

# ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA PARA FÁRMACOS QUE APRESENTAM ESTEREOISOMERISMO

FRANÇOIS NOËL<sup>1</sup>  
NADIA VOLPATO<sup>2</sup>  
ANA RIBEIRO<sup>3</sup>  
EDILENE BOLUTARI<sup>3</sup>  
TATIANA CUPELLO<sup>3</sup>

1. Chefe do Departamento de Farmacologia Básica e Clínica; Responsável pela etapa farmacocinética e estatística do Programa de Biofarmácia e Farmacometria, UFRJ
2. Professora adjunta, responsável pela etapa de equivalência farmacêutica do Programa de Biofarmácia e Farmacometria, UFRJ
3. Farmacêuticas industriais, alunas de mestrado, UFRJ.  
Autor responsável - e-mail: [fnoel@pharma.ufrj.br](mailto:fnoel@pharma.ufrj.br)

A maioria dos fármacos que apresentam estereoisomerismo é comercializada na forma de racemato (mistura de enantiômeros<sup>1</sup>). Isto se deve, inicialmente, à falta de tecnologia apropriada (de síntese ou analítica) e à razão econômica, já que é menos dispendioso produzir racematos do que enantiômeros puros (Welage *e cols.*, 2001). Atualmente, o avanço tecnológico tornou mais acessível, tanto a produção e o controle de qualidade, quanto à determinação de concentrações plasmáticas dos enantiômeros individuais. Desta forma, há necessidade de se avaliar o impacto do estereoisomerismo nos estudos de bioequivalência, empregados, principalmente para assegurar a intercambialidade entre medicamentos genéricos, ou similares, e de referência (Anvisa, RE nº 896).

Em função do exposto, pretendemos analisar criticamente as principais legislações quanto às suas orientações em relação ao planejamento e execução de estudos de bioequivalência para fármacos que apresentam estereoisomerismo. Para isto, é necessário, primeiramente, destacar qual pode ser a influência do estereoisomerismo na farmacodinâmica e farmacocinética do fármaco.

No que diz respeito à farmacodinâmica, é comum haver diferença de afinidade entre os enantiômeros em suas ligações ao receptor, o que leva à diferença de potência. Assim, o isômero S do verapamil é detentor da maior parte da atividade farmacológica no que diz respeito aos efeitos antiarrítmicos, efeitos sobre a condução átrio-ventricular por bloqueio dos canais de cálcio voltagem-dependente (Ravis & Owen, 1994). O S-propranolol é 40 vezes mais potente do que o R-propranolol como  $\alpha$ -bloqueador (Ravis & Owen, 1994). Em casos mais extremos, um dos enantiômeros é quase inativo, como no caso do S-losartan, praticamente desprovido de efeito inibidor da enzima conversora de angiotensina. Diferenças de atividade também são observadas quanto aos efeitos adversos, que podem estar mais relacionados ao eutômero, que é o enantiômero ativo, ou ao distômero, enantiômero que não apresenta atividade

terapêutica. Um caso dramaticamente clássico é o da talidomida, cujo efeito teratogênico está relacionado ao isômero S (Barreiro & Fraga, 2001).

Em praticamente todas as etapas da fase farmacocinética, pode-se observar diferenças entre os enantiômeros, exceto na absorção por difusão passiva, já que estes possuem características físico-químicas semelhantes. Somente no caso de diastereoisômeros<sup>2</sup> pode haver diferença de velocidade de absorção, já que tais moléculas podem ter lipofilicidade diferente. Porém, se a absorção for por difusão facilitada ou ativa, essa pode ser preferencial para um dos enantiômeros em virtude das diferentes afinidades pelos carreadores da membrana. Na etapa de biotransformação, devido a estereoseletividade das enzimas, em vários graus, a velocidade de metabolização é geralmente diferente para cada isômero.

A interconversão metabólica merece destaque particular quando se planeja um estudo de bioequivalência (Ravis & Owen, 1994). Para muitos antiinflamatórios não esteroidais da série 2-arilpropionato (como o ibuprofeno), há conversão pré-sistêmica do isômero R inativo (distômero) no isômero S ativo (eutômero), através de mecanismos passíveis de saturação que ocorrem na parede do trato gastrointestinal.

