarmente por uma questão metodológica será apresentada uma abordagem sobre farmacocinética onde será conceituada e comentada a absorção de fármacos e a biodisponibilidade. Com relação aos fatores que alteram a biodisponibilidade, são abordados aqueles relacionados ao paciente que abrange os fatores relacionados ao trato gastrointestinal, os relacionados ao sítio de absorção, os fatores genéticos, peso corporal, idade, sexo e alterações fisiológicas provocadas por doenças. São abordados ainda, os fatores relacionados ao fármaco onde são incluídos e comentados tópicos como estado físico, polimorfismo, tamanho de partícula, estado de solvatação, características de ionização, coeficiente de partição, modificações na forma química, formação de complexo, quiralidade, inativação antes da absorção, ligação às proteínas plasmáticas e teciduais, seletividade no sítio de absorção. São apresentados também, os fatores relacionados à formulação onde são discutidos o tipo de forma farmacêutica, tamanho das partículas e área superficial, tipo e quantidade de excipientes, variáveis do processo de fabricação, velocidade de dissolução do medicamento. Como suporte técnico é apresentado o planejamento de um protocolo de estudo de biodisponibilidade, abordando itens com regime de dosagem, delineamento do estudo, sujeito da pesquisa, estudo piloto e doseamento, metodologia analítica, farmacocinética e análise estatística. Por fim são abordados os aspectos regulatórios sobre biodisponibilidade no Brasil incluindo os critérios de aceitação para registro de medicamento de um estudo de biodisponibilidade. Diante da apresentação e discussão dos fatores biofarmacotécnicos e fisiológicos que interferem na biodisponibilidade do medicamento, objetiva-se subsidiar e justificar a necessidade dos estudos de biodisponibilidade comparativa para registro de medicamentos.

Palavras Chaves: biodisponibilidade, bioequivalência, absorção, medicamento, Anvisa

ABSTRACT

BIODISPONIBILITY AS A QUALITY PATTERN AND ITS IMPORTANCE TO THE REGISTRATION OF MEDICINES.

Roberta Meneses Marquez de Amorim. Dissertation submitted to the Post-graduation Program on Pharmacology, Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine of Federal University of Ceará, as a pre-requisite to the degree of Masters (MSc) on Clinical Pharmacology. Supervisor: Maria Elisabete Amaral de Moraes.

This work will discuss the bioavailability of drug, how it is changed and its importance as a quality pattern to the registration of medicines in Brazil. In this light, bioavailability will be previously conceptualized and discussed together with other topics relevant to the comprehension of this work. Bioavailability can be affected by both the patient conditions and the drug itself. In what regards the patient conditions, the important factors discussed here are gastrointestinal treatment, place of absorption, genetics factors, body weight, age, gender and physiological changes caused by illness. With regard to the drug, topics such as physical state, polymorphism, size of particle, state of solvability, characteristics of ionization, coefficient of partition, chemical alterations, complex formation, stereochemistry activity, inactivation before absorption, link to plasmatic and tissue proteins and selectivity in the place of absorption. Among the same lines, the formulation of medicines are also discussed, specially issues such as pharmaceutics' form, the size of particles, superficial area, type and quantity of excipients, variables of the manufacture process and the speed of dissolution of medicines. It is also presented a proposal of a protocol of study of bioavailability covering topics like dosing, outline of the study, the subject of the research, previous studies, analytical methodology, pharmacokinetic and statistics analysis. In the realm of regulation, considering the influence of biopharmacotecnic and physiological factors in the bioavailability of medicines, this work argues for the importance of previous submission of biodisponibility studies as a condition for the registration of medicines.

Key words: biodisponibility, bioavailability, medicines, absorption, Anvisa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Histórico	13
2	JUSTIFICATIVA	18
3	OBJETIVOS	19
4	METODOLOGIA	20
5	FARMACOCINÉTICA	21
5.1	Absorção de Fármacos	22
5.2	Biodisponibilidade	25
6	FATORES QUE PODEM ALTERAR A BIODISPONIBILIDADE	33
6.1	Fatores Relacionados ao Indivíduo	33
6.1.1	Relacionados ao Trato Gastrointestinal	33
6.1.2	Relacionados ao Sítio de Absorção	43
6.1.3	Genéticos	49
6.1.4	Peso Corporal	50
6.1.5	Idade	52
6.1.6	Sexo	53
6.1.7	Alterações Fisiológicas Provocadas por Doenças	53
6.2	Fatores Relacionados ao Fármaco	54
6.2.1	Estado Físico	54
6.2.2	Polimorfismo	55
6.2.3	Tamanho de Partícula	56
6.2.4	Estado de Solvatação	57
6.2.5	Características de Ionização	57
6.2.6	Coeficiente de Partição	58
6.2.7	Modificações na Forma Química	59
6.2.8	Formação de Complexo	60
6.2.9	Quiralidade	61
6.2.10	Inativação antes da absorção	62

6.2.11	Ligação às Proteínas Plasmáticas e Teciduais	62
6.2.12	Seletividade no Sítio de Ligação	65
6.3	Fatores Relacionados à Formulação ou a Forma Farmacêutica de um Medicamento	65
6.3.1	Tipo de Forma Farmacêutica	66
6.3.2	Tamanho das Partículas e Área Superficial	69
6.3.3	Tipo e Quantidade de Excipientes	69
6.3.4	Variáveis do Processo de Manufatura (fabricação)	71
6.3.5	Velocidade de Dissolução	72
7	PLANEJAMENTO DE UM PROTOCOLO DE ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE	74
7.1	Regime de Dosagem	74
7.2	Delineamento do Estudo	74
7.3	Sujeito da Pesquisa	75
7.4	Estudo Piloto e Doseamento	75
7.5	Metodologia Analítica	76
7.6	Farmacocinética e Análise Estatística	76
8	ASPECTOS REGULATÓRIOS DA BIODISPONIBILIDADE NO BRASIL	77
8.1	Histórico	77
8.2	Critérios de Estudo de Biodisponibilidade	79
8.2.1	Etapa Clínica	79
8.2.2	Etapa Analítica	82
8.2.3	Parâmetros Farmacocinéticos	83
8.2.4	Etapa Estatística	84
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	87
10	REFERÊNCIAS	91
11	GLOSSÁRIO	96
12	MODELO DE PROTOCOLO DE ESTUDO COMPARATIVO DE BIODISPONIBILIDADE	107

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico

Depois da segunda Guerra Mundial, as indústrias farmacêuticas passaram a produzir medicamentos em larga escala. Com o crescimento da produção vê-se no contexto mundial um aumento na oferta de medicamentos “similares” prescritos para as mesmas doenças, o que acarretou o comprometimento da eficácia clínica desses medicamentos. Isso foi constatado em diversas ocasiões e em vários países, onde muitas formulações causaram intoxicações e outras seqüelas (MEYER, 1999).

Diversos fatos provocaram a necessidade de que os medicamentos fossem avaliados e testados antes de serem liberados para o mercado. A realização dessa avaliação mais criteriosa aconteceu mundialmente em diferentes momentos.

Em um levantamento histórico mundial, temos uma seqüência de eventos que levaram os Estados Unidos da América (EUA) a exigir estudos de biodisponibilidade. Nesse país o fator desencadeante ocorreu no ano de 1937 com o erro na formulação do elixir de sulfanilamida contendo um solvente extremamente tóxico, o dietilenoglicol, que matou 107 pessoas, sendo a maioria crianças, demonstrando de forma dramática a necessidade de se estabelecer a segurança dos fármacos antes da sua comercialização, ou seja, estabelecer formulações adequadas dos produtos e de testes farmacológicos e toxicológicos completos do princípio ativo e do produto farmacêutico acabado. Com esse trágico evento o Congresso dos Estados Unidos sancionou em 1938, o Decreto Federal sobre Alimentos, Fármacos e Cosméticos e cria a *Food and Drug Administration* (FDA) para administrar e fazer valer o Decreto.

Em 1960, mais um episódio trágico com um novo fármaco sintético, a talidomida, recomendada como sedativo e tranqüilizante, que era vendido na Europa sem prescrição médica, por sua aparente ausência de toxicidade. Esperava-se que esse fármaco pudesse substituir e evitar mortes acidentais ou intencionais por doses excessivas de barbitúricos. Contudo foi constatado que o uso desse medicamento por gestantes provocava a focomelia ou a interrupção do desenvolvimento dos membros do feto, provocando o nascimento de milhares de bebês com defeitos

congênitos quanto à formação de membros e estruturas internas (do coração e do sistema gastrointestinal), suscitando a regulamentação farmacêutica mais forte ou que reforçasse as leis existentes, pois estava sendo constatado que a nova geração de fármacos sintéticos que estavam revolucionando a Medicina no momento, além de sanar, tinha um potencial tóxico. São criadas então, em 1962, as emendas de Kefauver-Harris sobre fármacos para assegurar a eficácia e a maior segurança do medicamento. Pela primeira vez, fabricantes de produtos farmacêuticos são obrigados a provar para o FDA a eficácia de seus medicamentos antes da comercialização.

Em 1966, a FDA faz um acordo com a National Academy of Sciences - National Research Council (NAS/NRC) para avaliar a segurança e a eficácia de 4.000 medicamentos que foram aprovados entre 1938 e 1962. Em 1969, uma força tarefa especial da FDA, denominada Drug Efficacy Study Implementation Project Office (DESI), inspecionou as recomendações da NAS/NRC e a partir desse momento só puderam continuar no mercado americano os medicamentos que satisfizessem os requisitos de segurança e eficácia.

Em 1970, o Tribunal de Apelações defendia o cumprimento das emendas, afirmando que o êxito comercial somente, não constitui prova substancial de segurança e eficácia do fármaco. Finalmente em 1973 a Corte Suprema dos EUA defende a lei de eficácia de fármaco de 1962, respaldando a ação do FDA para o controle de todas as classes de produtos. Devido ao histórico precedente, a partir da década de 70 a *Food and Drug Administration* implanta um programa de equivalência para determinados medicamentos para se avaliar diferenças significativas entre esses, para que se comprovasse requisitos básicos de eficácia terapêutica e segurança e para se evitar casos de ineficiência clínica inicia-se a partir daí a execução de estudos de biodisponibilidade. Estes estudos foram também impulsionados pelo desenvolvimento de medicamentos genéricos (www.fda.gov, 2004).

A partir da década de 60 muitos países da Europa promulgam suas leis sobre medicamentos com mais efetividade e especificidade. Uma primeira geração de leis exigia apenas a segurança (inocuidade) sem a necessidade de demonstrar eficácia. Mas após o episódio da Talidomida, em 1962, uma segunda geração de leis passava a exigir segurança e eficácia, demonstradas com ensaios clínicos

controlados. Isso aconteceu em 1961 com o Japão, onde se inicia desde essa data um processo de alterações legislativas nesse campo. Em 1964, Noruega e Suécia fazem suas modificações.

Em 1968 a Inglaterra aprova sua lei. Já a Alemanha promulga sua lei em 1976 e a Áustria, Bélgica e Grécia aprovam as suas em 1983. Verifica-se, portanto, que nesses últimos quarenta anos há uma acentuada evolução no nível de exigências das leis com a intenção de garantir qualidade e eficácia e minimizar acidentes pela falta de segurança dos medicamentos.

Na Espanha foi em 1999, com a publicação do Decreto Real 520/1999 que se estabelece como objetivo essencial que os medicamentos autorizados e registrados nesse país atendam a critérios de qualidade, segurança (inocuidade) e eficácia conforme a normativa sobre medicamentos da União Européia.

Acompanhando essa evolução, a França também em 1999 promoveu a publicação de decreto com disposições que visam ampliar o mercado de medicamento genérico e a legislação que define este como especialidade genérica. A partir daí é que se impulsionou a execução de ensaios de bioequivalência. No Canadá aconteceu a partir de 1997, e finalmente no Brasil onde o processo inicia-se com a publicação da Lei nº 9.787 em 1999, que definiu medicamento genérico, e do primeiro regulamento técnico para registro de medicamento genérico baixado pela Resolução nº 391/99, a partir de então, com o conceito de intercambialidade, suscitou uma maior preocupação com critérios de eficácia, segurança e de qualidade dos medicamentos, e dessa forma aumentou-se a consciência de que ensaios envolvendo a biodisponibilidade de medicamentos são necessários para a garantia desses critérios (www.eudra.org, 2004).

Além disso, nas últimas décadas, o desenvolvimento de novas tecnologias tem contribuído para alteração de muitos conceitos que envolvem a formulação, as técnicas de manufatura e/ou produção e a garantia de qualidade dos medicamentos.

Durante muito tempo a indústria farmacêutica não percebeu a importância da disponibilidade biológica das substâncias, a partir das formas farmacêuticas. Os formuladores ficavam satisfeitos quando cumpriam as especificações pré-determinadas nos testes físicos e químicos tradicionais.

Um fármaco administrado numa determinada forma farmacêutica, por exemplo, o comprimido, deve ser liberado e atingir o sítio de ação no seu estado ativo para que possa exercer uma resposta farmacológica. As propriedades físico-químicas do princípio ativo, a tecnologia de fabricação, as características da forma farmacêutica e os fatores fisiológicos que controlam a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação dos fármacos devem ser considerados na formulação de medicamentos (AIACHE *et al.*, 1983).

A noção de disponibilidade da substância ativa a partir de um medicamento surgiu quando foi observada a não equivalência terapêutica entre especialidades farmacêuticas, até o momento considerado como substituíveis, devido à presença do mesmo fármaco, na mesma dose unitária, na mesma forma farmacêutica. A dificuldade e, às vezes, a impossibilidade de realizar comparações rigorosas dos resultados terapêuticos dos medicamentos considerados equivalentes conduziu à necessidade de determinar sua biodisponibilidade antes de admitir que sejam equivalentes e intercambiáveis (AIACHE *et al.*, 1983).

A compreensão do conceito relativo à biodisponibilidade de medicamentos adquire papel fundamental, uma vez que produtos considerados similares e intercambiáveis, por conterem o mesmo princípio ativo, na mesma dosagem, e numa forma farmacêutica semelhante, demonstraram não ser equivalentes terapêuticos.

Dessa forma constata-se que a eficácia clínica de um medicamento não é atribuída somente à atividade intrínseca do princípio ativo. Os componentes da formulação, ou seja, os excipientes e os processos de fabricação podem também afetar o comportamento de um medicamento no organismo, dando origem a casos de ineficácia ou até mesmo a potenciação dos efeitos colaterais e de intoxicação de pacientes (STORPIRTIS, 1996). Um exemplo disso foi o caso de intoxicação por anticonvulsivantes em epiléticos australianos. O caso foi investigado na cidade de Brisbane, onde todos os pacientes afetados estavam tomando um medicamento à base de fenitoína e nos quais a redução da dose aboliu os sintomas. Observou-se que o excipiente nas cápsulas de fenitoína implicadas havia sido mudado de sulfato de cálcio para lactose alguns meses antes do surto, e que tal mudança podia resultar numa biodisponibilidade alterada do fármaco e, conseqüentemente, em toxicidade.

Em 1971, pesquisadores finlandeses mostraram que os níveis sanguíneos de digoxina, resultantes da administração contínua de dois preparados comerciais eram pronunciadamente diferentes, com as disparidades sendo suficiente para intoxicar alguns pacientes, supostamente recebendo uma quantidade da preparação com maior biodisponibilidade, equivalente a uma dose anteriormente demonstrada como suficiente para a manutenção. Aproximadamente na mesma época, uma mudança aparentemente pequena no processo de fabricação do Lanoxin (preparação de digoxina feita na Inglaterra pela Wellcome) resultou em perda de potência conseqüente à baixa biodisponibilidade. Essas alterações chamaram a atenção para a não equivalência dos comprimidos de digoxina disponíveis no Reino Unido e alertaram os médicos para a toxicidade potencial do tratamento com diferentes formulações de digoxina (BARCELLOS, 2003).

Verifica-se também que não é suficiente elaborar um produto tecnicamente perfeito, isso significa dizer, dentro de todos os parâmetros físico-químicos e biofarmacotécnicos. É necessário que a forma farmacêutica empregada seja capaz de liberar o princípio ativo na quantidade e na velocidade adequadas, de modo a garantir a eficácia do tratamento e a segurança do paciente. Portanto, observou-se que o cumprimento das especificações relativas a cada forma farmacêutica como a identificação, pureza, densidade, volume ou peso médio, desintegração, uniformidade de conteúdo, dissolução e determinação de teor entre outras, não certifica a biodisponibilidade do medicamento no organismo. Isto significa que os ensaios farmacopéicos não evidenciam as diferenças entre as formulações devidas, por exemplo, às alterações de técnicas de fabricação ou, até mesmo, alterações na qualidade das matérias-primas.

2. JUSTIFICATIVA

É de grande importância o conhecimento da influência dos fatores biofarmacotécnicos sobre a liberação e absorção de princípios ativos, na biodisponibilidade de um medicamento e, conseqüentemente, sobre sua eficácia e segurança clínicas.

É fundamental ressaltar os principais fatores que afetam a biodisponibilidade, no sentido de contribuir para a disseminação, no mercado brasileiro de medicamentos, de aplicações e conceitos fundamentais relativos à biodisponibilidade, ao desenvolvimento farmacotécnico e acima de tudo à garantia da qualidade dos medicamentos.

Nesse contexto, o foco desse trabalho ficará centrado nas formas farmacêuticas sólidas de uso oral, já que a grande maioria dos estudos de biodisponibilidade é voltada para esse tipo de medicamento, e a absorção do medicamento nesta forma farmacêutica e por esta via é bastante afetada quando se alteram propriedades fisiológicas, propriedades físico-químicas e aspectos da fabricação e da formulação.

3. OBJETIVOS

Apresentar os principais fatores que alteram a absorção do princípio ativo e conseqüentemente alteram a biodisponibilidade do medicamento.

Demonstrar que o ensaio de biodisponibilidade é um elemento importante e necessário, devendo por isso constar nos processos de registro de medicamentos como um parâmetro de qualidade.

4 METODOLOGIA

Essa é uma pesquisa qualitativa e a metodologia utilizada neste trabalho foi a avaliação publicações de:

- Livros relacionados ao tema (farmacologia, farmacologia clínica, farmacotécnica e outros da área de saúde);
- Trabalhos publicados nos bancos de dados: LILACS e MEDLINE;
- Pesquisas nos “sites” oficiais das Agências Regulatórias de Medicamentos;
- Legislação de Medicamentos vigente.

5 FARMACOCINÉTICA

A farmacocinética pode ser definida como o estudo da cinética (relação quantitativa entre a variável independente *tempo* e a variável dependente *concentração*) dos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um fármaco (princípio ativo) e/ou seu(s) metabólito(s). Em geral, são todas as modificações que um sistema biológico produz em um princípio ativo, incluindo as modificações das respostas farmacológicas, terapêuticas ou tóxicas em animais e seres humanos (ANSEL, *et al.*, 2000).

Podemos ainda conceituar Farmacocinética Clínica como a aplicação dos princípios farmacocinéticos para a utilização eficaz e segura dos medicamentos em seres humanos (sadios ou doentes). Desse modo esses princípios são importantes no delineamento dos esquemas terapêuticos.

A compreensão e a aplicação cuidadosa dos princípios farmacocinéticos podem freqüentemente auxiliar no estabelecimento e manutenção de quantidades terapêuticas e não tóxicas dos medicamentos no organismo; isto por permitir uma escolha racional da dose, freqüência e via de administração. Além disso, em muitos casos as características dos pacientes são reconhecidamente responsáveis por alterações do movimento do fármaco naquele organismo, ou seja, das propriedades farmacocinéticas desta substância em particular.

Em uma ampla visão, a compreensão da farmacocinética pode favorecer as chances de segurança e eficácia da terapêutica medicamentosa. A farmacocinética estabelece estreita relação com duas outras importantes áreas do estudo farmacológico: a biofarmácia e a farmacodinâmica. O efeito ou resposta terapêutica é o resultado dos fenômenos que ocorrem após administração de um medicamento e estes dependem, por sua vez, das características do fármaco, das características do indivíduo e, o mais importante, da interação entre estes dois fatores: fármaco e indivíduo (BARCELLOS,2003).

5.1 Absorção de Fármacos

A absorção de fármacos é definida como a passagem deste, de seu local de administração para o plasma. Portanto, é importante para todas as vias de administração, exceto a via intravenosa. As principais vias de administração são: oral, sublingual, retal, inalatória, parenteral (subcutânea, intradérmica intramuscular, intravenosa, intratecal) e aplicação em superfícies epiteliais (RANG, *et al.*, 2004).

Para que um fármaco administrado por via oral possa exercer sua ação, o mesmo deve ser absorvido, transportado pelos líquidos corporais, através das barreiras das membranas biológicas, ao tecido ou órgão alvo, interagir com o receptor (sítio de ação), provocando uma alteração da função celular e estimular a resposta farmacológica (GENNARO, 1990). Assim sendo, não é suficiente administrar as doses adequadas, nos horários corretos ao paciente, sendo necessário, também, que a forma farmacêutica libere o princípio ativo tornando-o disponível para ser absorvido através das membranas do trato gastrointestinal (LEHIR, 1995; GOODMAN, *et al.*, 2002; RANG, *et al.*, 2004).

Após a administração oral de um fármaco em uma forma farmacêutica sólida, a absorção desse fármaco pelo trato gastrointestinal é regulada por fatores, como estado físico do fármaco, área da superfície para a absorção, fluxo sanguíneo e concentração no local de absorção. Em comparação com outras vias, a oral é considerada a mais conveniente, segura, simples e natural. As desvantagens dessa via são a resposta lenta, absorção incompleta e irregular, dependência de fatores relacionados ao fármaco, à forma farmacêutica e ao paciente. Grande parte da absorção gastrointestinal ocorre por processos passivos, o fármaco é mais bem absorvido na forma não ionizada e mais lipofílica.

O estômago que tem como principal função a digestiva é revestido por uma membrana espessa, coberta de muco, com pequena área de superfície e alta resistência elétrica. Já o intestino possui uma membrana fina, tem baixa resistência elétrica e uma grande área superficial, sua principal função é absorção de nutrientes (GOODMAN, *et al.*, 2002). Dessa forma, para que um fármaco atinja seu local de ação precisa atravessar várias membranas biológicas, como as do epitélio gastrointestinal, pulmonar, renal, vascular e barreira hematoencefálica, entre outras. A

estrutura bioquímica das membranas é complexa e composta de lipídeos, proteínas, lipoproteínas e polissacarídeos.

A química das membranas corporais é diferente, mas pode-se considerar que elas possuem uma camada lipídica bimolecular ligada de ambos os lados a uma camada de proteína. Cada molécula de lipídio na camada dupla pode movimentar-se no sentido lateral, conferindo à membrana flexibilidade, fluidez, grande resistência elétrica e relativa impermeabilidade a moléculas altamente polarizadas. Certas proteínas da membrana embutidas na dupla camada agem como receptores, que proporcionam vias de sinalização elétrica ou química e alvos seletivos para as ações dos fármacos. Estes atravessam essas membranas de duas formas: por processos passivos (difusão passiva) ou por mecanismos de transportes especializados.

A passagem de um fármaco através de uma membrana onde esta não participa do processo de transporte, ou seja, o fármaco é absorvido passivamente é o chamado processo passivo ou difusão passiva. Este é dirigido pelas diferenças na concentração existente na membrana (gradiente de concentração) onde as moléculas do fármaco atravessam a membrana do lado de maior concentração (o local de absorção) para o de menor concentração (o sangue).

Devido à natureza lipídica da membrana celular, esta é altamente permeável a fármacos lipossolúveis. A velocidade de difusão de um fármaco através da membrana depende da sua concentração, da extensão relativa de sua afinidade por lipídeos e da sua hidrofobicidade (coeficiente de partição lipídica).

Alguns fármacos são conduzidos através da membrana por mecanismos mais ativos e seletivos que envolvem componentes de membrana, os chamados carreadores, que formam complexos com o fármaco na superfície da membrana e dessa forma movem-se através dela e quando o fármaco é liberado o carreador volta ao seu local de origem. Esse tipo de transporte ou mecanismo especializado é caracterizado por seletividade, inibição competitiva por congêneres, necessidade de energia, saturabilidade e movimento contra um gradiente eletroquímico.

A maioria dos fármacos é um ácido ou base orgânica fraca e por isso a absorção é bastante influenciada pelos graus de ionização ou características de dissociação específicas conforme se apresentam para as barreiras de membranas (ANSEL, *et al.*, 2000; GOODMAN, *et al.*, 2002).

Na Figura 1 está representado o percurso do fármaco no organismo após sua administração por via oral.



Figura 1: Representação do percurso de um fármaco no organismo após sua administração por via oral. (Cedido por Moraes, M.O., 2004).

Raramente um fármaco apresenta uma biodisponibilidade relativa de 100% após a administração oral. Isso ocorre porque muitos fármacos sofrem os efeitos de primeira passagem, resultando em degradação metabólica antes de sua entrada na circulação sistêmica.

Além do efeito de primeira passagem, outros fatores (Figura 2) podem contribuir para uma absorção incompleta de uma dose de um medicamento administrado por via oral, como por exemplo, a formulação, dissolução, interações físicas e químicas com o conteúdo gastrointestinal, tempo de esvaziamento gástrico, motilidade intestinal, além dos fatores ligados ao processo de fabricação, à forma farmacêutica, entre outros.

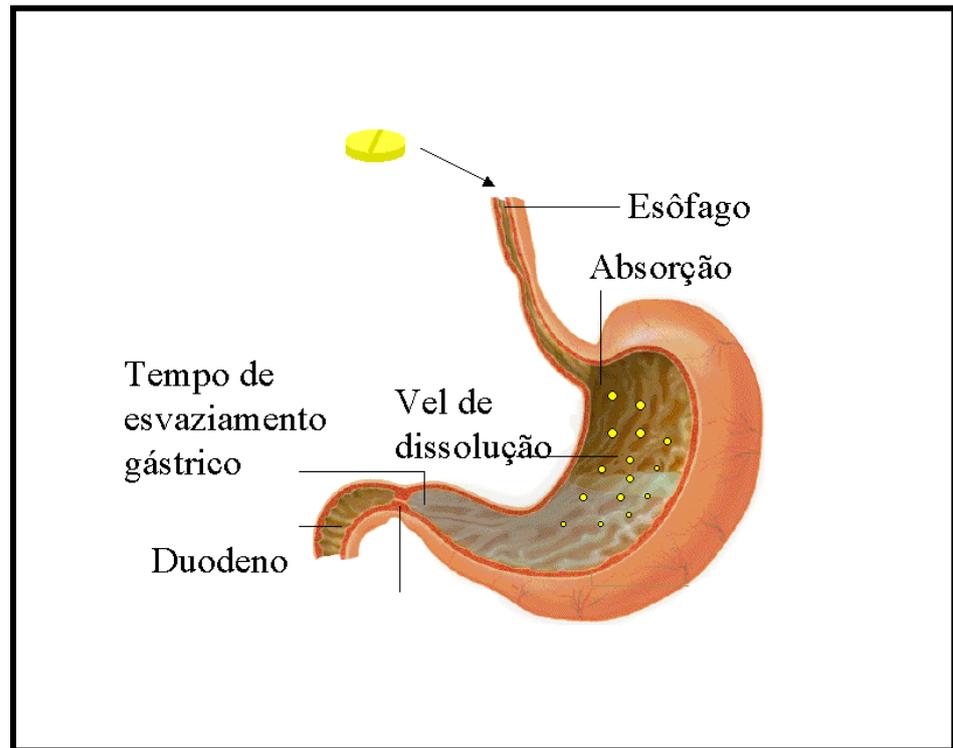


Figura 2. Representação da administração de um fármaco em uma forma farmacêutica sólida, por via oral. A absorção pode ser influenciada por fatores como velocidade (Vel) de dissolução e tempo de esvaziamento gástrico.

5.2 Biodisponibilidade

O conceito de biodisponibilidade refere-se a uma medida da extensão e da velocidade com que um fármaco, que é absorvido a partir de uma forma farmacêutica, alcança o seu local de ação. Esta é uma ótima medida de avaliação da eficiência terapêutica e do efeito clínico desejado de uma forma farmacêutica, ou seja, avaliação da eficácia do medicamento.

A biodisponibilidade depende da entrada na corrente sanguínea (absorção) e do perfil farmacocinético do fármaco ou do seu metabólito em função do tempo. Os estudos de biodisponibilidade são efetuados principalmente com formas farmacêuticas de uso oral. Os dados sobre biodisponibilidade são usados para determinar a quantidade absorvida do fármaco a partir de uma forma farmacêutica, a velocidade de absorção, a duração de sua presença no tecido biológico e a relação entre as concentrações sanguíneas/plasmáticas, a eficácia clínica e a toxicidade do fármaco.

Os estudos de biodisponibilidade são realizados a partir da administração da forma farmacêutica de um fármaco e determinando-se o seu percurso no organismo a partir de dados da curva de concentração sanguínea *versus* tempo, ou dados de excreção urinária.

Quando determinamos a concentração sanguínea de um fármaco, os parâmetros farmacocinéticos mais importantes a serem considerados numa avaliação de biodisponibilidade, que permitem avaliar a eficiência com que uma forma farmacêutica libera o fármaco na corrente sanguínea, são:

C_{max}: o pico da concentração máxima. Representa a maior concentração sanguínea obtida após administração oral e está diretamente relacionado com a fração absorvida do fármaco.

T_{max}: o tempo no qual se atinge a concentração C_{max}. Este parâmetro relaciona-se com a velocidade de absorção e determina a concentração máxima após administração oral.

ASC: área sob a curva da concentração sanguínea de um fármaco no decorrer do tempo.

A Figura 3 representa uma curva de concentração plasmática *versus* tempo, e ilustra os principais parâmetros farmacocinéticos utilizados nos estudos de biodisponibilidade. Estão representados a concentração máxima (C_{max}), o tempo de concentração máxima (T_{max}) e a área sob a curva (ASC); (ANSEL, *et al.*, 2000).

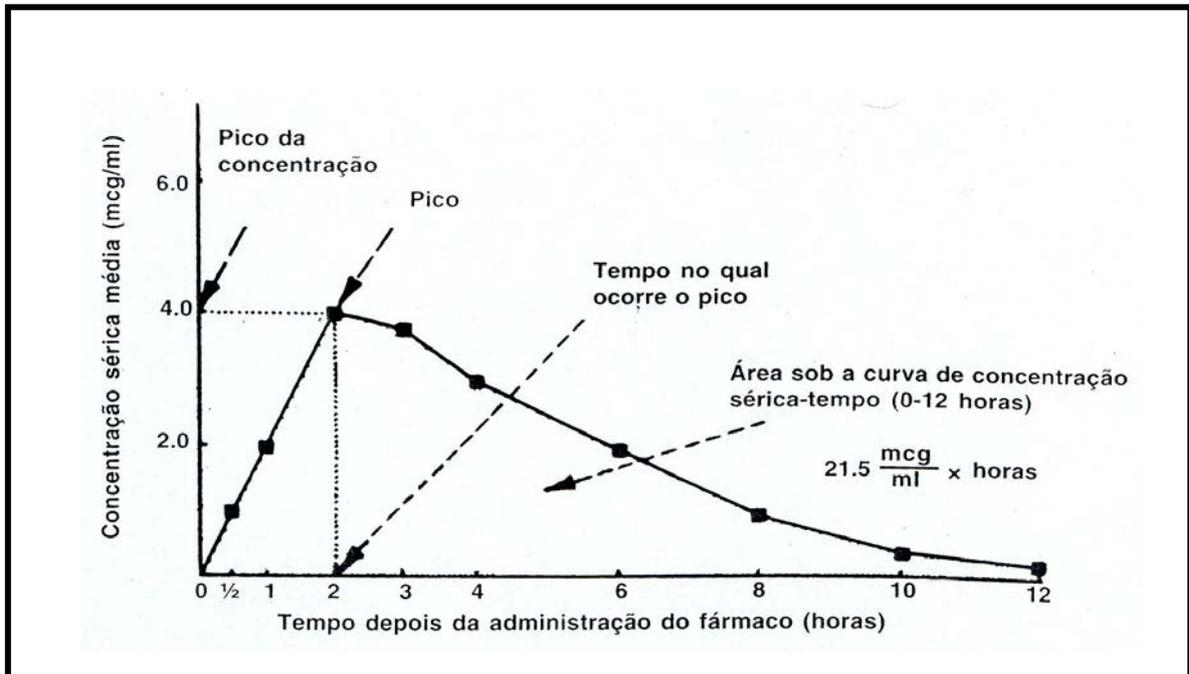


Figura 3. Representação da curva de concentração plasmática *versus* tempo. *Pico* representa a concentração máxima obtida (C_{max}); *Tempo no qual ocorre o pico* representa o T_{max} . A área sob a curva de concentração sérica-tempo representa ASC (ANSEL, *et al.*, 2000)

A concentração máxima do fármaco será maior quanto mais completa seja a absorção, já que a eliminação se inicia imediatamente após o fármaco alcançar a corrente sanguínea. A dose administrada é um dos fatores que determina a concentração sanguínea máxima obtida (C_{max}). Muitas vezes a concentração máxima está relacionada com a intensidade do efeito.

O T_{max} é empregado geralmente como uma medida da velocidade de absorção, ou seja, é a velocidade de absorção que determina o tempo necessário para que a concentração mínima efetiva seja atingida e assim, tenha início o efeito farmacológico desejado. Mudanças na velocidade de absorção do fármaco resultam em alterações nos valores de C_{max} e T_{max} .

A área sob a curva de concentração sanguínea *versus* o tempo (ASC) é o parâmetro mais importante na determinação da biodisponibilidade, pois representa a fração que entra na circulação e é independente da velocidade de absorção.

Calcula-se mediante integração numérica, pelo método dos trapézios e se expressa em termos de concentração versus tempo (Figura 4).

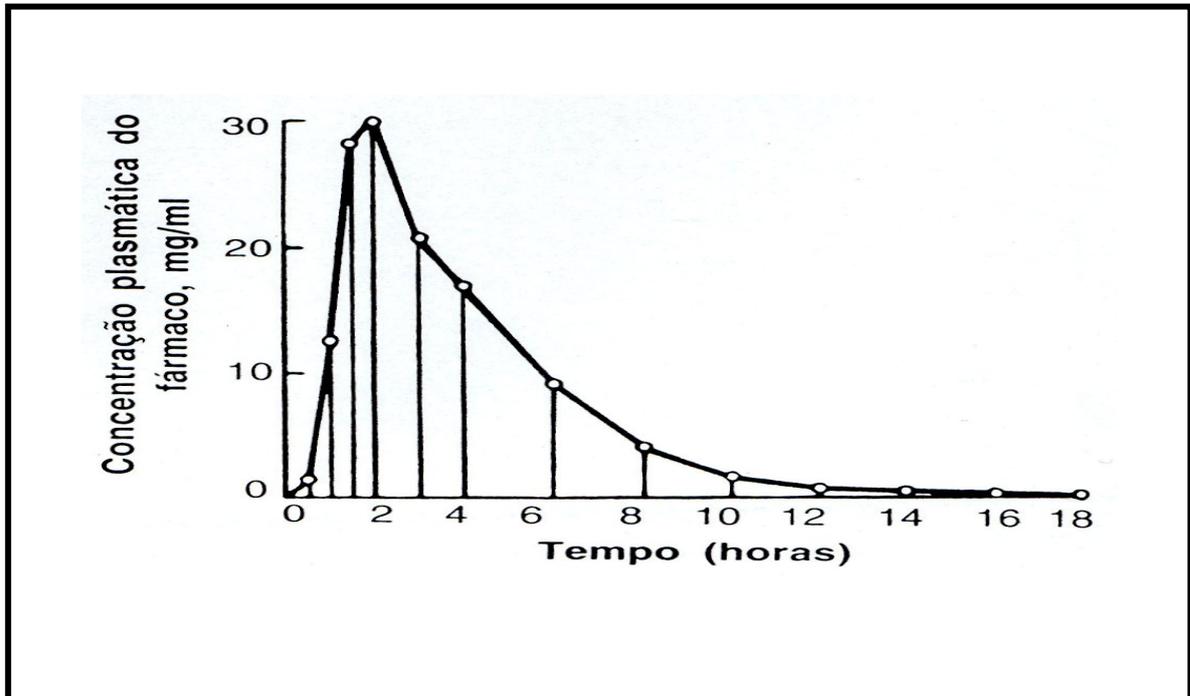


Figura 4. Representação da curva de concentração plasmática *versus* tempo. Estimativa da área sob a curva concentração *versus* tempo (ASC) segundo a regra dos trapézios.

Por intermédio da comparação dos valores da área sob a curva da concentração sanguínea versus tempo pode-se determinar a biodisponibilidade relativa das formulações que estão sendo estudadas, desde que o “clearance”, seja constante para os voluntários em estudo (ARANCIBIA,1978; ROWLAND & TOZER, 1995).

Geralmente os estudos de biodisponibilidade são efetuados em voluntários saudáveis, administrando uma dose do medicamento a ser avaliado e efetuando determinações da concentração do medicamento no sangue em intervalos de tempo regulares e apropriados, de maneira a definir uma curva que inclua tanto a fase de absorção como a de eliminação.

Pode-se fazer administração de doses múltiplas em intervalos regulares, nesse caso a concentração do medicamento no sangue aumenta progressivamente

até atingir o estado de equilíbrio ou a concentração “platô”. Essa forma de administração geralmente é escolhida quando se tem dificuldade de avaliar a concentração sanguínea de um medicamento administrado por dose única, devido aos baixos níveis sanguíneos obtidos e que não permitem uma avaliação segura.

A biodisponibilidade pode ser calculada pela comparação da área sob a curva da concentração plasmática versus tempo de uma formulação administrada por via intravenosa (padrão de comparação) e outra formulação administrada por via oral e pode ser expressa pela equação abaixo.

$$F \% = \frac{ASC_1 \times 100}{ASC_2}$$

Onde,

F = fração biodisponível ou biodisponibilidade absoluta;

ASC₁ = área sob a curva da formulação por via oral;

ASC₂ = área sob a curva da formulação por via intravenosa.

Os dados sobre biodisponibilidade são geralmente usados para determinar a quantidade de fármaco absorvida a partir de uma forma farmacêutica, a velocidade de absorção, permanência do fármaco em tecido ou líquido biológico e a relação entre as concentrações sanguíneas a eficácia clínica e a toxicidade do fármaco.

A biodisponibilidade de medicamentos que apresentam importante eliminação por via renal pode ser calculada determinando-se a concentração urinária do fármaco na sua forma inalterada e de seus metabólitos (Figura 5).

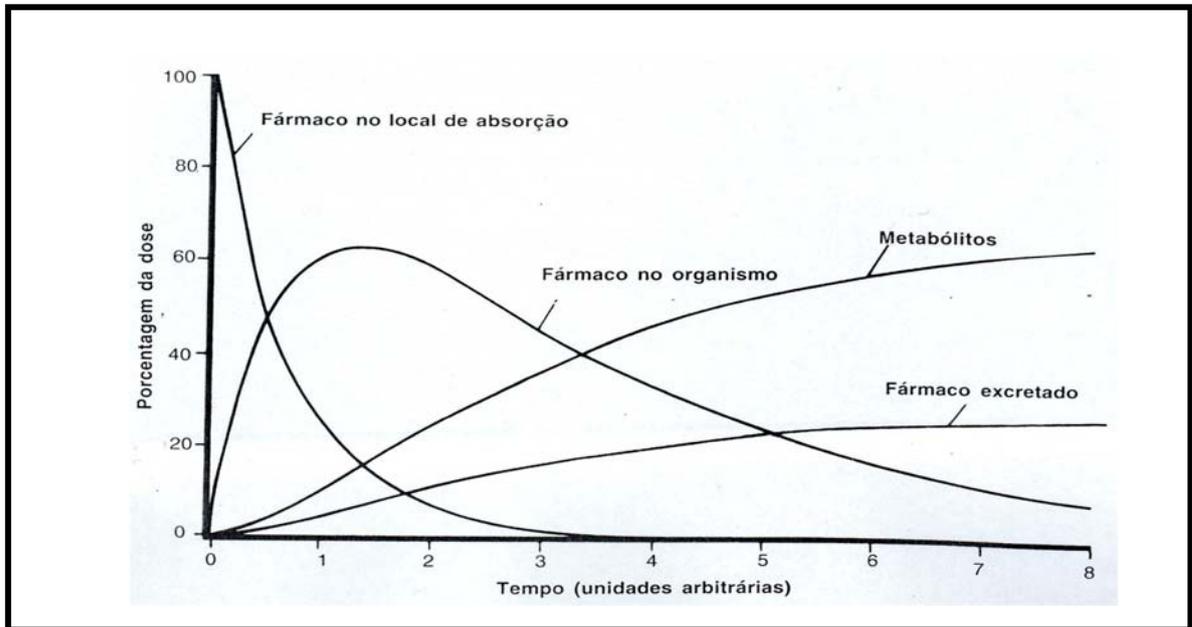


Figura 5. Representa o tempo que um fármaco permanece no organismo e a forma como pode ser excretada (ROWLAND & TOZER, 1995).

Os resultados dos estudos de biodisponibilidade podem ser analisados estatisticamente e permite determinar fontes de variação e se estas são significativas em um determinado nível de confiança.

A comparação da biodisponibilidade de diferentes formulações, ou seja, entre medicamentos que possuem o mesmo fármaco, na mesma concentração, mesma via de administração e preferencialmente na mesma forma farmacêutica, mas, por exemplo, de fabricantes diferentes, consiste no que se chama de biodisponibilidade relativa ou bioequivalência. Os parâmetros farmacocinéticos utilizados na avaliação comparativa de bioequivalência de medicamentos são C_{max} , T_{max} e ASC.

Comparando-se dois medicamentos A e B, administrados por via extravascular, considerando que o medicamento B é o de referência, obtém-se a biodisponibilidade relativa de A, que pode ser expressa pela equação a seguir.

$$F \text{ rel } \% = \frac{ASC_A}{ASC_B} \times 100$$

Onde,

F rel = biodisponibilidade relativa;

ASC_A = área sob a curva da formulação A;

ASC_B = área sob a curva da formulação B (medicamento de referência).

O medicamento de referência tem biodisponibilidade conhecida, além de eficácia, segurança e posologia, determinados através de ensaios clínicos (ANSEL, *et al.*, 2000).

A Figura 6 ilustra a curva de concentração plasmática *versus* tempo e as áreas sob a curva para quantidades iguais de fármaco em dois medicamentos distintos, após administração oral.

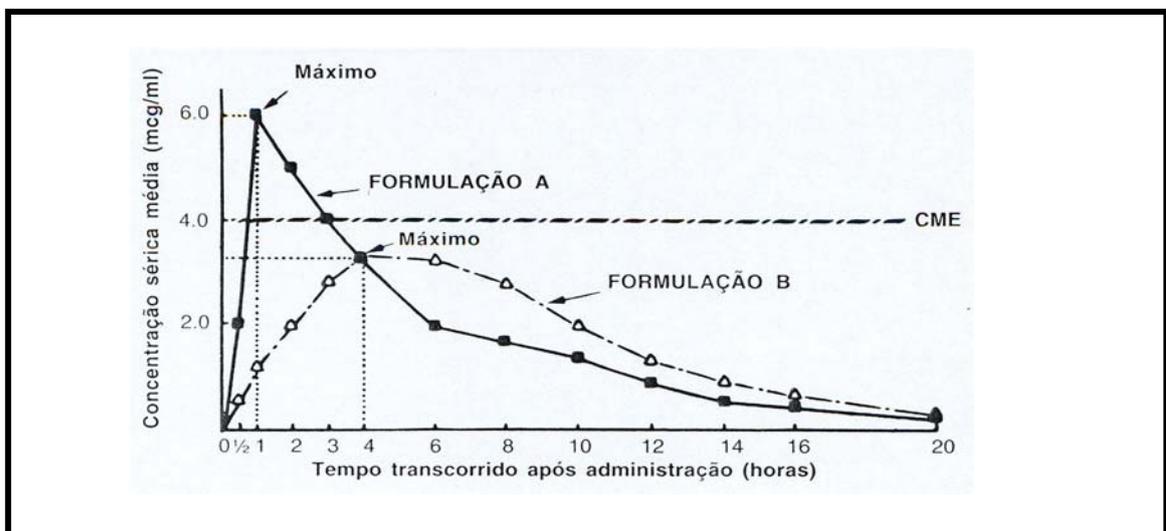


Figura 6. Representação de curvas plasmáticas *versus* tempo para 2 diferentes formulações de um mesmo fármaco. CME: Concentração Mínima Efetiva. (ROWLAND & TOZER, 1995).

A concentração mínima de fármaco que produz os efeitos desejados no paciente é denominada Concentração Mínima Efetiva (CME), enquanto que aquela que produz efeitos indesejáveis e compromete a segurança do paciente é denominada Concentração Tóxica Mínima (CTM).

O ideal é que a concentração plasmática do fármaco seja mantida entre a CME e a CTM, a chamada janela terapêutica do fármaco, durante o período que se deseja que o fármaco atue para deste modo garantir a segurança do paciente e a eficácia do tratamento (Figura 7).

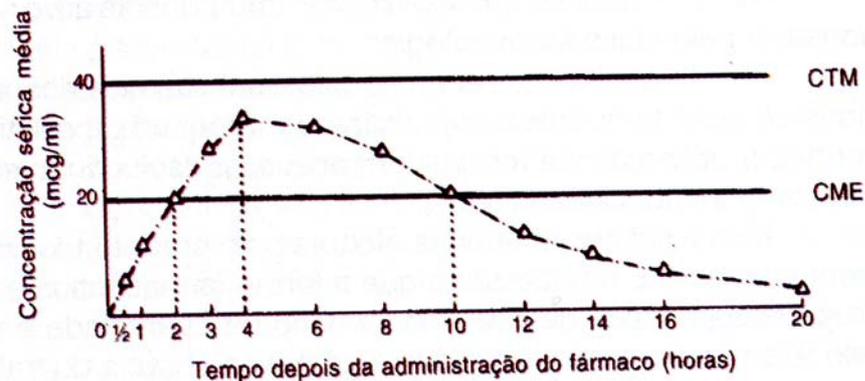


Figura 7. Representação das concentrações CME e CTM de uma curva de concentração plasmática *versus* tempo obtida após a administração de um fármaco por via oral (ROWLAND & TOZER, 1995).

Para que se garanta a confiabilidade dos resultados além de conhecer as características físico-químicas e farmacocinéticas do fármaco; o planejamento da pesquisa, o protocolo de ensaio ou plano experimental, aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa, deve ser rigorosamente planejado, reduzindo ao mínimo o número de fatores que possam influenciar os resultados. Ressalte-se a necessidade de se empregar metodologia analítica adequada; utilizar métodos estatísticos capazes de indicar que as diferenças encontradas, no caso dos estudos de bioequivalência, sejam devido aos medicamentos e não às condições experimentais.

6 FATORES QUE PODEM ALTERAR A BIODISPONIBILIDADE

A biodisponibilidade de um medicamento está intimamente ligada à absorção do fármaco. Os fármacos administrados por via oral precisam ser absorvidos, para que alcancem a corrente sanguínea e seu local de ação. A absorção de fármacos por via oral é um processo complexo e depende de vários fatores que serão descritos a seguir.