Neste caso, diferenças entre as formulações poderiam resultar em mudanças no tempo de liberação do fármaco no trato gastrointestinal, levando a alterações significativas nas concentrações plasmáticas dos estereoisômeros, devido a diferenças na taxa de interconversão pré-sistêmica que é um fenômeno não-linear. Neste caso, uma diferença relevante entre as concentrações plasmáticas do isômero S e R seria de importância clínica, uma vez que apenas um dos enantiômeros é ativo, sugerindo a necessidade da realização de métodos estereosseletivos nos estudos de bioequivalência deste fármaco. Na excreção, quando houver participação de alguma proteína carreadora, pode-se também observar diferença entre os dois enantiômeros.

A influência do estereoisomerismo na farmacodinâmica e farmacocinética do fármaco é inegável. Porém, quando a discussão envolve seu impacto nos estudos de bioequivalência, não há um consenso, existindo basicamente duas correntes. Uma defende a necessidade de se analisar todos os parâmetros farmacocinéticos de cada estereoisômero separadamente, alegando a disponibilidade de técnicas analíticas. A outra, considera as metodologias analíticas para compostos quirais complexas, e posiciona-se de forma contrária à exigência de testes específicos. Esta corrente baseia-se no desenho dos estudos de bioequivalência, onde o medicamento genérico deve ter a mesma composição quiral do medicamento inovador (comprovação da equivalência farmacêutica) e na pressuposição de que todos os processos de absorção passiva e ativa (lineares) devem afetar os dois enantiômeros de forma igual (Welage e cols., 2001).

Diante destas controvérsias, os órgãos regulatórios também não assumem uma posição única, havendo atualmente grandes disparidades entre as principais legislações, como veremos adiante.

### Como determinar em que situação deve ser utilizado o doseamento estereoseletivo em estudo de bioequivalência?

De acordo com Midha e cols. (1998), o fator determinante desta questão é o metabolismo de 1<sup>o</sup> passagem. De forma prática, estes autores elaboraram um algoritmo de fácil uso (Fig. 1) onde podemos concluir que os métodos estereoseletivos devem ser utilizados em duas situações peculiares:

- 1) Quando há elevado metabolismo de 1<sup>o</sup> passagem do enantiômero ativo (eutômero), gerando modificações significativas na razão entre as concentrações dos estereoisômeros R e S, sugere-se a medida da concentração plasmática do eutômero (por método estereoseletivo) além da medida da concentração total, por método não estereoseletivo, como no caso do verapamil; 2) quando há baixo metabolismo de 1<sup>o</sup> passagem do eutômero, mas um determinado valor para a razão entre as concentrações plasmáticas de R e S é importante para o efeito terapêutico, sugere-se a medida das concentrações de ambos os isômeros, individualmente.



Figura 1 - Algoritmo proposto para avaliar quando uma análise estereoseletiva deve ser usada em estudo de bioequivalência em medicamentos contendo misturas de estereoisômeros (adaptado de Midha e cols., 1998).

### As legislações vigentes

Como pode ser visualizado, na Tabela 1, os órgãos regulatórios ainda não possuem uma diretriz única para a condução de estudos de bioequivalência com fármacos quirais. Algumas agências são mais rígidas e possuem uma legislação esclarecedora, facilitando a escolha do desenho a ser adotado para o estudo (EUA, CEE

e Canadá), enquanto outros países (Espanha e México) ainda não possuem legislação específica sobre o assunto. Quanto ao Brasil, a legislação é bastante vaga sobre o assunto, deixando entender que não há necessidade, em nenhum caso, de dosagem estereoseletiva do fármaco no plasma, sendo somente exigido, em certos casos, os teores de cada um dos enantiômeros na etapa de equivalência farmacêutica.

1. Pares de estereoisômeros com um centro quiral e que existem como imagens de espelho que não se sobrepõem.
2. Moléculas com mais de um centro quiral, que formam múltiplos pares de estereoisômeros, os quais não existem como imagens especulares e não se sobrepõem.