6.1 Fatores Relacionados ao Indivíduo

6.1.1 Fatores Relacionados ao Trato Gastrointestinal (TGI)

Os principais órgãos do trato gastrointestinal (TGI) que estão direta ou indiretamente ligados à absorção são o estômago, intestino delgado, intestino grosso e cólon. O intestino delgado é composto dos segmentos duodeno, jejuno e íleo, que diferem entre si em aspectos morfológicos, anatômicos, em relação às secreções e em valores de pH (GIBALDI, 1991; GOODMAN, *et al.*, 2002).

6.1.1.1 pH do TGI

O pH do local de absorção é fundamental, pois vários fármacos são ácidos ou bases orgânicas fracas e podem estar na forma não ionizada (apolares ou sem carga) ou ionizada (polar). A forma não ionizada é geralmente lipossolúvel. A fração de cada forma depende do pH do meio de solubilização e do pKa do fármaco. Em pH ácido, os ácidos fracos estão na forma não ionizada, sem carga, lipossolúveis, ultrapassam facilmente membranas biológicas. Os fármacos ácidos são mais bem absorvidos no estômago, cujo pH é próximo a 2. Conseqüentemente as bases fracas em meio ou pH ácido permanecem na forma ionizada (protonada), pouco lipossolúveis e portanto não são significativamente absorvidas na superfície gástrica. O intestino delgado (duodeno) é o local de maior importância para a absorção de fármacos. Devido ao seu pH de cerca de 6,5 e a grande área superficial absorve bem tanto ácidos quanto bases fracas (duodeno pH entre 8 e 8,5).

O pH do meio pode influenciar a ionização de fármacos e, por isso, afetar a lipossolubilidade e a permeabilidade do fármaco à membrana. A mudança de pH

que ocorre ao longo do trato gastrointestinal, variando do pH = 1 (no estômago), passando por pH = 6,5 no intestino delgado ao pH 7 a 8 (no intestino grosso) é importante para o grau de absorção do fármaco, juntamente com o coeficiente de partição lipídio/água e o pKa (ANSEL, *et al.*, 2000).

Os valores de pH intestinal são mais altos do que os valores do pH gástrico, devido à neutralização do ácido gástrico por íons bicarbonato secretado pelo pâncreas dentro do intestino delgado.

O pH gastrintestinal pode influenciar a absorção de fármacos na estabilidade química, na dissolução ou na absorção, se o fármaco é um eletrólito fraco. Degradação química devido à hidrólise pH-dependente pode ocorrer no TGI e o resultado dessa instabilidade é a biodisponibilidade incompleta de um medicamento, já que somente uma fração da dose administrada alcança a corrente sanguínea na forma intacta.

A benzilpenicilina é um exemplo clássico de degradação química após administração oral deste fármaco, a extensão dessa degradação depende do tempo de permanência no estômago e do pH gástrico. Eritromicina e Omeprazol são exemplos de fármacos que sofrem degradação em valores de pH ácidos, portanto eles devem ser formuladas nas forma farmacêuticas de revestimento entérico, onde suportam a passagem pelo estômago e podem ser liberados e absorvidos no intestino e a partir de então alcançar o seu sítio de ação, para dessa forma assegurar uma melhor biodisponibilidade (AULTON, 2002).

Dessa forma alterações de pH nos diferentes locais do trato gastrintestinal podem aumentar ou diminuir a absorção de determinados fármacos (STORPIRTIS, *et al.*, 1999; GOODMAN, *et al.*, 2002).

6.1.1.2 Tensão Superficial no TGI

O aumento do volume do estômago após alimentação, a consistência, a presença de alimentos gordurosos, açúcares e soluções hipertônicas, por exemplo, aumentam a tensão superficial no piloro provocando um prolongamento do esvaziamento gástrico. O aumento do período de permanência no estômago facilitaria a absorção de alguns fármacos ácidos que são melhores absorvidos no

estômago. O intestino delgado possui baixa tensão superficial o que facilitaria a absorção de fármacos não-ionizados.

6.1.1.3 Agentes Complexantes Presentes no Líquido Gastrintestinal

Alguns fármacos podem sofrer reação com substâncias contidas no TGI. Por exemplo, tetraciclina reagem com cálcio proveniente da alimentação ou de outros medicamentos formando complexos insolúveis que alteram a solubilidade do fármaco e conseqüentemente a absorção deste (ANSEL *et al.*, 2000).

6.1.1.4 Fluidos Gastrintestinais

A elevação da viscosidade dos fluidos gastrintestinais dificulta a dissolução dos medicamentos e, conseqüentemente, a absorção. A presença de sais biliares pode interagir com os fármacos solubilizando-os acelerando o processo de absorção. A mucina, mucopolissacarídeo que protege o epitélio, ao interagir com os fármacos, pode originar compostos de elevado peso molecular, resultando em precipitação. Nesse caso poderá haver diminuição na absorção do fármaco e conseqüentemente na biodisponibilidade (ARANCÍBIA, 1978).

6.1.1.5 Esvaziamento Gástrico

Em geral um fármaco pode permanecer no estômago de 2 a 4 horas (tempo de esvaziamento gástrico) e no intestino delgado de 4 a 10 horas, sendo que esse tempo pode variar entre indivíduos e, dependendo de ocasiões diferentes, em um mesmo indivíduo.

O tempo e a velocidade de esvaziamento gástrico são altamente variáveis e dependentes da forma farmacêutica e da presença ou não de alimentos, podendo ser influenciados pelo conteúdo gástrico. São menores e mais rápidos no estado de jejum. O tempo de esvaziamento pode ser influenciado também pela consistência, acidez e alcalinidade do conteúdo, por altas concentrações de eletrólitos, pelo

estado emocional do indivíduo e por doenças, como úlceras, estenose pilórica, hipotireoidismo e diabetes.

As mudanças no tempo de esvaziamento gástrico podem afetar a duração do trânsito do fármaco e como consequência alterar a absorção. Essas mudanças podem ser provocadas também por medicamentos, como por exemplo, a amitriptilina, atropina, analgésicos narcóticos, imipramina, clorpromazina entre outros, que promovem retardo no esvaziamento gástrico. Nesse caso podemos observar um aumento na velocidade de absorção dos fármacos que são absorvidos no estômago e diminuição naqueles que são absorvidos no intestino delgado (ANSEL *et al.*, 2000).

O esvaziamento gástrico lento pode também ser prejudicial aos fármacos que são inativados pelo suco gástrico (pelo pH ou pela ação de enzimas) ou reduzem a absorção de fármacos que são absorvidos no intestino, portanto o tempo de esvaziamento gástrico é um parâmetro importante para efetiva absorção de fármacos através do intestino. A fenilbutazona e o acetaminofeno são fármacos que têm a absorção diminuída com o retardo do esvaziamento gástrico.

Um outro exemplo da influência do esvaziamento gástrico seria a medida do grau de degradação da penicilina G, administrada oralmente, que depende do tempo que ela fica no estômago exposta as ações do pH e dos fluidos estomacais (GIBALDI, 1991).

O esvaziamento gástrico de fármacos na forma farmacêutica líquida é mais rápido do que os de forma sólida. De uma forma geral os alimentos, particularmente os gordurosos, promovem a redução do esvaziamento gástrico e, portanto diminuem a absorção de fármacos.

6.1.1.6 Motilidade Gastrintestinal

No trânsito do intestino delgado, existem dois tipos principais de movimentos: o propulsivo e o de mistura. O propulsivo determina a velocidade de trânsito intestinal e, portanto, o tempo de permanência do fármaco ou da forma farmacêutica no intestino delgado. Como o intestino delgado é o principal sítio de absorção no TGI para muitos fármacos, o tempo de trânsito neste órgão é um fator muito importante para a biodisponibilidade.

Variações na motilidade podem influenciar a absorção de fármacos, como por exemplo, os laxantes que, ao aumentar a velocidade do trânsito intestinal, diminuem absorção de outros fármacos. Esse efeito é observado com a digoxina. Por outro lado, medicamentos que diminuem a motilidade gástrica tornam lenta a absorção dos fármacos. Um exemplo disso é a (ANSEL *et al.*, 2000).

6.1.1.7 Influência dos Alimentos

A presença de alimentos no TGI é um fator importante que influencia de forma direta ou indireta a biodisponibilidade de medicamentos administrados por via oral. Alguns fármacos administrados após uma refeição são absorvidos mais lentamente, já que sua progressão pelo intestino delgado é retardada, por isso os estudos de biodisponibilidade são geralmente efetuados em indivíduos em jejum. Alimentos podem interagir com fármacos influenciando a absorção e o efeito farmacológico destes e pode ocorrer por uma série de mecanismos.

A complexação de fármacos com componentes da dieta é desfavorável para a biodisponibilidade de um fármaco quando o complexo formado é insolúvel ou indisponível para a absorção. Um exemplo disso ocorre com a tetraciclina, que forma um complexo não absorvível com o cálcio ou o ferro proveniente da alimentação. Pode ocorrer também, a formação de complexo solúvel em água, onde o efeito na absorção do fármaco é menor.

O alimento tende a aumentar o pH do estômago por ação tamponante. Essa ação é responsável pela diminuição da velocidade de dissolução e, conseqüentemente, a absorção de fármacos, bases fracas, e por outro lado aumentam a absorção de fármacos, ácidos fracos. Alguns alimentos principalmente aqueles com altas proporções de gordura tendem a reduzir o esvaziamento gástrico e dessa forma retardam o início da ação de certos fármacos.

A estimulação de secreções gastrintestinais, como a pepsina, produzida em resposta à presença de alimentos, pode resultar em degradação de fármacos que são suscetíveis ao metabolismo enzimático. Dessa forma ocorre redução da biodisponibilidade desses fármacos. A ingestão de alimentos gordurosos estimula a secreção da bile, sais biliares são agentes ativos de superfície e que podem

aumentar a dissolução de fármacos fracamente solúveis e conseqüentemente aumentam a absorção desses. Tem sido mostrado que sais biliares formam complexos insolúveis com alguns fármacos, como por exemplo, a neomicina, nistatina e canamicina.

Fármacos que interagem competitivamente com os mecanismos de absorção especializados de nutrientes podem ocasionar déficit nutricional. Da mesma forma o alimento pode competir pelos mesmos mecanismos e, conseqüentemente, diminuir a absorção do fármaco. Essa inibição competitiva pode ser observada com grupos de fármacos que possuem estrutura química semelhante.

O aumento da viscosidade do conteúdo gástrico devido a presença de alimento no TGI pode resultar em redução na velocidade de dissolução e de difusão de fármacos em solução. Efeitos que tendem a diminuir a biodisponibilidade de um fármaco.

A presença de certos alimentos pode aumentar a biodisponibilidade de fármacos, que são suscetíveis ao metabolismo pré-sistêmico intestinal, por interação com o processo metabólico. Existem alimentos que são capazes, por exemplo, de inibir o citocromo P450. Dessa forma, fármacos metabolizados por essa via ficam livres para serem absorvidos o que aumenta a biodisponibilidade. Um exemplo disso é a interação do suco de "*grapefruit*" com a ciclosporina, saquinavir e verapamil.

O fluxo sanguíneo do TGI e o hepático se elevam imediatamente após refeições e dessa forma aumentam a velocidade com que o fármaco chega ao fígado. Quanto maior essa velocidade, maior é a quantidade da fração de fármacos que escapam do metabolismo hepático de primeira passagem devido à saturação do sistema de enzimas responsáveis pelo metabolismo. Por isso a presença do alimento pode aumentar a biodisponibilidade de fármacos sujeitos ao metabolismo de primeira passagem (AULTON, 2002).

Fármacos como os anticolinérgicos derivados de amônio quaternário, podem ter sua absorção reduzida na presença de alimentos. Como já mencionado anteriormente, a absorção gástrica e a gastrintestinal de fármacos ácidos, é favorecida quando o estômago está vazio (ARANCÍBIA, 1978).

Muitos alimentos induzem alterações na biodisponibilidade de fármacos. De acordo com a Figura 8 as mudanças podem provocar retardo (quadro B), diminuição (quadro C) e aumento na absorção (quadro D), conseqüentemente alteração na biodisponibilidade. O aspecto da variabilidade na resposta do efeito do alimento é muito importante. É interessante notar no quadro A que a administração do fármaco junto com o alimento não afetar a biodisponibilidade (MIDHA, *et al.*, 1996).

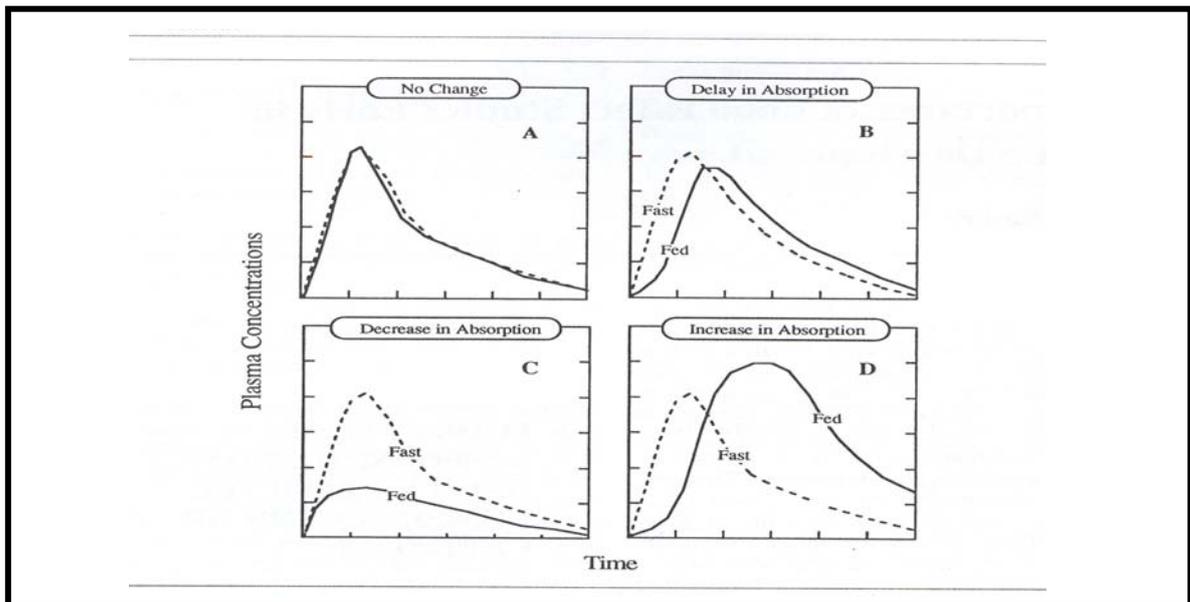


Figura 8. Representação das alterações na biodisponibilidade de fármacos induzidas na presença de alimentos (Fed) e estado de jejum (Fast). Absorção inalterada (quadro A), Retardo (quadro B), diminuição (quadro C) e aumento na absorção, (quadro D). (AULTON, 2002).

Alimentos podem diminuir a velocidade de esvaziamento gástrico, e muitas vezes diminuir a taxa de absorção do fármaco, podem ainda aumentar o pH gástrico e dessa forma aumentar ou diminuir a dissolução ou a degradação química de alguns fármacos. O alimento pode também interagir diretamente com certos fármacos e aumentar ou reduzir a extensão da absorção, estimular o fluxo sanguíneo hepático que podem ter implicações na biodisponibilidade de fármacos sujeitas ao efeito de primeira passagem.

Em geral a absorção de fármacos administrados cerca de 30 (trinta) minutos antes das refeições, não é afetada pelo alimento. Isso não se aplica a formas farmacêuticas de liberação controlada. Essa interação fármaco-alimento acontece na grande maioria quando o fármaco é administrado com a refeição ou cerca de 30 (trinta) minutos depois das refeições. O alimento demonstra ter um pequeno efeito na absorção do fármaco quando este é administrado cerca de duas horas ou mais após alguma refeição (ANSEL, *et al.*, 2000).

Na maioria de casos relatados em artigos, o alimento pode diminuir a velocidade de absorção, mas não a extensão (quantidade) do fármaco absorvido. Exemplos de fármacos que podem sofrer esse efeito: cefalexina, fenobarbital, acetaminofeno, digoxina entre outros.

O efeito do alimento na absorção do fármaco depende também da forma farmacêutica em que ele se apresenta, por exemplo, o alimento pode retardar a absorção de comprimidos de aspirina de revestimento entérico e de comprimidos de digoxina, mas não influencia na absorção de grânulos de aspirina de revestimento entérico ou do elixir de digoxina.

6.1.1.8 Interação de Fármacos

A absorção de um fármaco pode ser afetada pela administração concomitante de outro fármaco levando a alterações na biodisponibilidade e, conseqüentemente, na eficácia terapêutica. A variabilidade farmacocinética das interações de fármacos é enorme. Muitas vezes essa interação pode resultar em diminuição da eficácia terapêutica ou aumento dos efeitos adversos.

Interações que interferem com absorção de fármacos, geralmente envolvem ligação e quelação dos fármacos no TGI, efeitos no esvaziamento gástrico ou na motilidade gastrintestinal.

Exemplo de interação entre fármacos é o da tetraciclina, azitromicina e rufloxacina com antiácidos, principalmente os que contêm alumínio, que diminuem a absorção. Dos mecanismos propostos temos a formação de complexos insolúveis no TGI, outros ainda estão por serem esclarecidos. As interações são geralmente mais pronunciadas quando os fármacos são administrados simultaneamente, ou seja,

algumas interações podem ser facilmente evitadas quando outro fármaco é administrado algumas horas antes ou depois do primeiro (GIBALDI, 1991).

6.1.1.9 Metabolismo Pré-Sistêmico

Fármacos de administração oral devem ser resistentes à degradação e ao metabolismo durante essa passagem através das membranas do TGI. Todos os fármacos que são absorvidos no estômago, intestino delgado e porção superior do cólon passam pelo sistema entero-hepático, e são expostos ao fígado antes de alcançarem a circulação sistêmica. Portanto, uma dose oral de um fármaco poderá ser completamente absorvida, mas devido ao metabolismo existente na parede intestinal e ao metabolismo de primeira passagem poderá apresentar menor biodisponibilidade (AULTON, 2002).

6.1.1.10 Metabolismo Hepático

O fígado é o principal sítio metabólico de fármacos. Entretanto, existem outros órgãos que têm uma atividade metabólica considerável, tais como o trato gastrointestinal, os pulmões e os rins (CASTAGNOLI, 1984). Ao serem absorvidos no trato gastrointestinal para a corrente sangüínea os fármacos são transportados pela circulação porta. Uma fração significativa é captada e metabolizada pelos hepatócitos, que podem ter sua função modulada pelas células de Kupffer (DING, *et al.*, 2004) Este fenômeno de extração ou eliminação de um fármaco da corrente sangüínea durante sua passagem inicial pela mucosa intestinal e pelo fígado se denomina metabolismo de primeira passagem (BENNET, *et al.*, 1996).

O fígado pode ser considerado um sítio primário de metabolização do fármaco. Essa primeira passagem através do fígado, do fármaco absorvido, pode resultar em uma extensiva metabolização do fármaco e uma porção significativa pode nunca alcançar a circulação sistêmica, resultando em uma baixa biodisponibilidade daqueles fármacos que são rapidamente metabolizados neste órgão. São exemplos de fármacos suscetíveis a um largo efeito de primeira passagem o antidepressivo tricíclico, imipramina; o analgésico, pentazocina e o anestésico, lidocaína (AULTON, 2002).

Sabe-se que certos metabólitos podem ser ativos e ainda mais ativos farmacologicamente que o composto original. Em alguns casos, um composto-base inativo chamado de pró-fármaco pode ser convertido em agente terapêutico ativo por transformação química no organismo. Isto significa então, que os pró-fármacos são precursores inativos, que ao sofrerem, por exemplo, metabolismo de primeira passagem originam metabólitos ativos, com ação terapêutica. Nesse caso deve-se preocupar com a dose, uma vez que esse processo resulta num aumento na biodisponibilidade e, conseqüentemente, na resposta terapêutica (HOWARD, *et al.*, 2000). Como exemplos temos a azatioprina, agente imunossupressor que é metabolizada para mercaptopurina, e o enalapril, que é hidrolisado para sua forma ativa enalaprilat (RANG, *et al.*, 2004).

O metabolismo dos fármacos pode ocorrer por reações químicas espontâneas ou catalisadas por enzimas celulares específicas. Estas enzimas estão localizadas no retículo endoplasmático, nas mitocôndrias, ou na membrana plasmática nuclear (BENET, *et al.*, 2000).

A família de enzimas do citocromo P450 é a principal catalisadora das reações de biotransformação dos fármacos. As enzimas do citocromo P450 (designadas pela sigla CYP) estão localizadas no retículo endoplasmático liso de inúmeros tecidos. Dentre as 12 famílias conhecidas, as famílias 1, 2 e 3 do citocromo P450 (CYP1, CYP2 e CYP3) codificam as enzimas metabolizadoras da maioria dos fármacos e as demais famílias estão envolvidas na biotransformação de compostos endógenos como os esteróides e os ácidos graxos (SANTANA, 2003).

6.1.1.11 Metabolismo no Epitélio Intestinal

Esse tipo de metabolismo foi observado muito recentemente, onde a família de enzimas do citocromo P450 (CYP), das quais a CYP3A4 é a mais importante e responsável pelo metabolismo de fármacos na parede intestinal, também chamado de metabolismo intestinal de primeira passagem. A ciclosporina é um exemplo, e tem como consequência uma significativa redução na sua biodisponibilidade (AULTON, 2002).

6.1.2 Fatores Relacionados ao Sítio de Absorção

6.1.2.1 Área de Absorção

Quanto maior a área de superfície para absorção de um fármaco, administrado por via oral, maior será a interação entre as superfícies (fármaco ↔ local de absorção) ocasionando dessa forma um aumento na velocidade de dissolução e conseqüentemente um aumento na absorção. Portanto, um fármaco se dissolve com maior rapidez quando sua área de absorção é aumentada, este fato pode estar diretamente ligado à diminuição no tamanho da partícula do fármaco (GIBALDI, 1991).

Certos órgãos, como o intestino delgado, que possuem grande superfície de absorção absorvem tanto ácidos, quanto bases fracas, mesmo tendo um pH próximo a 6,5 onde teoricamente absorveria somente bases fracas, pois estas estariam na forma não ionizadas, já que as membranas são mais permeáveis a formas não ionizadas dos fármacos.

6.1.2.2 Permeabilidade

O fármaco para atingir seu local de ação precisa ultrapassar barreiras. Moléculas de um fármaco podem se movimentar a curtas distâncias, moléculas por molécula, por um processo chamado de transferência difusional. Diferentes fármacos possuem diferenças marcantes em suas características difusionais. A

capacidade de atravessar barreiras hidrofóbicas de difusão é determinada principalmente pela lipossolubilidade do fármaco.

As barreiras entre os compartimentos aquosos do corpo são constituídas pelas membranas celulares. Uma barreira epitelial como a mucosa gastrintestinal, consiste numa camada de células bastante unidas, de modo que as moléculas de um fármaco devem atravessar pelo menos duas membranas celulares para passar de um lado a outro. A disposição anatômica das membranas celulares e a permeabilidade varia de um tecido para outro. As lacunas entre as células são preenchidas por uma matriz frouxa de proteínas que atuam como filtros, que retêm moléculas grandes de fármacos e deixam passar moléculas menores (Figura 9).

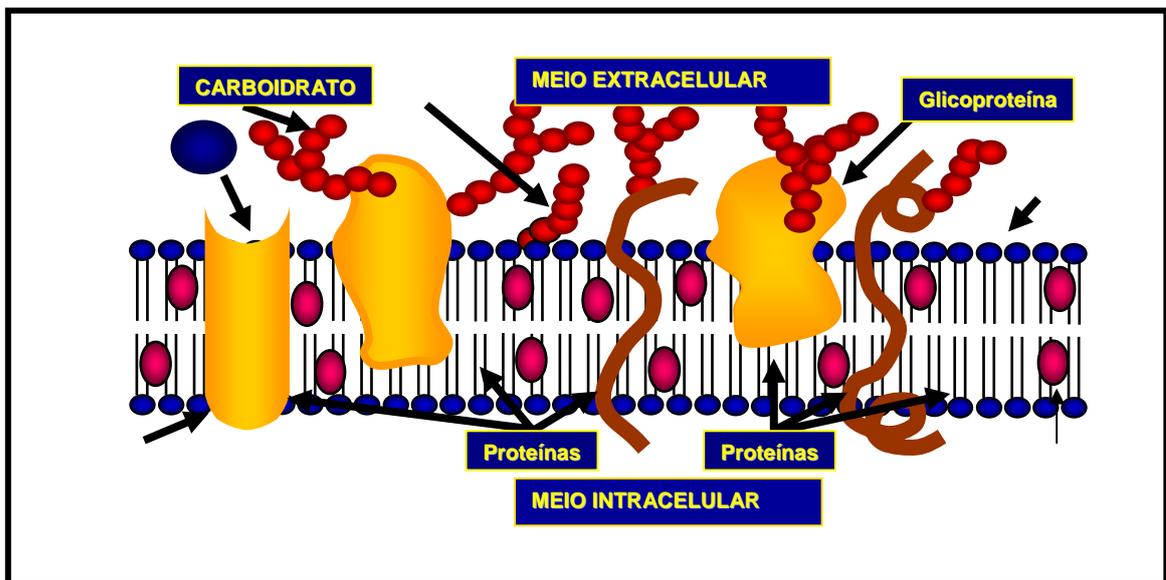


Figura 9. Representação de uma membrana celular. (Cedido por Moraes, M.O., 2004).

Existem alguns mecanismos pelos quais moléculas de fármacos podem atravessar membranas celulares. Os que podem ser considerados de maior relevância, com relação aos mecanismos farmacocinéticos são: a difusão direta através de lipídio e o transporte mediado por carreadores. Fármacos não-ionizados (não-polares) têm maior afinidade por lipídios e penetram facilmente nas membranas celulares por difusão.

O coeficiente de permeabilidade, para determinado fármaco que sofre difusão passiva através de uma membrana é dependente do número de moléculas

de fármaco que atravessam a membrana por área, do tempo e da diferença de concentração através da membrana. E ainda dois fatores físico-químicos contribuem para o coeficiente de permeabilidade: a solubilidade na membrana (expressa como coeficiente de partição para a substância distribuída entre a fase da membrana e o ambiente aquoso) e a difusibilidade (expressa como coeficiente de difusão, uma medida de mobilidade das moléculas no interior do lipídio).

Sabe-se que o coeficiente de difusão entre moléculas de fármacos varia muito pouco, já que o coeficiente de difusão é inversamente proporcional à raiz quadrada do peso molecular e como muitos fármacos encontra-se na faixa de peso molecular de 200 a 1000, as variações na taxa de difusão aquosa exercem um pequeno efeito sobre o comportamento farmacocinético como um todo. É o movimento das moléculas de fármacos que envolvem a penetração de barreiras de difusão não-aquosas que irá fazer a diferença na absorção. Existe uma estreita correlação entre a lipossolubilidade e a permeabilidade da membrana celular a diferentes fármacos.

As membranas celulares são mais permeáveis aos fármacos nas formas não-ionizadas, principalmente por causa da maior lipossolubilidade das formas não-ionizadas e da natureza altamente carregada da membrana celular que pode resultar na atração ou repulsão do fármaco ionizado e dessa forma diminuir a penetração celular.

A permeabilidade e a lipossolubilidade de um fármaco constituem fatores importantes que podem ser determinantes na velocidade e extensão da absorção e, conseqüentemente, afetam a biodisponibilidade de um medicamento (RANG, *et al.*, 2004).

6.1.2.3 Fluxo de Sanguíneo

O fluxo sanguíneo esplâncnico pode ser aumentado de várias formas, uma delas ocorre após as refeições. A presença de alimentos aumenta o fluxo de sangue e conseqüentemente torna mais rápida a absorção de fármacos. O inverso também pode acontecer como em estados hipovolêmicos, quando o fluxo sanguíneo

encontra-se bastante reduzido e a absorção de fármacos estará também mais lenta (RANG, *et al.*, 2004).

Quando em determinadas condições o fluxo de sangue pelo fígado diminui a biodisponibilidade de fármacos, submetidos ao efeito de primeira passagem, deve aumentar. Um exemplo ocorre durante um quadro de cirrose hepática: o fluxo sanguíneo para os rins torna-se extremamente reduzido e a extração hepática pelas enzimas responsáveis pelo metabolismo de um fármaco também diminui e com isso a quantidade de fármaco absorvida aumenta (ANSEL, 2000).

6.1.2.4 Tipo de Transporte

Existem dois mecanismos importantes de transporte de fármacos através da membrana gastrintestinal: o transcelular (através das células) e o paracelular (entre as células). O mecanismo de transporte transcelular pode ser dividido em difusão passiva, transporte mediado por carreadores (transporte ativo e difusão facilitada) e endocitose. A seguir são discutidos os mais importantes para o transporte de fármacos.

A difusão passiva é a via de transporte preferencial para pequenas moléculas lipofílicas e muitos fármacos são transportados dessa forma. Nesse mecanismo de transporte, o fármaco atravessa a membrana intestinal, onde há maior concentração do fármaco, para o sangue, meio de menor concentração. A velocidade de transporte é influenciada por propriedades físico-químicas da molécula do fármaco, pela natureza da membrana e pelo gradiente de concentração do fármaco através da membrana.

O mecanismo de difusão passiva envolve inicialmente a partição do fármaco entre os fluidos aquosos dentro do TGI e a membrana lipídica do revestimento interno do epitélio. O fármaco em solução na membrana difunde-se através das células do epitélio gastrintestinal (Figura 10) para o sangue (AULTON, 2002).

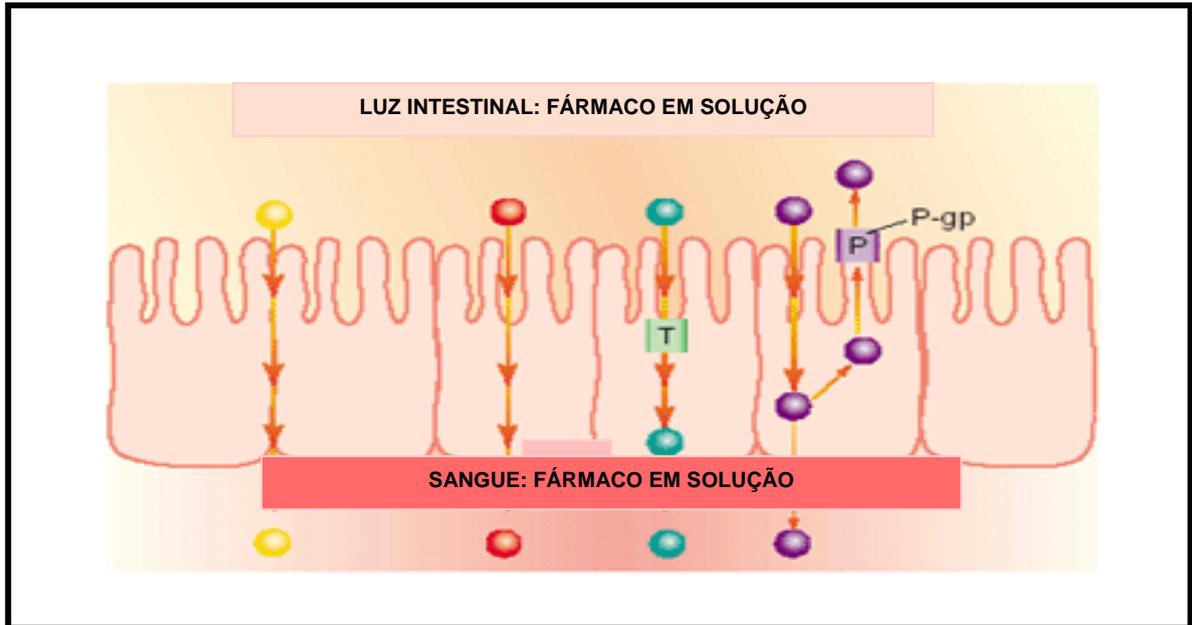


Figura 10: Mecanismos de transporte dos fármacos. Círculo amarelo representa o transporte paracelular; o vermelho representa o transporte transcelular por difusão; o verde representa o transporte ativo; e o roxo representa o transporte por difusão facilitada. (Google/Imagens, 2004)

A difusão passiva de um fármaco através da barreira gastrintestinal pode ser descrita matematicamente pela lei de Fick $\rightarrow \{dC/dt = k(C_1 - C_2)\}$, onde dC/dt é a velocidade de aparecimento do fármaco no sangue, vindo do sítio de absorção; C_1 é a concentração do fármaco em solução no fluido gastrintestinal do sítio de absorção (compartimento de maior concentração); C_2 é a concentração do fármaco no sangue (compartimento de menor concentração) e o k é a constante de permeabilidade que está relacionada ao coeficiente de difusão do fármaco na membrana gastrintestinal (D), à espessura (h) e à área superficial da membrana (A), $\{k = DA/h\}$.

Essas equações demonstram que a velocidade de absorção gastrintestinal de um fármaco por difusão passiva depende da área superficial da membrana disponível para a absorção, depende também do gradiente de concentração do fármaco através da membrana gastrintestinal, do coeficiente de partição do fármaco (afinidade do fármaco por lipídeos e conseqüente solubilidade na membrana). A passagem de fármacos por difusão passiva está relacionada ainda ao grau de

ionização de fármacos, pelo qual estes se apresentam para as barreiras de membranas.

O mecanismo de transporte ativo envolve um carreador ou transportador, o qual é responsável pela ligação ao fármaco e o transporte através da membrana. A molécula do fármaco forma um complexo com o carreador na superfície da membrana celular e este complexo então, move-se através da membrana e libera o fármaco do outro lado. O carreador retorna ao seu local original, para receber outra molécula de fármaco. Esse tipo de transporte ativo pode ocorrer contra gradiente de concentração, ou seja, de um local de baixa concentração para outro de alta concentração, portanto esse transporte consome energia. O mecanismo de transporte ativo (Figura 11) ainda demonstra uma dependência à temperatura e pode ocorrer inibição competitiva quando há substâncias a serem carreadas (substratos) análogas.

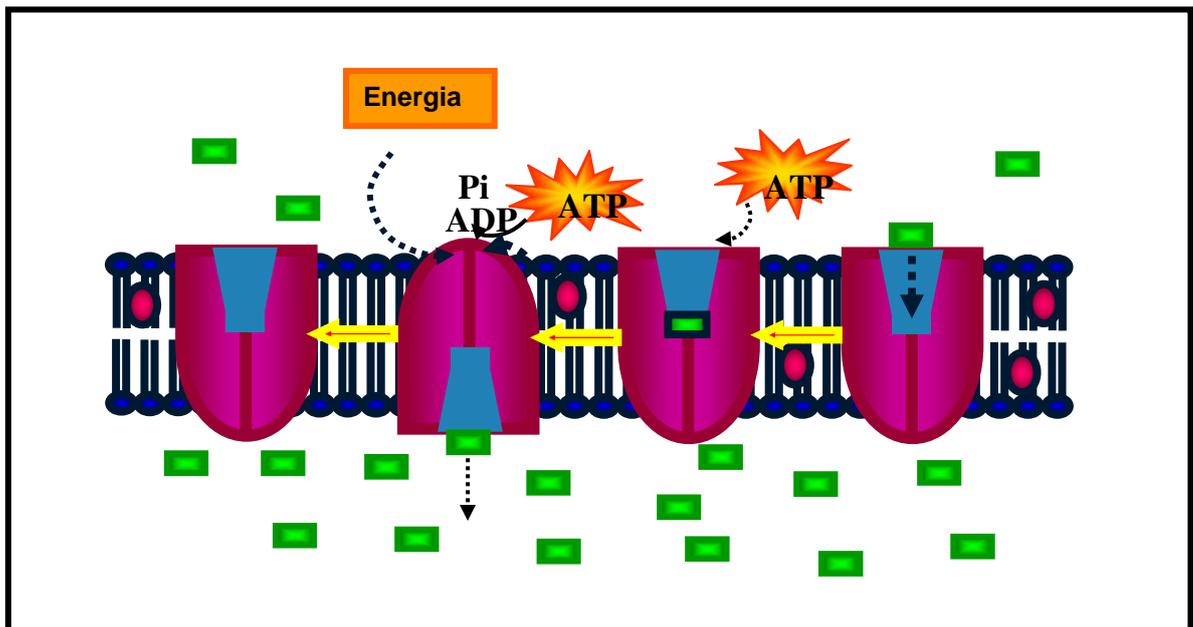


Figura 11: Representação simplificada do transporte ativo. (Cedido por Moraes, M.O., 2004)

6.1.3 Genéticos

Uma determinada dose de medicamento que produz certa resposta farmacológica pode variar sensivelmente de indivíduo para indivíduo. Podem ser enumerados dois princípios de variabilidade que envolve as diferenças nos níveis plasmático do fármaco no local de ação e as diferenças produzidas por uma concentração dada do fármaco (variabilidade farmacocinética). Além da variabilidade farmacocinética entre indivíduos, há também a variabilidade em diferentes ocasiões para um mesmo indivíduo. É bem conhecido que, para diversos fármacos, a variabilidade em um mesmo indivíduo não é muito significativa, enquanto que a variabilidade entre indivíduos é mais significativa (GIBALDI, 1991).

Os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção de fármacos são sujeitos a variações individuais relacionados à idade, fenótipo, genótipo, fatores ambientais, doenças entre outros.

O polimorfismo do metabolismo é um fator primordial nas diferenças individuais da concentração sanguínea ou plasmática de um fármaco. Avaliando-se uma grande população encontramos indivíduos que metabolizam fármacos mais rapidamente, chamados de metabolizadores extensos (ME), e outros mais lentamente, os metabolizadores insuficientes (MI) (MEYER, 1994 e HASLER *et al.*, 1999; SANTANA, 2003). Isto evidencia que fatores genéticos contribuem de forma significativa para grandes diferenças entre indivíduos no “clearance” metabólico de fármacos.

Essa influência quanto aos fatores genéticos na variação individual, é bastante evidenciada e pode ser estimada pela comparação farmacocinética ou farmacodinâmica de fármacos idênticos. Quando são feitas comparações farmacocinéticas da meia-vida ($t_{1/2}$) de alguns fármacos entre gêmeos idênticos e gêmeos fraternos, a variabilidade é muito pequena nos gêmeos idênticos, e quase nula nos gêmeos fraternos. Quanto à extensão de metabolização do fármaco, a variabilidade em gêmeos fraternos é muito maior do que nos gêmeos idênticos.

Outro exemplo a ser citado a respeito dos fatores genéticos na farmacocinética pode ser demonstrado por uma acetilação polimórfica. No caso da

eliminação da isoniazida, é necessária a conjugação com acetilcoenzima A para formar acetil-isoniazida. A meia-vida da isoniazida depende da velocidade de acetilação. Existem dois fenótipos distintos de subpopulações; os acetiladores extensos e os insuficientes da isoniazida. Nos acetiladores lentos (MI) a meia-vida do fármaco é bem maior do que nos acetiladores rápidos (ME). A quantidade do fármaco excretado inalterado na urina dos acetiladores rápidos (ME) é bem menor do que nos acetiladores lentos (MI).

A distribuição dos fenótipos acetiladores insuficientes e extensos varia de acordo com o grupo étnico e a origem geográfica da população estudada. Na grande maioria da população de origem Oriental e nos Esquimós predomina os acetiladores rápidos (ME), em outro extremo está a população Egípcia e certos grupos de origem Européia com menor quantidade. Os acetiladores lentos (MI) apresentam uma frequência maior entre os caucasianos do norte da África, escandinavos e judeus (SANTANA, 2003). Assim como a isoniazida existem outros fármacos que tem a mesma correlação com o fenótipo acetilador.

Os fatores genéticos também influenciam a oxidação polimórfica. A debrisoquina, por exemplo, pode ser metabolizada de duas formas de acordo com o fenótipo de metabolizadores, extenso ou insuficiente. Nesse último, o metabolismo insuficiente pode ser resultante da ausência ou da alteração de propriedades catalíticas do citocromo P-450, envolvido no metabolismo oxidativo deste fármaco assim como de outros fármacos. Portanto, diferenças nos fenótipos podem orientar a variabilidade étnica e conseqüentemente reduzir a biodisponibilidade de um fármaco (CASTAÑEDA-HERNÁNDEZ, *et al.*, 1992; GIBALDi, 1991).

6.1.4 Peso Corporal

Os níveis sanguíneos iniciais após a administração oral por dose única de um fármaco, de absorção rápida, são amplamente dependentes do volume de distribuição aparente. Este, por sua vez, é determinado pelo espaço anatômico no qual é distribuído e o grau relativo de ligação vascular e extravascular. Existe uma relação entre o volume de distribuição e o peso corporal.

As doses usuais de fármacos são consideradas adequadas para adultos normais com 70 Kg de peso corporal. A relação entre a quantidade do fármaco administrada e o tamanho do corpo influencia a concentração do fármaco nos líquidos corpóreos. Em indivíduos muito magros ou obesos pode ser necessário ajuste de doses. Conseqüentemente, o peso corporal deve ser considerado durante a terapia com um fármaco.

A distribuição do fármaco pode ser alterada pelas mudanças na composição do corpo, como por exemplo, no caso de um indivíduo obeso, ou seja, a grande proporção de gordura corporal no obeso pode conduzir a alterações na separação do fármaco nos diversos compartimentos corporais. A gordura contém menos líquido extracelular em relação a outros tecidos. Dessa forma, a distribuição de um fármaco polar é relativamente menor em indivíduos obesos e pode ser a razão para a redução da dose diária do medicamento devido ao aumento na biodisponibilidade. Por outro lado, a relativa distribuição de fármacos solúveis em lipídeos pode ser a mesma ou uniformemente maior em indivíduos obesos.

A princípio a ligação do fármaco ao receptor, o metabolismo e a excreção podem ser afetados pela obesidade. O volume de distribuição da maioria dos fármacos é maior em indivíduos obesos. Muitas vezes por essa razão, podem ser encontradas meias-vidas mais longas em obesos, já que um aumento no volume de distribuição resulta em um aumento na meia-vida do fármaco.

A excreção renal de um fármaco pode ser maior em indivíduos obesos por causa das alterações no fluxo sanguíneo renal e na velocidade de filtração glomerular. O Clearance metabólico devido à conjugação com sulfato ou o ácido glicurônico podem também aumentar em função do peso corporal (GIBALDI, 1991).

Alterações na composição corporal, relacionadas à idade, podem afetar a distribuição do fármaco. Geralmente com o envelhecimento, há um decréscimo da massa magra corporal e um aumento da gordura corporal em relação ao peso corporal total. Em média, a porcentagem de peso corporal composta de tecido adiposo no indivíduo idoso é bem maior do que o encontrado no jovem adulto, levando-se em conta as diferenças percentuais existente entre o homem e a mulher com relação à quantidade de gordura corporal.

Dessa forma, o volume aparente de distribuição de um fármaco solúvel em água, pode permanecer o mesmo ou diminuir levemente com a idade. Enquanto que esse volume para fármacos solúveis em lipídeos pode ser muito maior em pacientes idosos (GIBALDI, 1991). Portanto, o peso corporal pode determinar alterações na biodisponibilidade de um fármaco.

6.1.5 Idade

É crescente a probabilidade do aparecimento de efeitos adversos após a administração de um medicamento em um indivíduo, com o avanço da idade. Isto pode ser relatado em parte pela deterioração das funções fisiológicas que ocorrem com o envelhecimento. São exemplos disso a diminuição do débito cardíaco, a redução progressiva da velocidade de filtração glomerular e declínio da função renal. Existem até importantes diferenças na farmacocinética de certos fármacos que são observadas entre o jovem e o idoso.

Geralmente, o volume de distribuição em adultos tende a diminuir quando comparado ao do recém-nascido, para fármacos solúveis em água, devido a alterações relacionadas à idade. Para fármacos solúveis em lipídeos, o volume de distribuição é menor em recém-nascidos devido a diferenças no tecido adiposo.

A idade pode alterar a distribuição, a ligação de fármacos, o metabolismo e a excreção de muitos fármacos. A meia-vida de um fármaco é consideravelmente mais longa em recém-nascidos e idosos comparando-se com a do adulto jovem, já que a eliminação de fármacos sofre um declínio com o aumento de idade.

Os recém-nascidos possuem certa condição de imaturidade das funções hepáticas e renais que são responsáveis pela inativação e eliminação dos fármacos do organismo. Existem diferenças entre recém-nascidos e adultos, quanto à ligação do fármaco à proteína plasmática e quanto à ligação desse aos tecidos. Geralmente a ligação às proteínas plasmáticas no recém-nascido é menor do que no indivíduo adulto, conseqüente do decréscimo na ligação protéica e um aumento no volume de distribuição.

Em crianças, a metabolização de certos fármacos é mais rápida do que em adultos. A taxa de metabolismo de fármacos alcança o máximo entre os seis meses até os doze anos de idade, após isso ocorre um declínio dessa taxa com o aumento da idade.

Em consequência dessa metabolização, nessa faixa de idade relatada anteriormente, há uma necessidade de doses maiores a serem administradas em crianças, ou seja, uma concentração maior do medicamento no corpo, o que acarreta uma maior área sob a curva e maior biodisponibilidade.

6.1.6 Sexo

O sexo feminino é mais suscetível aos efeitos de certos fármacos que o sexo masculino, podendo em alguns casos exigir alteração da dose. As mulheres têm particularidades, ou seja, estados únicos como a gestação e a amamentação que exigem acompanhamento e orientação na administração de um fármaco.

Alguns estudos demonstraram que o clearance e o volume de distribuição aparente de alguns fármacos podem ser menores no sexo feminino do que no masculino. Essa diferença no clearance pode chegar em 40%. Estas alterações podem estar relacionadas com as diferenças hormonais.

Existem também pequenas diferenças, entre os sexos, quanto ao metabolismo de fármacos. Hoje o que se reconhece é que as diferenças existem, devem ser consideradas e controladas juntamente com outras variáveis como idade, hábitos, uso de anticoncepcionais entre outras (LEA & FEBIGER, 1991; ANSEL, *et al.*, 2000).

6.1.7 Alterações Fisiológicas Provocadas por Doenças

A variabilidade farmacocinética é bem maior em indivíduos doentes do que em indivíduos saudáveis. Doenças afetam os vários sistemas do corpo e conseqüentemente afetam a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção de fármacos. Doenças hepáticas podem afetar o metabolismo de certos fármacos. Doenças cardiovasculares podem afetar o transporte de fármacos para órgãos responsáveis pela eliminação, como rins e fígado. As doenças renais podem afetar diretamente a excreção de fármacos.

A eficácia dos medicamentos pode ser comprometida nos estados patológicos. A dose de fármaco administrado a um paciente com insuficiência renal pode levar a um acúmulo sistêmico excessivo do medicamento. É o caso da gentamicina cuja dose deve ser reajustada de acordo com o clearance renal. (ANSEL, *et al.*, 2000).

Algumas doenças podem alterar a distribuição de certos fármacos, isso é o resultado de alterações nos fluidos corporais e alterações na ligação do fármaco às proteínas plasmáticas. Como conseqüência podem ocorrer alterações nos parâmetros farmacocinéticos e na biodisponibilidade. Alterações funcionais da tireóide podem afetar a absorção, excreção e metabolismo de fármacos. A riboflavina apresenta biodisponibilidade aumentada no hipotireoidismo. No hipertireoidismo a biodisponibilidade é diminuída devido a alterações na motilidade gastrointestinal.

Outros fatores relacionados ao paciente e igualmente importantes são os hemodinâmicos, os hepáticos, os estados de má absorção, entre outros. Em resumo, há um grande número de fatores de caráter fisiológico que se relacionam com o estado do paciente que influenciam na biodisponibilidade.

6.2 Fatores Relacionados ao Fármaco

As propriedades físico-químicas de um fármaco são fatores importantes para se obter um medicamento eficaz. Variações nessas propriedades têm um efeito profundo sobre biodisponibilidade.

6.2.1 Estado Físico

Os fármacos utilizados, na sua maioria, são sólidos e de constituição cristalina ou amorfa (sem arranjo molecular regular). Considerações entre estado físico amorfo e o estado físico cristalino de um sólido são relevantes no processo de absorção já que, geralmente, os sólidos amorfos são mais absorvidos que os sólidos no estado cristalino.

Isso pode estar relacionado à energia reativa envolvida no processo de dissolução. Um sólido no estado amorfo apresenta força de coesão entre as partículas, as moléculas são arranjadas ao acaso e necessitam de pouca energia para separá-las. Portanto, a dissolução de um sólido no estado amorfo é mais rápida em relação à dissolução de um sólido no estado cristalino.

Dessa forma, muitas substâncias na forma amorfa são mais rapidamente hidrolisadas do que na forma cristalina, o que proporciona níveis plasmáticos mais elevados. Para que se aumente a velocidade de dissolução de fármacos poucos solúveis na forma cristalina podem ser feitas transformações químicas ou físicas. Muitas vezes o fármaco no estado amorfo pode ser mais solúvel, porém instável e com tendência a se transformar em cristalino (ANSEL *et al.*, 2000).

6.2.2 Polimorfismo

Certas substâncias podem apresentar mais de uma forma de cristalização. Cada forma cristalina é conhecida como um polimorfo e a importância dessa propriedade está nos diversos comportamentos de solubilidade que fármacos

polimorfos podem apresentar. A ocorrência de formas polimórficas é bastante comum em substâncias orgânicas, que podem ser caracterizadas pela aparência externa do cristal e pelas estruturas internas.

As formas polimórficas apresentam propriedades físicas e físico-químicas diferentes, tais como solubilidade, velocidade de dissolução, densidade, ponto de fusão, estabilidade, ligações de hidrogênio, entre outras.

Os polimorfos de maior energia livre, os mais instáveis em termos termodinâmicos são os mais solúveis, o que permite, rapidamente, obter níveis plasmáticos mais elevados. Transformações de um polimorfo em outro podem ser observadas com frequência. Estas transformações podem ser promovidas de diversas formas, exemplificadas a seguir: por liofilização; por moagem; por formação de solvatos; granulação; dessecação; compressão; por processos tecnológicos como utilização de solventes de cristalização e redução do tamanho de partícula; estresse mecânico e por influência dos excipientes, ou seja, pelo contato de um determinado excipiente com um fármaco específico.

As mudanças nas características dos cristais, isto é, alterações polimórficas podem influenciar a estabilidade físico-química e a biodisponibilidade (ANSEL, *et al.*, 2000; STORPIRTIS, 1999).

6.2.3 Tamanho da Partícula

O tamanho da partícula pode afetar a formulação e a eficácia de um medicamento. Esse tamanho tem influência importante sobre absorção dos fármacos podendo alterá-la de forma significativa.

A redução do tamanho das partículas de um fármaco é acompanhada por um aumento na área superficial e pode aumentar a velocidade de dissolução e ampliar a absorção do fármaco. A taxa de absorção e a velocidade de dissolução são dependentes, em graus variados, do tamanho das partículas, da distribuição dos tamanhos e da interação entre a superfície dos sólidos.

A granulometria do pó ou tamanho deste têm importante influência na sua velocidade de dissolução já que a velocidade de dissolução de um sólido é

diretamente proporcional à área superficial exposta ao líquido solvente. Por exemplo, com a diminuição do tamanho da partícula de fármacos pouco solúveis, ocorre uma elevação na velocidade de dissolução destes fármacos devido ao aumento da área superficial exposta ao líquido utilizado como solvente.

Quando a velocidade de dissolução é um fator limitante, no caso de ser inferior à própria velocidade de absorção, o tamanho da partícula é fundamental para a biodisponibilidade do fármaco.

Quando a absorção de um fármaco ocorre no estômago ou na porção superior do intestino, a redução do tamanho de partícula pode trazer benefícios já que a maior parte do fármaco já estaria em solução no sítio de absorção. Contudo essa redução de tamanho de partícula pode não ser importante quando o local de absorção for a parte inferior do intestino, pois o fármaco já teria tempo necessário para se dissolver quando chegasse nesse local.

Fármacos de natureza ácida e pouco solúveis, quando sofrem redução na sua granulometria, ou seja, redução do tamanho do pó por meio de micronização, por exemplo, apresentam aumento na sua absorção, aumento da biodisponibilidade e, desse modo, melhorar sua eficácia terapêutica (ANSEL, *et al.*, 2000).

Esse aumento na biodisponibilidade, provocado pela diminuição do tamanho de partícula, pode resultar também em aumento na incidência de efeitos colaterais. Por isso é importante para certos fármacos, que o tamanho da partícula seja bem controlado, porque muitas vezes a quantidade absorvida pode ser aumentada.

6.2.4 Estado de Solvatação

A solvatação é outro fator que pode influenciar na absorção de fármacos, já que interferem na solubilidade destes. Os chamados solvatos, são substâncias de forma cristalina que se associam com moléculas de solventes. Solvato pode ser chamado de pseudo-polimorfo e é denominado hidrato quando o solvente associado a ele é a água.

Existem fármacos que dependendo do seu estado, se sob a forma de solvato, hidrato ou anidra, apresentarão diferentes solubilidades, ou seja, pode-se constatar que a velocidade de dissolução na forma anidra é maior do que na forma hidratada. Muitas vezes durante o processo de fabricação, por exemplo, de comprimidos, um tipo de granulação utilizada pode provocar o aparecimento de solvato, que altera o grau de dissolução do fármaco presente na formulação.

6.2.5 Características de Ionização

A acidez de uma solução aquosa é definida em termos da constante de equilíbrio K_a da reação $HA + H_2O \leftrightarrow H_3O^+ + A^-$, também conhecida como constante de dissociação (pK_a), admitindo-se os coeficientes de atividade sendo iguais a 1, $K_a = [H_3O^+][A^-] / [HA]$ e $pK_a = -\log K_a$. Dessa forma o pK_a de um ácido é o pH em solução aquosa em que $[HA] = [A^-]$, ou seja, em uma solução aquosa neutralizada pela metade. Quanto menor for o valor de K_a , maior for o valor de pK_a , mais fraco será o ácido (ALLINGER, *et al.*, 1978).

A difusão de fármacos através das membranas acontece preferencialmente com estes na forma não ionizada que é mais lipossolúvel. A velocidade de absorção depende das características de dissociação do fármaco (pK_a). Assim, o pK_a pode ser definido como o pH em que o fármaco está 50% na forma ionizada.

Como já foi mencionada anteriormente, a maioria dos fármacos é um ácido ou base e, dependendo do pH, existe sob a forma ionizada ou não ionizada. As membranas das mucosas absorvedoras são mais permeáveis a formas não ionizadas dos fármacos do que para formas ionizadas, devido a maior solubilidade em lipídeos da forma não ionizada e à natureza altamente carregada das membranas celulares que resulta na ligação ou repulsão do fármaco ionizado, contribuindo para diminuir sua penetração.

O pH no local da absorção e a solubilidade em lipídeos da forma não ionizada influenciam na absorção de fármacos. A teoria da partição-pH para absorção de fármacos baseia-se no cálculo da proporção de fármaco na forma

ionizada ou não ionizada em um determinado pH (AULTON, 2002; STORPIRTIS, 1999).

A inter-relação entre a constante de dissociação, lipossolubilidade, pH do local de absorção e as características de absorção de diversos fármacos são a base da teoria de pH-partição. De acordo com a teoria pH-partição, a absorção de um fármaco poderá ser determinada pela extensão ou quantidade deste fármaco existente na forma não ionizada no local de absorção. A determinação do grau de ionização ou valor de pKa do fármaco é uma característica físico-química importante para a avaliação dos efeitos na absorção de fármacos e conseqüentemente biodisponibilidade destes.

6.2.6 Coeficiente de Partição

A molécula do fármaco para produzir um efeito biológico necessita atravessar uma membrana biológica. Esta membrana absorvente atua como barreira lipofílica ou lipídica para a maioria dos fármacos, que é relacionada à natureza lipofílica da molécula do fármaco, e permite a absorção de fármacos lipossolúveis por difusão passiva, enquanto os fármacos não lipossolúveis podem atravessar a membrana com maior dificuldade e por outros tipos de transportes.

O coeficiente de partição (P), por exemplo, entre óleo e água, é a medida da característica lipofílica da molécula, ou seja, de sua preferência pela fase lipofílica ou hidrófila. O "P" representa a proporção da distribuição do fármaco em um sistema de duas fases, uma de solvente orgânico e outra, aquosa. Então $P = \frac{\text{concentração do fármaco na fase orgânica}}{\text{concentração do fármaco na fase aquosa}}$.

Existem muitos fármacos que possuem grau de ionização e constante de dissociação semelhantes no pH intestinal, mas, contudo, são absorvidos de forma diferente devido a lipossolubilidade do fármaco.

6.2.7 Modificações na Forma Química

Modificações na forma química dos fármacos podem influir em sua dissolução e, conseqüentemente, no processo de absorção. Formação de sais a partir de um fármaco, normalmente aumenta a solubilidade do mesmo. Sais sódicos e potássicos de ácidos orgânicos fracos e cloridratos de bases orgânicas fracas dissolvem-se muito mais facilmente que as respectivas bases e ácidos livres. Por exemplo, o fenobarbital sódico possui velocidade de absorção aproximadamente 800 vezes maior que a do fenobarbital puro.

A formação de éster, éteres e amidas com determinados fármacos pode modificar a solubilidade dos mesmos, sem interferir em suas propriedades farmacológicas, o que aumenta suas possibilidades de aplicação. Além de melhorar a solubilidade da substância, estas transformações podem também melhorar sua estabilidade, caracteres organolépticos e prolongar sua ação.

Como já mencionado, um fármaco pode se apresentar ou ser administrado na forma de ácidos e bases livres ou na forma sal. A solubilidade de compostos ácidos ou básicos é dependente do pH e pode ser alterada através da formação de sais, com diferentes sais exibindo diferentes equilíbrios de solubilidade. Entretanto, a solubilidade de um sal de ácido forte é menos afetada por mudança de pH que a solubilidade de um sal de ácido fraco.

Quando o pH é baixo, o sal sofre hidrólise numa extensão que depende do pH e pKa resultando numa diminuição da solubilidade. Solubilidade reduzida pode ocorrer para sais de fármacos ligeiramente solúveis através do efeito do íon comum. Se um dos íons envolvidos é adicionado como um sal diferente mais solúvel, o produto de solubilidade pode ser ultrapassado e uma parcela do fármaco precipita.

Geralmente, a velocidade de dissolução de uma determinada molécula de sal é diferente da velocidade de dissolução dessa mesma molécula na forma de base. Exemplos disso são os sais de sódio e potássio de ácidos fracos e os sais de cloridrato de bases fracas que se dissolvem mais rapidamente que seus ácidos ou bases livres respectivos. O que acontece é uma saturação mais rápida da camada de difusão que circunda a molécula em dissolução e a difusão mais rápida do fármaco para os sítios de absorção.

Muitos estudos demonstram as diferenças de solubilidade entre fármaco na forma de sais e este na forma livre e os efeitos na absorção e resposta

clínica. A biodisponibilidade do sal de um fármaco, depois de sua administração oral, pode ser de 2 (duas) vezes, 50 (cinquenta) vezes ou 5000 vezes maior do que o fármaco na sua forma livre. Exemplos de fármacos que podem ter sua biodisponibilidade aumentada por serem administrados na forma de sal tolbutamida, penicilina, barbitúricos, alguns antiinflamatórios etc. (ANSEL, *et al.*, 2000; LEA & FEBIGER, 1991).

6.2.8 Formação de Complexo

Após a administração oral, o fármaco atravessa o trato gastrintestinal e pode ter sua solubilidade afetada pelo pH do meio, por componentes constantes no trato e também pela presença do bolo alimentar. O fármaco pode interagir com alguns desses componentes ou outros agentes encontrados no local e formar um complexo químico que pode acarretar diminuição da solubilidade e da absorção.

A complexação de um fármaco no fluido gastrintestinal pode alterar a velocidade e muitas vezes a extensão da absorção e conseqüentemente a biodisponibilidade. O agente complexante pode ser uma substância normal do fluido gastrintestinal, algum componente da dieta ou um excipiente da forma farmacêutica. São exemplos disso os polissacarídeos do muco intestinal, os sais biliares, como excipientes os derivados da celulose, polióis, etc. É geralmente significativa a diferença de solubilidade em água e do coeficiente de partição entre o fármaco complexado e o fármaco livre. Algumas vezes a complexação é usada para aumentar a solubilidade de fármacos que são pouco solúveis em água.

6.2.9 Quiralidade

As moléculas quirais existem em duas formas enantioméricas, sendo uma a imagem da outra. Os enantiômeros apresentam geralmente ações farmacológicas diferentes, além de características de absorção distintas. Moléculas como, proteínas, ácidos nucleicos, enzimas e polissacarídeos possuem características quirais e suas atividades podem estar relacionadas às suas estruturas.

Muitos fármacos utilizados na terapêutica atual possuem carbono quiral, podendo possuir um ou mais centros quirais. Em muitos casos, apenas um dos isômeros possui atividade farmacológica, o outro isômero pode não apresentar o mesmo efeito farmacológico e até apresentar efeitos tóxicos. A proporção de enantiômeros de um princípio ativo deve resguardar a eficácia e segurança no seu desenvolvimento farmacêutico. Como exemplo, temos que a atividade teratogênica da talidomida que foi observada somente com o uso do S-isômero.

Simonetti (2002), ao realizar pesquisa comparativa da mistura racêmica dos enantiômeros da bupivacaína demonstrou que a cardiotoxicidade potencial da mistura enantiomérica (S75:R25 2/ou S90:R10) é igual a da levobupivacaína. Esses racematos em proporções reduzidas demonstraram eficácia no bloqueio do nervo ciático, a despeito de conter o isômero R(+) responsável pelo potencial tóxico. A toxicidade potencial com a mistura racêmica estudada não foi aumentada, obtendo-se assim um fármaco seguro, o que não existe na bupivacaína racêmica (S50:R50).

Portanto, o estudo ou avaliação da quiralidade se torna importante, já que os enantiômeros de moléculas quirais de fármacos possuem características distintas que podem tanto interferir na segurança, como na biodisponibilidade e, conseqüentemente, na eficácia terapêutica.

6.2.10 Inativação Antes da Absorção

São inúmeros os fatores que se deve dar atenção quando se administra um medicamento por via oral. Muitos fármacos são instáveis no meio ácido do estômago e podem degradar-se no tubo digestivo antes da absorção.

A instabilidade de fármacos nos fluidos gastrintestinais é geralmente causada por hidrólise ácida ou enzimática. Para minimizar a degradação de um fármaco instável no suco gástrico, deve ser promovido um retardo na dissolução desse fármaco até que este alcance o local de absorção. Isto significa que o fármaco deve ser exposto a uma dissolução mínima nos sucos gástricos e tenha ainda uma rápida dissolução ao alcançar o conteúdo intestinal. Portanto, se o fármaco é instável no fluido gastrintestinal, a quantidade deste fármaco disponível para a

absorção pode ser reduzida e algumas vezes inativada e com isso sua biodisponibilidade prejudicada.

A adsorção pode ser considerada outra forma de inativação antes da absorção. Um fármaco pode ser adsorvido a um componente no trato gastrointestinal e dependendo do tipo de interação fármaco-adsorvente, a absorção pode ser prejudicada de forma irreversível.

6.2.11 Ligação às Proteínas Plasmáticas e Teciduais

Fármacos ao alcançarem a circulação sangüínea podem se ligar, em diferentes proporções às proteínas plasmáticas. Essa ligação é uma medida da afinidade do fármaco pelas proteínas do plasma, especialmente, como já foi citado, pela albumina e alfa-1-glicoproteína ácida. Também pode haver ligação com proteínas das membranas dos eritrócitos, lipoproteínas circulantes, leucócitos, plaquetas e as transportadoras específicas, como a globulina transportadora de tiroxina e a transferrina. Os sítios receptores de fármacos em todas estas proteínas são chamados "receptores silenciosos", pois sua interação não gera efeitos biológicos.

Uma vez que as proteínas não passam através das paredes capilares, a ligação do fármaco à proteínas pode retê-lo no espaço vascular por um determinado tempo. A fração do fármaco não ligado é que atravessará as membranas tornando-se disponível para interações com receptores, ou seja, é ela que exercerá o efeito farmacológico sendo, assim, chamada de fração farmacologicamente ativa. Já a fração ligada é considerada farmacologicamente inerte.

Porém, a interação do fármaco com a proteína plasmática é um processo rapidamente reversível e, à medida que o fármaco não ligado difunde-se dos capilares para os tecidos, mais fármaco ligado dissocia-se da proteína até que seja alcançado um equilíbrio, onde há concentrações relativamente constantes de forma ligada e não ligada. É uma interação dinâmica, em que complexos continuamente se formam e se desfazem. Valores de ambas as formas podem variar de 0 a 100%, dependendo da extensão da ligação.

O complexo fármaco-proteína age como um reservatório temporário na corrente sangüínea retardando a chegada de fármacos aos órgãos alvo e sítios de eliminação. Quando a ligação à proteína ocorre fortemente (fração livre $< 0,1$), ela pode diminuir a intensidade máxima de ação de uma dose única de um fármaco, por diminuir a concentração máxima atingida no receptor, alterando, assim sua resposta clínica; reciprocamente, a diminuição da ligação pode aumentar a intensidade de ação do fármaco. Quanto aos fármacos com fração livre maior que 0,25%, as conseqüências da ligação protéica são pouco importantes.

Os sítios protéicos de ligação de fármacos no plasma são passíveis de saturação. A medida que a concentração do fármaco aumenta, também pode aumentar sua forma livre, porque a capacidade de ligação pode estar saturada. No entanto, numa ampla margem de concentrações, a fração livre não se altera porque há abundância de sítios de ligação; a saturação na verdade só ocorre em concentrações muito altas, clinicamente irrelevantes.

A relação entre fração livre/fração ligada pode ser influenciada por situações onde ocorre variação nas concentrações das proteínas plasmáticas, podemos citar as situações de hipoalbuminemia por cirrose, síndrome nefrótica, desnutrição grave e uremia; na gestação, em que há hemodiluição e em idosos, onde, muitas vezes por menor capacidade de produção de proteínas, o teor de ligação a fármacos torna-se menor.

Fármacos podem competir entre si pelos sítios de ligação protéica, sendo deslocado o que tem menor afinidade pelos mesmos, ficando, conseqüentemente, com a fração livre aumentada no plasma. Também pode ocorrer que ao ligar-se à proteína altere a estrutura terciária desta, alterando, assim, a afinidade da proteína por outras substâncias. O ácido acetilsalicílico (AAS), por exemplo altera a ligação de fármacos à albumina através da acetilação do resíduo lisina da molécula de albumina. Isto modifica a ligação de algumas substâncias ativas ácidas, como a fenilbutazona e o ácido flufenâmico. Estes mecanismos resultam num aumento da fração livre do fármaco deslocado. Assim, o deslocamento de 1% da ligação protéica de um fármaco que se liga 99% à proteína, terá duplicada a percentagem da fração livre, farmacologicamente ativa, podendo por isso ocorrer um aumento de sua atividade farmacológica. Em geral, podemos dizer que a importância quantitativa e

clínica do deslocamento das proteínas plasmáticas depende da quantidade total de fármaco ligado à proteína, bem como de seu índice terapêutico.

A competição por locais de ligação não ocorre apenas entre fármacos, mas também entre fármacos e ligantes endógenos. Hormônios, por exemplo, podem ser deslocados de suas proteínas carreadoras por fármacos, porém, normalmente, sem importância clínica. Já o deslocamento de bilirrubina da ligação protéica no neonato, conseqüente à administração de sulfonamidas, é de importância clínica porque altos níveis de bilirrubina daí resultantes são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica imatura, provocando icterícia (Kernicterus) e lesão cerebral.

Quando dois ou mais fármacos competem pelos mesmos carreadores do sítio de absorção gastrointestinal, cada um possui o efeito de reduzir a afinidade aparente para o outro. Esse tipo de competição pode causar alteração na absorção de um dos fármacos e conseqüentemente mudanças na biodisponibilidade.

Diferenças individuais na ligação protéica podem ocorrer, o que pode contribuir significativamente para a variabilidade na resposta clínica à fármacos. Por exemplo, a fração livre de imipramina no plasma de pacientes deprimidos varia de 5,4 a 21,0% o que pode explicar uma das dificuldades de correlacionar os níveis plasmáticos de antidepressivos com a resposta clínica. As diferenças interindividuais estão parcialmente sob o controle genético, podendo, porém ser afetadas por patologias e idade.

Os fármacos também podem interagir com moléculas intra e extracelulares, como as proteínas de membrana celulares, ácidos nucléicos, polipeptídeos e polissacarídeos. Estas ligações podem igualmente influenciar a distribuição.

6. 2.12 Seletividade no Sítio de Ligação

Um fármaco é uma substância química que afeta a função fisiológica de modo específico. Para que este fármaco tenha efeito terapêutico, ele deve atuar

seletivamente sobre determinadas células e tecidos, ou seja, deve possuir um alto grau de especificidade no sítio de ligação.

Os fármacos são geralmente eficazes porque se ligam a proteínas-alvo particulares, que podem ser enzimas, transportadores, canais iônicos e receptores. A especificidade é recíproca: classes individuais de fármacos ligam-se apenas a determinados alvos; e alvos individuais apenas determinadas classes de fármacos. Entretanto, em muitos casos, o aumento na dose de um determinado fármaco, pode afetar outros alvos que não o primário e, desse modo, ocasionar efeitos colaterais. Temos como exemplo o atenolol que age preferencialmente nos receptores beta 1 cardíacos. No entanto, a seletividade diminui com o aumento da dose, ou seja, pode bloquear o receptor beta 2 ocasionando broncoespasmo.

6.3. Fatores Relacionados à Formulação ou a Forma Farmacêutica de um Medicamento

Os efeitos dos fatores de formulação são de grande importância e podem alterar a liberação do fármaco, resultando em problemas de biodisponibilidade. São inúmeras as variáveis que contribuem para as diferenças entre medicamentos.

Na fabricação de um comprimido, por exemplo, podem ser utilizados diferentes excipientes em quantidades distintas, como aglutinantes, lubrificantes, espessantes, desintegrantes, revestimentos, deslizantes, antiaderentes, plastificantes, opacificantes, polidores, entre outros. O tamanho da partícula e a forma cristalina de um princípio ativo ou excipiente também pode variar de um medicamento para outro.

Um comprimido pode apresentar variações nos fatores dependentes da sua fabricação, como tamanho, forma e dureza. Todos esses fatores podem apresentar efeitos sobre a velocidade de desintegração do comprimido, sobre a velocidade de dissolução do fármaco e, como consequência, sobre a velocidade e extensão da absorção.

São inúmeros os fatores que afetam a biodisponibilidade dos medicamentos que apresentam forma farmacêutica sólida do que em outras formas farmacêuticas devido a diversidade e a multiplicidade das variáveis.

6.3.1 Tipo de Forma Farmacêutica

A investigação biofarmacotécnica permite verificar a importância que tem uma forma farmacêutica na eficácia terapêutica dos medicamentos. A biodisponibilidade e a eficácia estarão intimamente relacionadas com a atenção dada à pré-formulação, aos controles durante o processo de fabricação entre outros.

Como os fármacos são quase sempre transformados em preparações formuladas, estas podem variar de formas líquidas a formas sólidas através do uso apropriado de excipientes na formulação para resultar em variadas funções farmacêuticas. Estes excipientes dão aos fármacos sabor, solubilizam, emulsionam, suspendem, dão compressibilidade entre outras funções.

O principal objetivo de uma forma farmacêutica é obter uma resposta terapêutica previsível para o fármaco incluído na formulação e que seja produzida em larga escala com qualidade reprodutível. As formas farmacêuticas podem ser projetadas para serem administradas por todas as vias possíveis de administração para maximizar a resposta terapêutica. A escolha da via de administração e os fatores específicos da via que afetam a absorção do fármaco devem ser levados em conta quando se projeta uma forma farmacêutica.

As formas farmacêuticas são projetadas de forma a disponibilizar o fármaco de forma adequada para ser absorvida em cada via de administração. Um determinado fármaco pode ser manipulado em diversas formas farmacêuticas, que resultam em diferentes velocidades de absorção e tempo de início, picos e duração de ação.

Formas farmacêuticas administradas por via oral têm seu início de ação mais demorado devido ao tempo gasto no trânsito pelo trato gastrointestinal, no processo de absorção e na passagem pelo fígado. A forma física da forma farmacêutica de administração oral pode também influenciar o início da ação, ou seja, as soluções atuam mais rapidamente que as suspensões que por sua vez,

atuam mais rápido que cápsulas e comprimidos. Há muitos casos em que o fármaco é liberado mais rapidamente da forma farmacêutica cápsula do que nos comprimidos (AULTON, 2002).

As suspensões possuem fármacos finamente divididos suspensos em um veículo, as finas partículas com uma grande área superficial são dissolvidas mais rapidamente pelos fluidos e com isso podem ter seu início de ação mais rápido que formas como cápsula e comprimidos.

As soluções incluindo formulações como elixires e xaropes, são absorvidas mais rapidamente que as formas farmacêuticas sólidas (comprimidos e cápsulas) e as suspensões já que não é necessário o tempo de dissolução do fármaco.

O tipo de forma farmacêutica influencia o número de etapas entre a administração do medicamento e o aparecimento do fármaco dissolvido nos fluidos gastrintestinais. Segue esquema que exemplifica a influência da liberação do fármaco nos fluidos para a absorção (Figura 12).

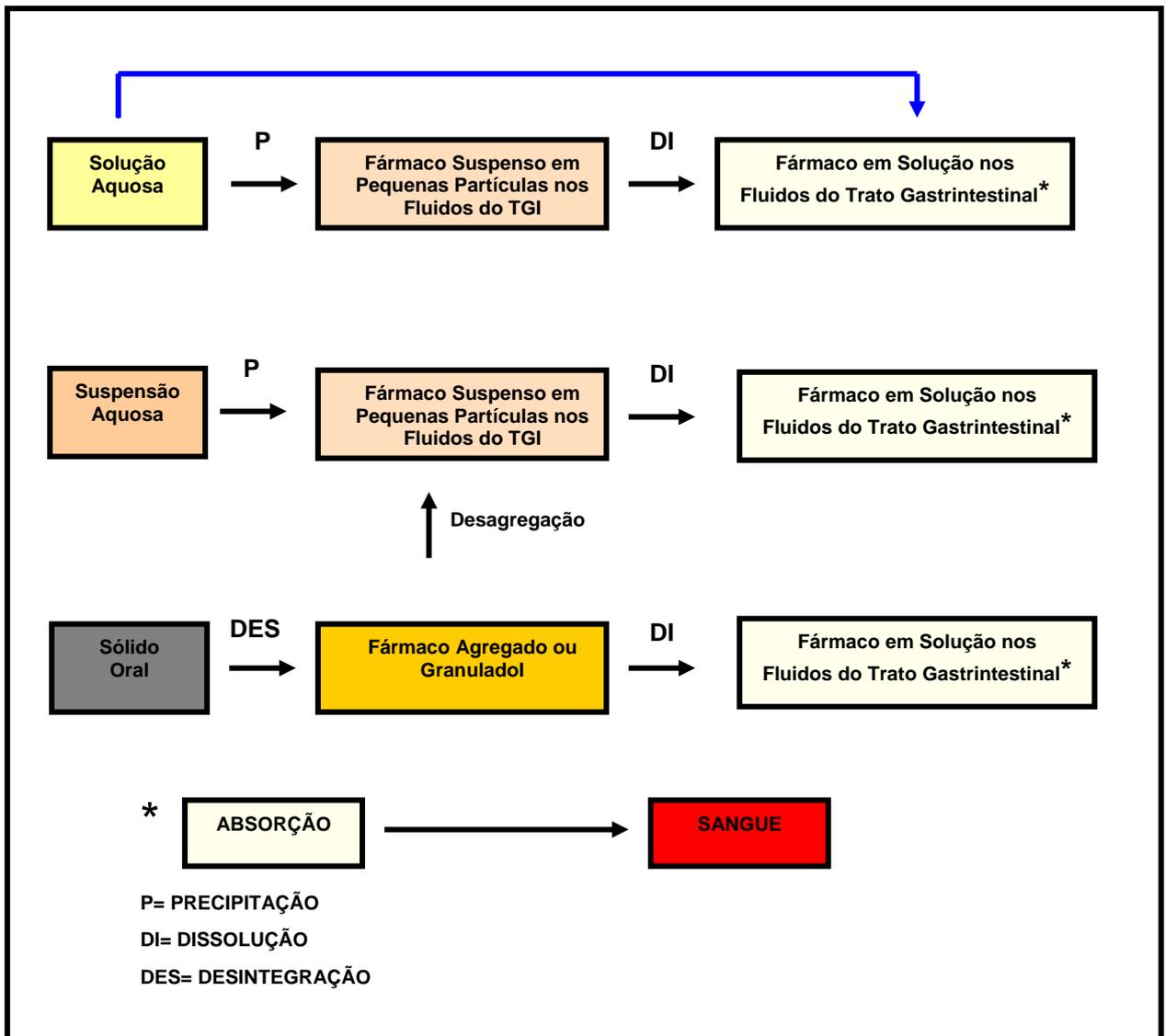


Figura 12: Representação simplificada da influência da liberação do fármaco nos fluidos para a absorção. (Cedido por Moraes, M.E.A., 2004)

Geralmente pode-se considerar a seguinte ordem quanto a biodisponibilidade de um fármaco em uma forma farmacêutica (GIBALDI, 1991).

SOLUÇÃO > SUSPENSÃO > CÁPSULA > COMPRIMIDO > COMPRIMIDO REVESTIDO

6.3.2 Tamanho das Partículas e Área Superficial

O tamanho das partículas do fármaco influencia a uniformidade de conteúdo em formas farmacêuticas. A uniformidade satisfatória do conteúdo em formas farmacêuticas sólidas depende em grande parte do tamanho das partículas e da distribuição equivalente do princípio ativo em toda a formulação. Outras formas farmacêuticas, incluindo suspensões, aerossóis entre outras são afetadas por tamanho de partículas.

O tamanho da partícula e a área superficial podem influenciar a desintegração de comprimidos, por exemplo, e com isso afetar a dissolução do fármaco prejudicando a absorção e conseqüentemente a biodisponibilidade (ANSEL *et al.*, 2000; AULTON, 2002).

6.3.3 Tipo e Quantidades de Excipientes

Os fármacos raras vezes são formulados como princípio ativo isolado necessitando do uso de excipientes. No medicamento, uma formulação combinada, os excipientes têm funções específicas e variadas resultando em formas farmacêuticas de vários tipos. O fármaco e os excipientes utilizados devem ser compatíveis entre si para gerar um medicamento com qualidade, eficaz e seguro.

Na preparação de comprimidos, geralmente são acrescentados diluentes para aumentar o volume da formulação, aglutinantes para promover a aderência dos fármacos, lubrificantes para facilitar o fluxo e evitar a adesão. Desintegrantes são utilizados para promover a desagregação depois da administração e, algumas vezes, revestimento para proteção ou, dependendo do tipo de revestimento, para retardar a absorção. Assim, para cada forma farmacêutica os excipientes determinam as características primárias do medicamento e contribuem para a forma física, aparência, textura, paladar e estabilidade.

Os excipientes podem originar efeitos muito variáveis sobre as características de dissolução e conseqüentemente alterar a absorção. Existem vários exemplos de alterações na dissolução de fármacos ocasionados por

excipientes, um deles seria dos lubrificantes utilizados nos comprimidos e podem doar um caráter hidrofóbico à formulação inibindo a dissolução do fármaco.

Outro tipo de interferência exercida pelos excipientes sobre a absorção de fármacos ocorre pela alteração do trânsito gastrointestinal, onde se verifica uma aceleração no trânsito do fármaco no intestino delgado, provocando um aumento da velocidade do fármaco no local e reduzindo o tempo para a absorção o que compromete a sua biodisponibilidade.

Os diluentes são geralmente caracterizados como excipientes inertes, porém alguns atuam como adsorventes interferindo na liberação do fármaco, outros são higroscópicos o suficiente para proporcionar a umidade necessária para reações de alteração química ou física do medicamento. A simples troca de um diluente pode ocasionar alterações significativas na biodisponibilidade de um fármaco podendo resultar em casos de intoxicação.

A lactose, exemplo de diluente, utilizada na formulação de um comprimido pode aumentar a porosidade interna, facilitando a penetração do líquido o que resulta em uma dissolução mais rápida.

Alguns lubrificantes podem formar uma camada hidrofóbica entre as partículas inibindo a penetração da água na forma farmacêutica ou seja retarda sua molhabilidade, podendo aumentar o tempo de desintegração de comprimidos e comprometendo a velocidade de dissolução do fármaco e conseqüentemente a absorção gastrointestinal deste.

Os desintegrantes são adicionados à formulação visando facilitar a desagregação, promover a dissolução e aumentar a área superficial. Os tensoativos são muito utilizados para melhorar a aparência de uma formulação e algumas vezes para melhorar o processo de dissolução e podem aumentar também a absorção do fármaco (ANSEL *et al.*, 2000; STORPIRTIS *et al.*, 1999).

Os desintegrantes derivados da celulose produzem um retardamento na liberação dos fármacos, devido a diminuição da velocidade de difusão das moléculas.

Os tensoativos são utilizados na formulação de fármacos pouco solúveis e podem exercer um papel muito importante na biodisponibilidade. Podem agir por

umectação, solubilização ou formação de complexos com as partículas do fármaco ou favorecendo a permeabilidade das membranas biológicas absorventes. De um modo geral aumentam a biodisponibilidade das substâncias ativas, porém em alguns casos apresentam ação contrária.

Geralmente a magnitude dos efeitos dos excipientes na formulação depende de uma série de outros fatores como, da quantidade de cada excipiente, dos tipos de excipientes presentes na formulação, da granulometria do fármaco e das etapas de produção envolvidas na fabricação da formulação, exemplos disso seriam a velocidade e tempo de mistura, tipos de equipamentos empregados entre outros.

6.3.4 Variáveis do Processo de Manufatura

Fatores relacionados com o processo de manufatura (fabricação) como o tipo de granulação, a trituração, a filtração, o tempo de mistura, a força e o tipo de compressão, temperatura de secagem, velocidade e tempo de agitação, entre muitos outros, podem influenciar a biodisponibilidade de um fármaco.

Muitas vezes a diferença entre equipamentos de mistura, ou seja, tipos de agitadores diferentes podem resultar em velocidades de dissolução diferentes. A dissolução pode ser alterada em função do tempo de mistura.

Um comprimido varia em forma, tamanho e dureza, dependendo da força de compressão utilizada no processo. A força de compressão pode afetar a desintegração e dissolução de comprimidos, mas esse fato é dependente da formulação do comprimido, ou seja, dos tipos de excipientes utilizados.

O tipo de compressão também pode interferir na desintegração de comprimidos, por exemplo, a compressão direta proporciona maior facilidade de desintegração já que o fármaco fica mais disponível para dissolução do que na compressão por via úmida, onde o uso de diluentes para via úmida forma uma massa mais compacta que retarda a liberação do fármaco, afetando a absorção.

6.3.5 Velocidade de Dissolução

Na dissolução as moléculas de fármaco na camada superficial são dissolvidas formando uma solução saturada ao redor das partículas, resultando numa camada de difusão. As moléculas de fármacos dissolvidos passam através do fluido para entrar em contato com a membrana onde são absorvidas. A reposição das moléculas na camada de difusão é obtida pela dissolução de mais fármaco e assim continua o processo de absorção. Se a dissolução do fármaco é lenta devido às suas propriedades físico-químicas ou fatores da formulação, então a dissolução pode ser o fator limitante na velocidade de absorção (AULTON, 2002).

A variação no efeito farmacológico de um fármaco pode ser ocasionada pela velocidade em que se torna disponível para ser absorvido. Em alguns casos o tempo que leva para que o fármaco se dissolva nos líquidos do local de absorção, ou seja, a velocidade de dissolução, é o fator limitante no processo de absorção.

A velocidade de dissolução é limitante, principalmente para fármacos administrados por via oral, nas formas farmacêuticas de comprimidos, cápsulas, suspensões entre outros. Quando a velocidade de dissolução é o fator limitante, quando esta é afetada altera também a absorção, conseqüentemente pode alterar o início, intensidade e a duração da resposta além de afetar a biodisponibilidade do fármaco a partir da forma farmacêutica.

A velocidade de dissolução, solubilidade, coeficiente de partição e pKa combinados fornecem resultados que dão condições de avaliar as características de uma potencial absorção *in vivo*. Os ensaios *in vitro* têm significância se puderem ter seus resultados correlacionados com os valores *in vivo*. Estabelecendo uma relação os testes de dissolução *in vitro* podem ser usados como um ensaio de controle de qualidade (ANSEL *et al.*, 2000).

A avaliação biofarmacêutica de medicamentos permite demonstrar a importância dos fatores passíveis de influenciar a biodisponibilidade. Na tecnologia de uma forma farmacêutica, por exemplo, de comprimidos, encontra-se uma variedade de fatores capazes de modificar o efeito terapêutico.

O conhecimento desses parâmetros capazes de modificar a biodisponibilidade de um medicamento é fundamental no desenvolvimento e na produção do produto farmacêutico, para dessa forma minimizar as variações na ação terapêutica do medicamento.

Dessa forma, além dos acima relacionados outros fatores relacionados com a formulação influenciam da mesma maneira a absorção e a biodisponibilidade do medicamento. São eles; tempo desintegração, equipamentos empregados, forma e geometria da forma farmacêutica, condições e duração de armazenamento, condições ambientais durante a manufatura.

7 PLANEJAMENTO DE UM PROTOCOLO DE ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE

Descreveremos a seguir os aspectos fundamentais a serem considerados no planejamento de um protocolo de ensaio ou estudo de biodisponibilidade.

7.1. Regime de Dosagem

O tipo mais utilizado é a administração em dose única que possui como vantagem o baixo custo, a segurança, as coletas de amostras podem ser iniciadas de imediato e ter menor tempo de ensaio. Como desvantagem esse tipo de administração tem a limitação quanto ao método analítico que deve ser sensível para detectar as baixas concentrações. Outro tipo de regime é a administração de doses múltiplas que tem como característica a espera do tempo necessário para alcançar o estado de equilíbrio (*steady-state*), o que geralmente facilita a detecção analítica já que as concentrações plasmáticas alcançadas são mais elevadas.

7.2 Delineamento do Estudo

O plano experimental mais comum para comparar a biodisponibilidade de dois medicamentos é o estudo cruzado. Este consiste em administrar os medicamentos A e B em duas fases, na primeira fase administra o medicamento A à metade do número de indivíduos, enquanto a outra metade recebe o produto B. Quando todo o medicamento desta etapa for eliminado, período de "*wash-out*" invertem-se os grupos (*crossover/cruzamento*) repetindo-se o procedimento anterior. Desta forma pode-se comparar o comportamento de ambos os medicamentos minimizando a variabilidade entre os voluntários, ou seja, as diferenças inerentes entre os indivíduos. A vantagem desse método é que cada indivíduo serve como seu próprio controle.

7.3 Sujeito da Pesquisa

Na escolha dos indivíduos deve-se ter ética na experimentação com seres humanos, escolher adultos normais (sadios), com características antropométricas cuidadosamente compatibilizadas, ou seja, raça, sexo, idade, relação peso/altura, aspectos psíquicos, estados físico, hábitos alimentares, tabagismo e consumo de álcool. Devem ser realizados, previamente, exames físicos e laboratoriais, definidos critérios de inclusão e exclusão do ensaio, esclarecimento e informação completa aos voluntários e deve-se ter o consentimento de participação dos voluntários por escrito. O número de voluntários pode variar de 14 a 24 e os medicamentos são administrados em jejum.

7.4 Estudo Piloto e Doseamento

É recomendável que seja realizado o ensaio piloto para adequação dos procedimentos de coleta de amostras de líquidos biológicos, da metodologia analítica a ser empregada na quantificação do fármaco, além da avaliação do tipo de distribuição dos parâmetros a serem analisados.

Na coleta das amostras é muito importante ter o conhecimento das propriedades farmacocinéticas do fármaco antes de ser definido os tempos de coletas das amostras dos líquidos biológicos a serem utilizados. Para interpretar as passagens do fármaco no sistema biológico, desde sua absorção até a eliminação completa do organismo, são importantes dados como meia-vida de eliminação do fármaco, volume de distribuição, depuração plasmática (clearance total), depuração renal, depuração hepática e os de características de absorção. O delineamento experimental deve prever a definição da curva de concentração plasmática do fármaco versus tempo, fundamental para o cálculo da área sob a curva, um dos parâmetros utilizados na determinação da biodisponibilidade.

7.5 Metodologia Analítica

Na quantificação de fármacos em amostras de líquidos biológicos devem ser consideradas as validações do método, os requisitos de especificidade, sensibilidade, reprodutibilidade e linearidade, as condições adequadas ao armazenamento das amostras, identificando o material compatível para o acondicionamento, a interação do fármaco com o material de coleta das amostras e informações sobre a ligação do fármaco às proteínas plasmáticas.

Os métodos de detecção e quantificação de fármacos devem ser específicos e sensíveis, já que alguns fármacos apresentam estruturas químicas complexas e, ainda, podem apresentar baixos níveis de concentração plasmática.

7.6 Farmacocinética e Análise Estatística

Os parâmetros farmacocinéticos avaliados e determinados no ensaio estão relacionados com a quantidade de fármaco absorvida (ASC), a concentração máxima atingida (C_{max}) e a velocidade do processo de absorção (T_{max}).

A análise estatística dos resultados deve estabelecer que as diferenças encontradas se devam aos medicamentos em estudo e não atribuíveis à variabilidade individual dos voluntários. Para essa análise pode-se usar o teste “t” de Student (quando são avaliados dois medicamentos); a análise de variância - ANOVA (quando são avaliados mais de dois medicamentos); teste de Dunnett ou de Tuckey-Kramer.

8 ASPECTOS REGULATÓRIOS DA BIODISPONIBILIDADE NO BRASIL

8.1 Histórico

Na última década, é notória a evolução dos aspectos técnicos da regulamentação brasileira na área de medicamentos, tendo como base princípios científicos. Com a implantação de uma política de genéricos no Brasil, há uma indução para alterações na legislação farmacêutica brasileira, passando-se a exigir para registro de medicamentos, estudos que garantem a qualidade, a eficácia e a segurança. O medicamento genérico está inserido na Política Nacional de Medicamentos, através da Diretriz do Uso Racional de Medicamentos.

A Política Nacional de Medicamentos (PNM) aprovada pela Portaria nº 3.916 de 30/10/1998, do Ministério da Saúde, é parte essencial da Política Nacional de Saúde e tem como propósito fundamental o de garantir a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos além da promoção do uso racional e o acesso da população aos medicamentos considerados essenciais. As diretrizes da PNM são a regulamentação sanitária de medicamentos, garantia da segurança, eficácia e qualidade de medicamentos, desenvolvimento científico e tecnológico, promoção da produção de medicamentos, além de outras.

A promulgação da Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, estabelece as bases legais para a instituição do medicamento genérico no país e define bioequivalência e biodisponibilidade, foi o início das inúmeras ações tomadas pela Anvisa para aumentar o acesso da população a medicamentos eficazes, seguros e de qualidade.

A regulamentação da Lei acima citada ocorreu por meio da Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa (RDC) Nº 391 de 9 de Agosto de 1999, que aprovou o Regulamento Técnico para Medicamentos Genérico, estabelece também critérios e condições para o registro e o controle de qualidade destes medicamentos, critérios para as provas de biodisponibilidade de medicamentos em geral, os critérios para a aferição da equivalência terapêutica, mediante as provas de bioequivalência de medicamentos genéricos e critérios de prescrição e dispensação de medicamentos

genéricos, tendo como base as normas adotadas por países tais como Estados Unidos, Canadá e pela Comunidade Européia.

A Anvisa criou um grupo técnico formado por especialistas do Brasil (ressaltamos aqui a participação ativa da Doutora Maria Elisabete Amaral de Moraes, Professora da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará e Coordenadora da Unidade de Farmacologia Clínica – UNIFAC) que elaborou a versão inicial da referida resolução, a qual foi avaliada por consultor da Universidade do Texas, especialista em bioequivalência de medicamentos. Após cerca de um ano, a experiência adquirida indicou a necessidade de revisão da norma, publicando dessa forma a Resolução RDC Nº 10, de 02 de janeiro de 2001, que revoga a Resolução nº391/99 e aprova novo regulamento técnico para medicamentos genéricos.

A resolução acima citada foi revogada e alterada pela Resolução Nº 84, de 19 de março de 2002, que foi aprovada pela Diretoria Colegiada da ANVISA e visava o aprimoramento do regulamento técnico constante na RDC Nº 10/2001, por meio de procedimentos técnicos descritos em guias relacionados com seus respectivos temas. Foram regulamentados guias através de Resoluções Específicas (RE) e alguns deles são citados a seguir: "Guia para Produção de Lotes Piloto" (Resolução RE Nº 480/2002); "Guia para Protocolo e Relatório Técnico de Estudo de Biodisponibilidade e Bioequivalência" (Resolução RE Nº 479/2002); "Guia para Isenção e Substituição de Estudo de Bioequivalência" (Resolução RE Nº 481/2002); "Guia para Validação de Métodos Analíticos" (Resolução RE Nº 475/2002); "Guia para Realização de Estudos de Estabilidade" (Resolução RE Nº 560/2002); e outros.

Novamente buscando o aprimoramento técnico do regulamento para medicamentos genéricos, foi publicada a Resolução RDC Nº 135 de 29 de maio de 2003 que, por sua vez foi revogada e substituída pela Resolução RDC Nº 72 de 07 de abril de 2004, que atualmente estabelece preceitos e procedimentos técnicos para registro de medicamentos genéricos.

Nesse mesmo período foi aprovada a Resolução RDC nº 133 de 29 de maio de 2003 que estabelece os critérios para registro de Medicamento Similar e entre outras exigências, e passa a exigir provas de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica.

Juntamente com as novas resoluções que tratam do registro de medicamento genérico e do registro de medicamento similar, foram publicados novos guias relacionados a temas específicos e foram revogados os que tratavam de matéria relacionada. Segue alguns desses guias: "Guia para Elaboração de Protocolo de Estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência" (Resolução RE N° 894 de 29 de maio de 2003); "Guia para Elaboração de Relatório Técnico de Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência" (Resolução RE N° 895 de 29 de maio de 2003); "Guia para Provas de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência de Medicamentos" (Resolução RE N° 896 de 29 de maio de 2003); "Guia para Isenção e Substituição de Estudos de Bioequivalência" (Resolução RE N° 897 de 29 de maio de 2003); "Guia para Planejamento e Realização da Etapa Estatística de Estudos de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência" (Resolução RE N° 898 de 29 de maio de 2003); "Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos" (Resolução. RE N° 899 de 29 de maio de 2003); entre outros.

Dessa forma nos últimos seis anos houve uma evolução quanto ao nível de exigência da legislação sanitária brasileira no intuito de melhorar a qualidade dos medicamentos brasileiros e garantir sua segurança e eficácia.

8.2 Critérios de Estudo de Biodisponibilidade

De acordo com a Resolução RE n° 896 de 29 de maio de 2003 (Anvisa/BRASIL), os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência deverão contemplar três etapas: clínica, analítica e estatística.

8.2.1 Etapa Clínica

Nesta etapa os medicamentos teste e referência a serem submetidos ao estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência deverão, inicialmente, ser analisados segundo sua monografia inscrita na Farmacopéia Brasileira e, na falta desta, em outros códigos autorizados pela legislação vigente. A diferença de teor do fármaco entre os medicamentos teste e referência não deve ser superior a 5% (cinco por cento).

O estudo é realizado por meio da quantificação do fármaco e/ou do metabólito ativo na circulação (sangue, plasma ou soro) ou através de sua quantificação na urina, quando justificado. Alternativamente, o estudo poderá ser realizado comparando medidas farmacodinâmicas. Em geral, o fármaco inalterado sempre deve ser quantificado. Os metabólitos devem ser quantificados nos casos de limitações analíticas para quantificação do fármaco inalterado, ou quando os mesmos forem ativos, contribuindo de forma significativa para a eficácia e segurança do produto, tendo sido formados, significativamente, por metabolismo pré-sistêmico. Nos casos em que se fizer necessária a quantificação do fármaco e metabólito(s), ambos devem cumprir os critérios estabelecidos para determinação da bioequivalência.

O estudo convencional é do tipo aberto, aleatório, cruzado. Os voluntários recebem os medicamentos teste e referência em ocasiões separadas (períodos), em esquema de dose simples ou múltipla. Pode ser utilizado desenho paralelo quando se fizer necessário. Os medicamentos devem ser administrados com volume de líquido padronizado (geralmente 200 mL de água) aos voluntários em jejum.

O número de períodos e de seqüências do estudo será determinado em função do número de medicamentos em análise, de forma a assegurar a validade estatística. O intervalo entre os períodos deverá ser de, no mínimo, sete meias-vidas de eliminação do fármaco e/ou metabólito. O cronograma de coleta das amostras deverá contemplar um tempo igual ou superior a 3-5 vezes a meia-vida de eliminação do fármaco ou metabólito.

O número de voluntários sadios deverá sempre assegurar poder estatístico suficiente para garantir a confiabilidade dos resultados do estudo de bioequivalência. O número de voluntários é calculado por meio do coeficiente de variação e poder do teste, não sendo permitida utilização de número inferior a 12. O protocolo deve estabelecer número suficiente de voluntários no estudo prevendo possíveis "dropouts".

De acordo com o medicamento, os estudos poderão ser conduzidos em voluntários com idade entre 18 e 50 anos e capazes de fornecer seu consentimento livre e esclarecido, do sexo masculino, feminino ou ambos, sendo que neste último caso, o número de homens e de mulheres deverá ser igual e distribuído igualmente

entre as seqüências. O peso dos voluntários deverá estar em um limite de $\pm 15\%$ do peso considerado normal para homens e mulheres, levando-se em consideração altura e estrutura física. Deve-se evitar indivíduos fumantes e com histórico de abuso de álcool ou drogas. Caso sejam incluídos fumantes, os mesmos devem estar identificados. No caso de estudos que necessitem de voluntários com características diferentes das citadas anteriormente, a inclusão dos mesmos deverá ser justificada cientificamente.

Medicamentos citotóxicos devem ser testados em pacientes voluntários, portadores da patologia para a qual o medicamento é indicado, com seu consentimento livre e esclarecido ou de seu representante legal, em caso de impossibilidade do mesmo.

No caso de fármacos que apresentam meia-vida de eliminação longa (superior a 24 horas), poderá ser utilizado um cronograma de coletas alternativo, até 72 horas, que possibilite a determinação da área sob a curva truncada (ASC_{0-72}), ou um estudo paralelo.

Estudos de doses múltiplas não são, geralmente, recomendados, uma vez que estudos de dose única são mais sensíveis a diferenças nas formulações. Entretanto, os estudos de dose múltipla podem ser utilizados nos casos em que, reconhecidamente, os mesmos reduzam a variabilidade interindividual no processo de absorção do fármaco.

Devem ser realizados estudos com alimentação para formas de liberação modificada (adicionalmente ao estudo em jejum) e para aqueles medicamentos de liberação imediata para os quais é conhecida a interação com alimentos.

Estudos que envolvem medida de efeito farmacodinâmico são indicados nos casos em que não é possível quantificar o fármaco na circulação de forma precisa e exata, pois a concentração do mesmo é muito baixa (por exemplo: suspensões oftálmicas, pomadas de ação local, inalatórios de ação local, etc.).

O investigador deve preencher um formulário de registro de eventos adversos e relacionar os procedimentos adotados para controle ou tratamento dos mesmos. O projeto de pesquisa, o protocolo experimental e o termo de consentimento livre e esclarecido devem ser submetidos e aprovados por um Comitê

de Ética em Pesquisa (CEP), credenciado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (MS). Deverá constar no título do projeto o nome do fármaco, a dose por unidade, a forma farmacêutica e nome do fabricante dos medicamentos teste e de referência. Esse título também deverá constar no protocolo experimental, no termo de consentimento livre e esclarecido, bem como no parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.

Os voluntários participantes dos estudos clínicos, que necessitem de confinamento, deverão permanecer em local apropriado que atenda às Boas Práticas de Clínica (BPC), sob a responsabilidade de um médico. Nos casos em que seja necessário transportar as amostras biológicas (plasma, soro ou urina) deve-se seguir o procedimento de boas práticas de laboratório para preservar as características do material a ser analisado. Utilizar embalagem apropriada (certificada) de acondicionamento e transporte. A temperatura da amostra biológica deverá ser registrada com aparelho calibrado para garantir a manutenção da estabilidade durante o período de transporte. Devem ser relatados e justificados todos os desvios de protocolo.

8.2.2 Etapa Analítica

O método bioanalítico, cromatográfico ou outro empregado para quantificação do fármaco em líquido biológico, deve ser descrito detalhadamente na forma de protocolo ou procedimento operacional padrão (POP) e deve ser validado para sua aplicação. É recomendável o uso de métodos cromatográficos.

A relação entre a concentração do analito e a resposta proveniente do método bioanalítico deve apresentar reprodutibilidade e ser definida adequadamente, empregando-se número suficiente de padrões para a construção da curva de calibração. Devem ser realizados estudos de estabilidade do analito (fármaco ou metabólito) nos líquidos biológicos.

O protocolo analítico deverá conter os critérios para reanálise das amostras; não mais do que 20% das amostras poderão ser reanalisadas. Deve-se justificar qualquer perda de amostra. A análise das amostras poderá ser efetuada

nas seguintes condições: sem réplica, em duplicata ou triplicata. Para análise de amostras em duplicata ou triplicata, os critérios de aceitação dos resultados devem ser descritos no POP.

Todas as determinações com valores menores do que o Limite Inferior de Quantificação (LIQ) deverão ser consideradas iguais a zero, para os cálculos estatísticos. O protocolo analítico deverá conter os critérios de reintegração de dados da amostra. Devem ser relatados e justificados todos os desvios de protocolo.

8.2.3 Parâmetros Farmacocinéticos

Os parâmetros farmacocinéticos são obtidos das curvas de concentração sangüínea do fármaco *versus* tempo, e analisados estatisticamente para determinação da bioequivalência. Os seguintes parâmetros farmacocinéticos devem ser determinados:

- Área sob a curva de concentração sangüínea *versus* tempo, calculada pelo método dos trapezóides, do tempo zero ao tempo t (ASC_{0-t}), onde t é o tempo relativo à última concentração determinada experimentalmente;
- Área sob a curva de concentração sangüínea *versus* tempo, calculada do tempo zero ao tempo infinito (ASC_{0-inf}). A ASC_{0-t} deve ser igual ou superior a 80% da ASC_{0-inf} , exceto nos casos em que se utiliza ASC truncada.

$$ASC_{0-inf} = ASC_{0-t} + Ct/k$$

Onde,

Ct = última concentração do fármaco determinada experimentalmente

k = constante de eliminação da fase terminal.

- Pico de concentração máxima (C_{max}) do fármaco e/ou metabólito e o tempo para atingir este pico (T_{max}) devem ser obtidos diretamente sem interpolação dos dados;

- A depuração, cientificamente denominado “clearance” (CL), o volume aparente de distribuição (Vd) e a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) do fármaco e/ou metabólito também devem ser determinados, embora não haja necessidade de tratamento estatístico.

- Para estudos que empregam doses múltiplas devem ser determinados os seguintes parâmetros:

- ASC_{0-t} calculado no intervalo de dose (t) no estado de equilíbrio;
- C_{max} e T_{max} , obtidos sem interpolação de dados; concentração mínima do fármaco (C_{min}), determinada no final de cada intervalo de dose do estado de equilíbrio;
- Concentração média do fármaco no estado de equilíbrio ($C^* = ASC_{0-t}/t$);
- Grau de flutuação no estado de equilíbrio.

Para avaliação da bioequivalência devem ser empregados os parâmetros ASC_{0-t} , C_{max} e T_{max} . No caso de estudos com doses múltiplas deve-se comprovar que o estado de equilíbrio foi alcançado após a administração dos medicamentos teste e referência.

Não é aceita a exclusão de mais de 5% dos voluntários do estudo ou a falta de mais de 10% dos valores das concentrações sanguíneas do fármaco provenientes da administração de cada medicamento por voluntário.

8.2.4 Etapa Estatística

Deve-se apresentar tabela contendo valores individuais, médias (aritmética e geométrica), desvio padrão e coeficiente de variação de todos os parâmetros farmacocinéticos relacionados à administração dos medicamentos teste e referência. Recomenda-se que os parâmetros ASC_{0-t} e C_{max} sejam transformados em logaritmo natural, uma vez que, em geral, a distribuição dos dados transformados se aproxima mais a uma distribuição normal em relação aos dados originais. Devem-se apresentar justificativas nos casos em que se optar por realizar a análise estatística nos dados em escala original.

Deve-se realizar análise de variância (ANOVA) dos parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e C_{max} transformados para avaliar os efeitos de seqüência, de voluntário dentro da seqüência, período e tratamento. Além disso, deve-se apresentar tabela de ANOVA contendo fonte, grau de liberdade, soma dos quadrados, quadrado médio, estatística F, valor de p e os coeficientes de variação intra e inter individuais.

Deve-se construir um intervalo de confiança (IC) de 90% para a diferença das médias dos dados transformados dos medicamentos teste e referência, para os parâmetros ASC_{0-t} e C_{max} . O antilogaritmo do IC obtido constitui o IC de 90% para a razão das médias geométricas dos parâmetros.

(ASC_{0-t} teste/ ASC_{0-t} referência e C_{max} teste/ C_{max} referência)

A construção do intervalo de confiança deve ser baseada no quadrado médio residual da ANOVA. T_{max} será analisado como diferença individual (**T_{max} teste – T_{max} referência**) construindo-se IC de 90%, utilizando-se teste não paramétrico.

Dois medicamentos serão considerados bioequivalentes quando o IC de 90% para as seguintes razões:

ASC_{0-t} teste/ ASC_{0-t} referência e C_{max} teste/ C_{max} referência

entre as médias dos parâmetros farmacocinéticos de teste e referência estiverem compreendidos entre 80 a 125%.

Outros limites de intervalo de confiança de 90% para C_{max} , previamente estabelecidos no protocolo, poderão ser aceitos mediante justificativas científicas. Quando clinicamente relevante o T_{max} deverá também ser considerado.

Esse método baseado em IC é equivalente ao procedimento de dois testes unicaudais correspondentes com a hipótese nula de bioinequivalência, com nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$). Para fármacos que apresentem baixo índice terapêutico, tais como carbamazepina, á para avaliação da bioequivalência devem ser empregados os parâmetros ASC_{0-t} , C_{max} e T_{max} ; ácido valpróico, clindamicina, carbamazepina, entre outros, deve-se adotar IC 95%.

Programas estatísticos validados devem ser utilizados, quando necessário, modelos estatísticos apropriados, dependendo do tipo de estudo (por exemplo, de doses múltiplas) devem ser empregados.

No caso de voluntários que apresentem comportamento discrepante nos parâmetros de absorção, em relação aos demais voluntários, sua exclusão do estudo deverá ser justificada. Deverão ser apresentados os resultados do estudo com e sem a inclusão de seus dados. Informar os programas (softwares) usados para a análise estatística dos dados.

Esses são os critérios em vigor no momento para aceitação das provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência definidos através da resolução específica (RE), citada anteriormente e aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A importância do conhecimento da influência dos fatores biofarmacotécnicos sobre a liberação e absorção de princípios ativos e conseqüentemente na biodisponibilidade de um medicamento e, portanto, sobre sua eficácia e segurança clínicas.

Os principais fatores que afetam a biodisponibilidade, no sentido de contribuir para a disseminação, no mercado brasileiro de medicamentos, de aplicações e conceitos fundamentais relativos a biodisponibilidade, ao desenvolvimento farmacotécnico e acima de tudo à garantia da qualidade dos medicamentos foram especificados.

Os fatores biofarmacotécnicos influenciam nos processos de dissolução e absorção e conseqüentemente a biodisponibilidade dos medicamentos, portanto, são determinantes na segurança e eficácia terapêutica dos medicamentos.

É recomendável que os ensaios de biodisponibilidade sejam feitos na fase de desenvolvimento farmacotécnico. Como ainda não se dispõe de métodos *in vitro* capazes de prever com segurança o comportamento dos fármacos no organismo *in vivo*, o ensaio de biodisponibilidade é imprescindível e deve ser conduzido com extremo rigor científico.

Os estudos de biodisponibilidade podem ser requeridos para comprovar a bioequivalência, mudanças na formulação de medicamentos anteriormente aprovados para comercialização (aqueles registrados), alterações na posologia, medicamentos que contenham vários princípios ativos, medicamentos que contêm princípios ativos novos na terapêutica, novas formulações contendo princípios ativos já conhecidos e também para medicamentos com forma farmacêutica de liberação controlada.

Esses estudos ainda podem ser empregados no desenvolvimento de fármacos, para comparar diferentes formulações e avaliar qual delas apresenta o melhor padrão de absorção, para comparar a biodisponibilidade de um medicamento em diferentes lotes, para comparar a biodisponibilidade em diferentes formas

farmacêuticas e ainda para comparar a mesma forma farmacêutica de diferentes fabricantes (biodisponibilidade relativa).

O reconhecimento dos fatores responsáveis pelas alterações na liberação do princípio ativo, a partir de sua forma farmacêutica, contribui para resolver muitos problemas relativos a biodisponibilidade. Desse modo, para garantir a qualidade biofarmacêutica dos medicamentos, é recomendável garantir a qualidade das matérias-primas, uniformizar e controlar adequadamente os processos de fabricação; e realizar os ensaios *in vivo* para avaliar a biodisponibilidade na fase de desenvolvimento dos medicamentos quando forem efetuadas mudanças na formulação e/ou nas técnicas de preparação e como parâmetro de qualidade nos processos de registro de medicamentos.

Muitos casos de ineficiência clínica com o uso de alguns medicamentos “ditos similares”. Vários trabalhos de pesquisa descrevem a falta de bioequivalência entre esses medicamentos. Isso acontece porque muitas vezes ocorrem alterações na qualidade da matéria-prima; na quantidade e no tipo de excipiente, no processo de fabricação, etc. Esses, assim como outros fatores muito importantes, influenciam na liberação e absorção de um medicamento e por isso altera a biodisponibilidade e como conseqüência resulta, muitas vezes, em ineficácia terapêutica e/ou toxicidade.

Até a década de 70, era comum associar eficácia clínica do medicamento apenas à atividade intrínseca do fármaco, imune das interferências biofarmacotécnicas. Nesse contexto, quando se indicava um medicamento referência para um medicamento similar destinava-se apenas para dar suporte aos parâmetros de similaridade (mesma substância ativa, mesma concentração, mesma forma farmacêutica, etc.) e não para com estes serem realizados estudos comparativos de biodisponibilidade, os quais possibilitariam a utilização do similar no esquema posológico do medicamento referência. Uma vez comprovada a biodisponibilidade, mesmo que sejam diferentes quanto à formulação e quanto ao processo produtivo, podemos garantir a equivalência na eficácia terapêutica.

Nos últimos anos, ocorreram muitas discussões e investigações clínicas voltadas para este problema, relacionando à diversidade dos medicamentos similares e suas diferenças quanto à equivalência entre eles. Foi verificado que medicamentos idênticos com o mesmo fármaco, na mesma concentração e na

mesma forma farmacêutica, porém com matérias-primas diferentes, excipientes diferentes e métodos de fabricação diferentes variavam muito quanto à biodisponibilidade e, assim, quanto à eficácia clínica.

A substituição de um medicamento deve ter como base a garantia de que a eficácia terapêutica e a segurança de utilização sejam mantidas independente do medicamento escolhido. Para que a posologia mantenha a concentração sérica média do fármaco dentro da janela terapêutica, ou seja, entre a CME (Concentração Mínima Efetiva) e a CTM (Concentração Tóxica Mínima) é necessário o conhecimento prévio da biodisponibilidade do fármaco.

O ideal seria que todos os medicamentos que contenham o mesmo fármaco ou substância ativa e na mesma concentração, apesar de serem de fabricantes diferentes, possam ser substituídos um pelo outro sem comprometimento dos parâmetros de eficácia e segurança. Portanto, é necessário realizar, além de uma formulação de qualidade, estudos de biodisponibilidade comparativa de cada medicamento similar em relação a um medicamento de referência, para o qual tenham sido desenvolvidos os estudos que garantem estes parâmetros.

No mercado brasileiro pode ser constatado medicamentos similares de diferentes origens de matéria-prima, tanto para o fármaco quanto para os excipientes, com diferentes formulações e diferentes processos de fabricação que são um conjunto de fatores que interferem na biodisponibilidade do fármaco. Esta situação permite o comprometimento destes medicamentos, quanto a sua segurança, se a biodisponibilidade excede a CTM e quanto a sua eficácia clínica se a biodisponibilidade for inferior a CME.

A área de Registro de Medicamentos da Anvisa tem como um de seus objetivos principais a garantia da qualidade de medicamentos e defende parâmetros que contribuam com a qualidade destes, estando isto preceituado pela Lei nº 6.360/76, que estabelece como um dos requisitos para a concessão do registro de medicamento, ser o mesmo reconhecido como seguro e eficaz.

Então, para que o medicamento seja submetido ao registro como similar, sem que sejam comprometidos a segurança e eficácia, deve ser realizado o teste de biodisponibilidade comparativa a um medicamento referência, comprovadamente

seguro e eficaz. Nessa afirmação, está a justificativa da importância de um teste de biodisponibilidade relativa no registro do medicamento no Brasil.

Diante do exposto, cresce a consciência de que os estudos de biodisponibilidade relativa devam ser bem conduzidos e presentes nos processos de registro de medicamentos favorecem e asseguram o acesso da população brasileira a medicamentos de qualidade comprovada. Quando diferentes formulações de um mesmo fármaco apresentam biodisponibilidade equivalente, significa dizer que os parâmetros farmacocinéticos obtidos das curvas de concentração plasmática *versus* tempo são semelhantes e, desse modo, devem apresentar o mesmo efeito terapêutico. Podemos afirmar que a biodisponibilidade relativa entre o medicamento referência e o medicamento similar garantirá a equivalência terapêutica.

Vale ressaltar ainda, que no início da elaboração desse trabalho não havia a exigência de estudos *in vivo*, ou seja, de estudos de biodisponibilidade comparativa para todos os medicamentos registrados no Brasil. Esses estudos foram implantados e eram exigidos somente para o registro de medicamento genérico, enquanto que para o registro de medicamento similar não havia essa exigência em legislação. No decorrer da elaboração do trabalho várias regulamentações foram discutidas e em 2003, foi publicada entre outras a Resolução que dispõe sobre Registro de Medicamento Similar onde são exigidos os estudos de biodisponibilidade comparativa entre o medicamento similar e o medicamento de referência.

Apesar desse fato, a continuação do trabalho objetivou, com a demonstração da importância desses estudos, a consolidação de perspectivas reais de transformação do mercado farmacêutico nacional com atitudes concretas e a participação de todos os segmentos envolvidos agência regulatória, setor regulado e universidades para dessa forma garantir à população o acesso a medicamentos seguros e de qualidade.

10 REFERÊNCIAS

AHR, G.; VOITH, B.; KUHLMANN, J. Guidance related to bioavailability and bioequivalence: European industry perspective. **European Journal of Drug Metabolism Pharmacokinetics**, v. 25, n° 1, p. 25 – 27, 2000.

AIACHE AÏACHE, J. M., DEVISSAGUET, S., GUYOT-HERMANN, A. M. **Biofarmacia**. México: El Manual Moderno, 1983.

ALLINGER, N. L.; CAVA, M. P.; JONGH, D. C.; JOHNSON, C. R.; LEBEL, N. A.; STEVENS, C. A. **Química Orgânica**. Traduzido por Ricardo Bicca de Alencastro. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Dois, 1978.

AMIDON, G. L.; LENNERNAS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: The correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n° 3, 1995.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR., L. V. **Farmacotécnica: Formas de liberação & Sistemas de Liberação de Fármacos**. Ed. Gonçalves de Oliveira, Ivone C. Benedetti. 6 ed. São Paulo: Editorial Premier, 2000.

ANVISA. Legislação. Sistema de Legislação em Vigilância Sanitária (VISALEGIS) – **Resolução – RE n° 896/2003**. Disponível na internet.(05/2004). <http://e-legis.bvs.br>

ANVISA. Legislação. Sistema de Legislação em Vigilância Sanitária (VISALEGIS) – **Resolução – RDC n° 133/2003**. Disponível na internet.(05/2004). <http://e-legis.bvs.br>

ANVISA. Legislação. Sistema de Legislação em Vigilância Sanitária (VISALEGIS) – **Resolução – RDC n° 135/2003**. Disponível na internet.(05/2004). <http://e-legis.bvs.br>

ANVISA. Legislação. Sistema de Legislação em Vigilância Sanitária (VISALEGIS) – **Lei n° 9.787/1999**. Disponível na internet.(05/2004). <http://e-legis.bvs.br>

ARANCIBIA, A. Biodisponibilidade de Medicamentos. **Revista Médica de Chile** 106: p. 788-796, 1978.

AULTON, M.E. **Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design**. 2 ed. London: Churchill Livingstone, 2002

AUNGST, B. J. Novel formulation strategies for improving oral bioavailability of drugs with poor membrane permeation or presystemic metabolism. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 82, n° 10, 1993.

BAUER, M. Séance thématique: Cristallisation et propriétés à l'état solide des molécules d'intérêt pharmaceutique. **Annales Pharmaceutiques Françaises**, v. 60, p. 152 – 160, 2002

BENET, L.Z.; KROETZ, D.L.; SHEINER, L.B. Pharmacokinetics: The dynamics of

drug absorption, distribution and elimination. In: **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 10th ed. New York: McGraw Hill, 2002.

BHAGAVAN, H. N.; WOLKOFF, B. I. Correlation between the disintegration time and the bioavailability of vitamin C tablets. **Pharmaceutical Research**, v. 10, n° 2, 1993.

BLUME, H. H.; SCHUG, B. S. The biopharmaceutics classification system (BCS): Class III drugs – better candidates for BA/BE waiver? **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, n° 9, p. 117 – 121, 1999

CANADÁ .Minister of National Health and Welfare. **Drug Directorate. Report C – Expert Advisory Committee on Bioavailability**, 1992.

CASTAÑEDA-HERNÁNDEZ, G.; FALCÓN-NERI, A; HERRERA-ABARCA, A.; HERRERA, J.E.; FLORES-MURRIETA, F.J.; Determination of three acetylator phenotypes in a Mexican population using sulfamethazine metabolic ratio. **American Journal of Therapeutics**, v. 2, p. 57 – 60, 1995.

CHAUMEIL, J. C. Micronization: A method of improving the bioavailability of poorly soluble drugs. Paris, **Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology**, v. 20, n° 3, p. 211 – 215, 1998.

CID, E. Facteurs influençant la biodisponibilité de médicaments sous forme de comprimés. Chile, **Pharmaceutica Acta Helvetiae**, v.49, Nr. 9/10, p. 285-292, 1974.

CID, E.C. Conceitos básicos sobre biodisponibilidade em medicamentos. **SAFYBI - Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial, Buenos Aires**, v.27, n.72,p.2361-2366, 1987.

CID, E. C. **Control de Calidad Biofarmaceutico de Medicamentos**. Santiago: Balgraf, 1992. 362p.

COHEN, A. F.; KROON, R.; SCHOEMAKER, R.; HOOGKAMER, H.; VLIET, A. Influence of gastric acidity on the bioavailability of digoxin. U.S.A., **Annals of Internal Medicine**, v. 115, p. 540 – 545, 1991.

CORRIGAN, O. I. The biopharmaceutic drug classification and drugs administered in extended release (ER) formulations. New York, **In Vitro-In Vivo Correlations**, Ed. Young *et al.*, Plenum Press, 1997

DING H, TONG J, WU SC, YIN DK, YUAN XF, WU JY, CHEN J, SHI GG. Modulation of Kupffer cells on hepatic drug metabolism. **World Journal of Gastroenterology**, May; 10(9):1325-1328, 2004

DIPIRO, J.T., BLOUIN, R.A., PRUEMER, J.M., SPRUILL, W.J. Concepts in clinical pharmacokinetics: a self-instructional course. 2. Ed. Bethesda: **American Society of Health – System Pharmacists**, 1996. 200p.

DOELKER, E. Modifications cristallines et transformation polymorphes au cours des opérations galéniques. France, **Annales Pharmaceutiques Françaises**, v.

60, p. 161-176, 2002.

ESPAÑA, Ley 25/1990, del Medicamento (BOE nº 306, de 22/12/90). Disponible na Internet.(03/2003) <http://www.msc.es/farmacia/legislacion/leymedicamento>

FDA. CDER. GUIDANCE FOR INDUSTRY – Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drugs Products, General Considerations. July, 2002. Disponible na internet. (03/2003) <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.

EMA. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance the investigation of bioavailability and bioequivalence. Disponible na internet.(03/2003) <http://www.eudra.org/emea.html>

FRANÇA, Décision du 17 mai 1999. **Journal Officiel de la République Française.**

GAI, M. N.; FERJ, S.; GARCÍA, E.; SEITZ, C.; THIELEMANN, A. M.; ANDONAEGUI, M. T. Evaluation of the in vitro and in vivo performance of two sustained-release lithium carbonate matrix tablets: Effect of different diets on the bioavailability. Chile, Drug **Development and Industrial Pharmacy**, v. 25(2), p. 131-140, 1999.

GOLDSTEIN, A.; ARONOW, L.; KALMAN, M.S. Metabolismo de los fármacos. **Farmacología**. 2ª ed. Limusa, 1974. p. 267-358.

GRUNWALD, F.; CZAJA, R.; DUSING, R.; SCHULZ, H. U. Pharmaceutical and biopharmaceutical quality of a sustained release carbamazepine preparation: a contribution to quality assurance. **International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology**, v. 30, nº 5, p. 160 – 166, 1992.

HASAN, M. M.; NAJIB, N. M.; RAWASHDEH, N. M.; SALLAM, E. N.; SHUBAIR, M. S.; ALAWNEH, Y. Comparative bioavailability of two tablet formulations of diclofenac sodium in normal subjects. **International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology**, v. 29, nº 5, p. 178 – 183, 1991.

HASLER, J.A.; ESTABROOK, R.; MURRAY, M.; PIKULEVA, I.; WANERMAN, M.; CAPDEVILA, J.; HOLLA, V.; HELVIG, C.; FALCK, J.R.; FARREL, G.; KAMINSKY, L.S.; SPIVACK, S.D.; BOITIER, E.; BEAUNE, P. Human cytochromes P450. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 20. p. 1 – 137, 1999

HERNÁNDEZ, G. C.; VADILLO, H. C.; PALMA-AGUIRRE, J. A.; FLORES-MURRIETA, F. J. Pharmacokinetics of oral nifedipine in different populations. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 32, p. 140 – 145, 1992.

HUMERSTONE, A. J.; PORTER, C. J. H.; CHARMAN, W. N. A physicochemical basis for the effect of food on the absolute oral bioavailability of halofantrine. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 85, nº 5, 1996.

ISHIKAWA, T.; WATANABE, Y.; TAKAYAMA, K.; ENDO, H.; MATSUMOTO, M. Effect of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) on the release profiles and bioavailability of a poorly water-soluble drug from tablets prepared using macrogol

and HPMC. **Internacional Journal of Pharmaceutics**, v. 202, p. 173-178, 2000.

LARES-ASSEFF, I...; TRUJILLO-JIMÉNEZ, F. La Farmacogenética y su importancia en la clínica. **Gaceta Médica de México**, v. 137. n. 3. p. 227 – 236, 2001.

LOBENBERG, R.; AMIDON, G. L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system: New scientific approaches to international regulatory standards. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, p. 3-12, 2000

MAINCENT, P. L'interchangeabilité des excipients en formulation et ses conséquences éventuelles. **Thérapie**, v. 54, p. 5-10, 1999.

MARTINEZ, M. N.; AMIDON, G. L. A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 42, p. 620-643, 2002.

MARTINO, P.; BARTHÉLÉMY, C.; PIVA, F.; JOIRIS, E.; PALMIERI, G. F.; MARTELLI, S. Improved dissolution behavior of fenbufen by spherical crystallization. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 25, n° 10, p. 1073 – 1081, 1999.

MEYER, G. F. History and Regulatory Issues of Generic Drugs. **Transplanting Proceeding**. New York, v.31, 10S-12S, 1999.

MEYER, M. C.; STRAUGHN, A. B. Biopharmaceutical factors in seizure control and drug toxicity. **American Society of Hospital Pharmacists**, v. 50, suppl. 5, p. S17-22, 1993.

MIDHA, K. K.; NAGAI, T. Bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. **International Conference of International Pharmaceutical Federation. "Bio-International 96"**, Tokyo, Japan, 1996.

MILO, G. **Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics**. 4 ed. U.S.A. Lea & Febiger, 1991

MORAES, M. O.; MORAES, M. E. A. **Ensaio Clínicos de Medicamentos no Brasil**. Disponível na página da Anvisa (acessado na internet em 05/2004). <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/profissionais/artigos/ensaio.htm>

MOURA, Mirian Ribeiro Leite and REYES, Felix Guillermo Reyes. Drug-Nutrient Interaction: **Annual Review of Nutrition**. Vol.15, n°2, 223-238.,2002

MURTHY, K. S.; SELASSIE, G. I.; Current perspectives on the dissolution stability of solid oral dosage forms. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 82, n° 2, 1993.

NAIDOO, N. T. **Pharmaceutical Variables and Bioavailability**. S. Afr. Pharma. J., Braamfontein, v.60, p. 128-130, 1993.

NDINDAYINO, F.; VERVAET, C.; VAN den MOOTER, G.; REMON, J.P.

Bioavailability of hydrochlorothiazide from isomalt-based molded tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 246, p. 199-202, 2002.

PIFFERI, G.; SANTORO, P.; PEDRANI, M. Quality and functionality of excipients. **IL Farmaco**, v. 54, p. 1- 14, 1999.

PINNAMANENI, S.; DAS, N. G.; DAS, S. K. Formulation approaches for orally administered poorly soluble drugs. U.S.A., **Pharmazie**, v. 57, 2002.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. MOORE, P.K. **Farmacologia**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

RUSSEL, J. B. **Química Geral**. São Paulo: McGraw-Hill do Brasil, 1982.

SAAVEDRA, I. S.; PASSALACQUA, A. R.; CHAVEZ, H. G.; BIAGINI, L. A.; GALDAMES, D. P. Carbamazepina: Biodisponibilidad de cuatro productos farmacêuticos orales. **Revista Médica de Chile**, v. 118, p. 1123 –1128, 1990.

SANTANA, G.S.M. Estudo da Fenotipagem de Quatro Enzimas Metabolizadoras de Fármacos em uma Amostra da População do Estado do Ceará. **Tese de Doutorado**. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará. 2003.

SIMONETTI, M. P. B. Mistura Enantiométrica da Bupivacaína, a Obviedade Estereoisomérica. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 53, n° 2, p. 300 – 305, 2003.

SCHOLZ, A.; ABRAHAMSSON, B.; DIEBOLD, S. M.; KOSTEWICZ, E.; POLENTARUTTI, B. I.; UNGELL, A.; DRESSMAN, J. B. Influence of hydrodynamics and particle size on the absorption of felodipine in labradors. **Pharmaceutical Research**, v. 19, n° 1, 2002.

STORPIRTIS, S. Biodisponibilidade e Bioequivalência de medicamentos. **Jornal dos Farmacêuticos**, Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, n° 5, p. 11, 1993.

STORPIRTIS, S. Dissolução e Biodisponibilidade: Parâmetros fundamentais para o desenvolvimento e avaliação de medicamentos. **Apostila da Sociedade QTROP de Química Fina**. Rio de Janeiro, 1996.

STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P.G.; RODRIGUES, D.; MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 35, n.1, jan./jun.1999.

VRÁNA, A; ANDRÝSEK, T. The effect of particle size on bioavailability in cyclosporine preparations based on submicron dispersions. **Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia**, 145 (2), p. 9 -15, 2001.

11 GLOSSÁRIO

Alternativa Farmacêutica

Medicamentos que possuem o mesmo princípio ativo, não necessariamente na mesma dosagem, forma farmacêutica, natureza química (éster, sal, base), porém, oferecem a mesma atividade terapêutica. Ex: tetraciclina fosfato e tetraciclina cloridrato, equivalentes à 250mg de tetraciclina base.

Alternativa Terapêutica

Medicamentos que contêm diferentes princípios ativos, indicados para um mesmo objetivo terapêutico ou clínico, mesma indicação e, espera-se que tenha o mesmo efeito terapêutico.

Amostra

Termo geral que abrange: amostra branco, amostra de controle de qualidade, amostra processada e amostra desconhecida.

Amostra Branco

Amostra de uma matriz biológica na qual nenhum analito foi adicionado, utilizada para avaliar a especificidade do método bioanalítico.

Amostra de Controle de Qualidade (CQ)

Amostra de matriz biológica adicionada do analito, usada para monitorar o desempenho de um método bioanalítico e para avaliar a integridade e validade dos resultados das amostras desconhecidas analisadas numa corrida individual.

Amostra Processada

Extrato final (anterior à análise instrumental) de uma amostra que foi submetida a várias manipulações (ex.: diluição, extração, concentração).

Amostra Desconhecida

Amostra biológica que é objeto de análise.

Amostra de Referência - Amostra de matérias-primas e de produto terminado, conservado pelo fabricante no mínimo até 12 (doze) meses após a data de vencimento do produto terminado, devidamente identificadas. A quantidade de amostra deve ter pelo menos o dobro das unidades requeridas para efetuar todas as análises previstas em compêndios oficiais.

Analito

Composto químico específico a ser mensurado, podendo ser o fármaco não-transformado, biomolécula ou seu derivado, metabólito ou produto de degradação em uma matriz biológica.

Armazenamento / Estocagem

Procedimento que possibilita o estoque ordenado e racional de várias categorias de materiais e produtos, garantindo a sua adequada conservação.

Biodisponibilidade

É a velocidade e a quantidade da disponibilidade do princípio ativo de um medicamento desde sua forma farmacêutica, determinada por sua curva de concentração *versus* tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina (OMS, 1996).

Segundo FDA/USA, *“a biodisponibilidade relaciona-se à quantidade de fármaco absorvida, a partir de sua forma farmacêutica, e a velocidade pela qual esse processo ocorre”*.

Segundo a lei nº 9.787/99 (Brasil), *“indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina.”*

Biodisponibilidade Relativa

Segundo Resolução – RDC nº 133/03 (Brasil), *“Quociente da quantidade e velocidade de princípio ativo que chega à circulação sistêmica a partir da administração extravascular de um preparado e a quantidade e velocidade de princípio ativo que chega à circulação sistêmica a partir da administração extravascular de um produto de referência que contenha o mesmo princípio ativo”*.

Bioequivalência

“Dois produtos são bioequivalentes se são farmacologicamente equivalentes e suas biodisponibilidades (velocidade e quantidades de disponibilidade), depois da administração na mesma dose molar, são similares a tal grau que seus efeitos são essencialmente os mesmos (OMS)

Segundo a lei nº 9.787/99 (Brasil), *“consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma*

farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio (s) ativo (s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental”.

Biofarmacotécnica ou Biofarmácia

Estudo da relação entre a natureza e a intensidade do efeito biológico do fármaco e os vários fatores ligados à formulação do medicamento e sua via de administração (Dipiro et al,1996).

Calibração

Conjunto de operações que estabelecem, sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um instrumento de medida, sistema, ou valores apresentados por um material de medida, comparados àqueles obtidos com um padrão de referência correspondente.

Concentração

Quantidade de substância (s) ativa(s) ou inativa (s) em determinada unidade de massa ou volume do produto.

Controle de Qualidade

Conjunto de medidas destinadas a verificar a qualidade de cada lote de medicamentos e demais produtos abrangidos por este Regulamento, objetivando verificar se satisfazem as normas de atividade, pureza, eficácia e segurança.

Corrida Analítica

Conjunto completo de amostras em estudo, com um número apropriado de padrões e CQs para sua validação e que tem sua análise completa nas mesmas condições.

Data de Vencimento

Data indicada pelo fabricante de maneira expressa, que se baseia nos estudos de estabilidade do produto e depois da qual o produto não deve ser usado.

DCB - Denominação Comum Brasileira

Denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovado pelo Órgão Federal responsável pela Vigilância Sanitária.

DCI - Denominação Comum Internacional

Denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo recomendada pela Organização Mundial de Saúde.

Denominação Genérica

Denominação de um princípio ativo ou fármaco, adotada pelo Ministério da Saúde, ou, em sua ausência, a Denominação Comum Internacional (DCI), recomendada pela Organização Mundial de Saúde.

Desvio de Qualidade

Não atendimento aos requisitos de qualidade estabelecidos para Insumos Farmacêuticos.

Doses

Quantidade de medicamento que se administra de uma só vez ou total das quantidades fracionadas administradas durante um período determinado.

Droga

Substância ou matéria-prima que tenha finalidade medicamentosa ou sanitária.

Eficácia do Medicamento

A capacidade de o medicamento atingir o efeito terapêutico visado.

Ensaio Clínico

Qualquer pesquisa que, individual ou coletivamente, envolva o ser humano, de forma direta ou indireta, em sua totalidade ou partes dele, incluindo o manejo de informações ou materiais.

Equivalência

Produtos farmacêuticamente equivalentes que, depois de administrados na mesma dose, seus efeitos com respeito à eficácia e segurança são essencialmente os mesmos.

Equivalentes Farmacêuticos

Segundo Resolução a RDC N° 135 de 29 de maio de 2003 (Anvisa/Brasil), “são medicamentos que contêm o mesmo fármaco, isto é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Devem cumprir com as

mesmas especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e, na ausência destas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso”.

Equivalência Terapêutica

Segundo Resolução a RDC N° 135 de 29 de maio de 2003 (Anvisa/Brasil), “dois medicamentos são considerados terapeuticamente equivalentes se eles são farmacologicamente equivalentes e, após administração na mesma dose molar, seus efeitos em relação à eficácia e segurança são essencialmente os mesmos, o que se avalia por meio de estudos de bioequivalência apropriados, ensaios farmacodinâmicos, ensaios clínicos ou estudos in vitro”.

Especificidade

Habilidade do método bioanalítico de medir e diferenciar o analito de componentes que possam estar presentes na amostra, tais como metabólitos, impurezas, compostos de degradação ou componentes da matriz.

Estabilidade

É a capacidade de um produto manter inalteráveis suas propriedades e seu desempenho durante um tempo definido, de acordo com as condições previamente estabelecidas, relacionadas à sua identidade, concentração ou potência, qualidade, pureza e aparência física.

Estabilidade

Parâmetro que visa determinar se um analito mantém-se quimicamente inalterado numa dada matriz sob condições específicas, em determinados intervalos de tempo.

Exatidão

Representa o grau de concordância entre os resultados individuais encontrados e um valor aceito como referência.

Fabricação

Todas as operações que incluem a aquisição de materiais, produção, Controle da Qualidade, liberação, estocagem, expedição de produtos acabado.

Fármaco

Substância química que é o princípio ativo do medicamento.

Farmacocinética

“É o estudo da cinética de absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um fármaco e das respostas farmacológica, terapêutica ou tóxica em animais e seres humanos (ANSEL *et al.*, , 2000).

Farmacopéia Brasileira

Conjunto de normas e monografias de farmoquímicos, estabelecido por e para um país.

Farmacoterapia

A aplicação dos medicamentos na prevenção ou tratamento de doenças.

Farmoquímicos

Todas as substâncias ativas ou inativas que são empregadas na fabricação de produtos farmacêuticos.

Forma Farmacêutica

Segundo Resolução – RDC nº 133 de 29 de maio de 2003 (Anvisa/Brasil): Estado final de apresentação que os princípios ativos farmacêuticos possuem após uma ou mais operações farmacêuticas executadas com a adição de excipientes

apropriados ou sem a adição de excipientes, a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração.

Formulação Farmacêutica

Relação quantitativa dos farmoquímicos que compõem um medicamento.

Garantia da Qualidade

É a totalidade das providências tomadas com o objetivo de garantir que os Insumos Farmacêuticos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos para que possam ser utilizados para os fins propostos, portanto, a garantia da qualidade incorpora as BPDF.

Grupos de Risco

Sub-grupo da população que apresenta características comuns, tais como: lactentes, diabéticos, alérgicos a um ou mais componentes de formulação farmacêutica, cardiopatas, renais crônicos, que necessitam atenção médica especial ao utilizar um medicamento.

Insumo Farmacêutico

Droga ou substância aditiva ou complementar de qualquer natureza, destinada a emprego em medicamento.

Interação Medicamentosa

É uma resposta farmacológica ou clínica, causada pela combinação de medicamentos, diferente dos efeitos de dois medicamentos dados individualmente. O resultado final pode aumentar ou diminuir os efeitos desejados e/ou os eventos adversos. Podem ocorrer entre medicamento - medicamento, medicamento - alimentos, medicamento - exames laboratoriais e medicamento -substâncias químicas. Os resultados de exames laboratoriais podem ter sua confiabilidade afetada por sua interação com medicamentos.

Limite de Detecção (LD)

Menor concentração de um analito que o procedimento bioanalítico consegue diferenciar confiavelmente do ruído de fundo.

Limite Inferior de Quantificação (LIQ)

Menor quantidade de um analito numa amostra que pode ser determinada quantitativamente com precisão e exatidão aceitáveis.

Limite Superior de Quantificação (LSQ)

Maior quantidade de um analito numa amostra que pode ser determinada quantitativamente com precisão e exatidão.

Linearidade

Corresponde à capacidade do método de fornecer resultados diretamente proporcionais à concentração da substância em exame (analito).

Lote

Quantidade de um produto obtido em um ciclo de produção, de etapas contínuas e que se caracteriza por sua homogeneidade.

Marca

Elemento que identifica uma série de produtos de um mesmo fabricante ou que os distinga dos produtos de outros fabricantes, segundo a legislação de propriedade industrial.

Matéria-Prima

Qualquer substância ativa ou inativa, com especificação definida, utilizada na produção de medicamentos.

Matriz Biológica

Material distinto de origem biológica, que pode ser amostrado e processado de modo reprodutível

Medicamento

Produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (Lei nº5.991, de 17/12/73). É uma forma farmacêutica terminada que contém o fármaco (princípio ativo), geralmente em associação com adjuvantes farmacotécnicos (Res. RDC nº 135 /2003).

Medicamentos Bioequivalentes

São equivalentes farmacêuticos que, ao serem administrados na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças estatisticamente significativas em relação à biodisponibilidade.

Medicamento de Referência

Medicamento inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro. (Lei nº 9.787, de 10/02/1999).

Medicamento Genérico

Medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI.

Medicamento Inovador

Medicamento comercializado no mercado nacional, composto por, pelo menos, um fármaco ativo, sendo que esse fármaco deve ter sido objeto de patente, mesmo já extinta, por parte da empresa responsável por seu desenvolvimento e introdução no mercado do país de origem. Em geral, o medicamento inovador é considerado medicamento de referência, entretanto, na sua ausência, a Anvisa indicará o medicamento de referência.

Medicamento Similar

Aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, que apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes, e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca (Lei nº 9.787, de 10/02/1999).

Origem

País de produção ou industrialização dos Insumos Farmacêuticos.

Padrão de Calibração

Matriz biológica a qual foi adicionada uma quantidade conhecida de analito. Os padrões de calibração são usados para construir a curva de calibração, com a qual são determinadas as concentrações do analito nos CQs e nas amostras desconhecidas em estudo.

Padrão Interno (PI)

Composto, geralmente com características estruturais similares ao analito, adicionado aos padrões de calibração e amostras em concentrações conhecidas e constantes, para facilitar a determinação do analito.

Posologia

Descreve a dose de um medicamento, os intervalos entre as administrações e a duração do tratamento.

Prazo de Validade

Data limite para a utilização do Insumo Farmacêutico definido pelo fabricante, com base nos seus respectivos testes de estabilidade, mantidas as condições de armazenamento e transportes, estabelecidas pelo mesmo.

Precisão

Representa o grau de repetibilidade entre os resultados de análises individuais, quando o procedimento é aplicado diversas vezes numa mesma amostra homogênea, em idênticas condições de ensaio.

Procedimento Operacional Padrão (POP)

Descrição pormenorizada de técnicas e operações a serem utilizadas nas atividades abrangidas por este Regulamento.

Produto Farmacêutico Intercambiável

Equivalente terapêutico de um medicamento de referência, comprovados, essencialmente, os mesmos efeitos de eficácia e segurança.

Rastreabilidade

Conjunto de informações que permitem o acompanhamento e a revisão das operações efetuadas para cada lote dos Insumos Farmacêuticos.

Registro de Medicamento

Instrumento por meio do qual o Ministério da Saúde, no uso de sua atribuição específica, determina a inscrição prévia no órgão ou na entidade competente, pela avaliação do cumprimento de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico relacionada com a eficácia, segurança e qualidade destes produtos, para sua introdução no mercado e sua comercialização ou consumo. (Decreto nº 3.961, de 10/10/2001).

Substância Ativa

Qualquer substância que apresente atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, alívio, tratamento ou prevenção de doenças, ou afete qualquer função do organismo humano.

Validação

Ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperado.

ANEXO -FICHA CATALOGRÁFICA

A545b.....Amorim, Roberta Meneses Marquez de

Biodisponibilidade como parâmetro de qualidade e sua importância no registro de medicamentos/ Roberta Meneses Marquez de Amorim. – Fortaleza, 2004.

141f.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Elisabete Amaral de Moraes

Co-Orientador: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho

Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Ceará. Departamento de Fisiologia e Farmacologia. Fortaleza, 2004.

1. Farmacocinética. 2. Medicamentos. 3. Disponibilidade Biológica. I Moraes, Maria Elisabete Amaral de (Orient.) II. Agência Nacional de Vigilância Sanitária III. Título

CDD 615.7

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)