**Tabela 1** – Critérios adotados pelas agências regulatórias quanto ao estudo de bioequivalência com fármacos quirais.

País ou Organização	Critério Adotado
Brasil (Anvisa) (RE nº135)	Deve haver dados sobre os teores dos estereoisômeros, no caso de fármacos que apresentem quiralidade, cuja proporção de estereoisômeros possa comprometer a eficácia e a segurança do medicamento.
EUA (FDA)	Para estudos de BE, recomenda-se medir o racemato usando método aquiral. A medida dos enantiômeros individualmente é recomendada apenas quando todas as seguintes condições são atingidas: 1) enantiômeros exibem características farmacodinâmicas diferentes. 2) enantiômeros exibem características farmacocinéticas diferentes. 3) eficácia e segurança residem no enantiômero minoritário. 4) presença de absorção não-linear, com modificação da razão entre as concentrações de cada enantiômero em função da dose, para um dos enantiômeros.
Comunidade Européia	Estudos de BE para medicamentos contendo fármacos quirais devem basear-se em métodos analíticos estereoespecíficos, a menos que: 1) ambos os produtos contenham o mesmo e único enantiômero estável. 2) ambos os produtos contenham a mistura racêmica e os enantiômeros demonstrem farmacocinética linear.
Canadá	Estudos de BE para medicamentos contendo fármacos quirais devem basear-se em métodos analíticos estereoespecíficos, quando os enantiômeros possuam uma ou mais características abaixo descritas: 1) cinética não-linear. 2) efeito de 1º passagem substancial (> 40%) 3) efeitos estereoquímicos, como a inversão da configuração in vivo. 4) meia-vida efetiva de mais de 24 horas. Nos casos em que um método estereoespecífico é usado, prova da especificidade deve ser documentada.
México	Não há critérios específicos em relação ao estereoisomerismo em estudos de bioequivalência.
Espanha	Não há critérios específicos em relação ao estereoisomerismo em estudos de bioequivalência.

Fonte: Brasil (<http://www.anvisa.gov.br/genericos/legis/resolucoes.htm>); FDA (<http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>); CEE (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp.htm>); Canadá (<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-daps/therapeut/zfiles/english/guides/bioavail.htm>); México (<http://www.ssa.gov.mx/nom.htm>); Espanha (<http://www.msc.es/agemed/main.htm>).

Concluindo, cabe destacar os seguintes pontos aos profissionais interessados em realizar testes de bioequivalência com fármacos quirais:

- Diferenças farmacocinéticas entre enantiômeros, sozinhas, muitas vezes não oferecem impacto no estudo de bioequivalência.
- O desenho de estudo do tipo *cross-over* elimina a grande variabilidade individual que ocorre quando o metabolismo é influenciado por enzimas estereoseletivas.
- A biotransformação não-linear e pré-sistêmica que não afeta cada isômero igualmente (i.e. inversão), justifica uma determinação estereoespecífica, embora em alguns casos não seja clinicamente significativa.
- Estudos baseados exclusivamente na dosagem

não estereosseletiva da mistura racêmica podem levar a falsa conclusão de bioequivalência.

- As informações farmacocinéticas e farmacodinâmicas devem ser exaustivamente avaliadas durante o planejamento de um estudo de bioequivalência, pois cada fármaco que apresenta quiralidade tem características específicas.

#### Referências Bibliográficas

- ANVISA, RE nº896, 29 de maio de 2003, Guia para Provas de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência de Medicamentos.
- ANVISA, RDC nº135, 29 de maio de 2003, Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos.
- BARREIRO, E. J. & Fraga, C.A. M. Química Medicinal –

As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos. Porto Alegre: Koogan. 1 ed., 25 e 166p., 2001.

- CANADÁ, Guidance for Industry Conduct and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies – Part A, 1992.
- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, 26/07/2001, revisado em Janeiro de 2002.
- FDA, Center For Drug Evaluation And Research, Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations Revision I, Março, 2003.
- MÉXICO, Norma Oficial Mexicana NOM-177SSA1, Procedimientos para demostrar que um medicamento es intercambiable 1998.
- MIDHA, K.K.; McKay, G.; Rawson, M.J. & Hubbard, J.W. The Impact of Stereoisomerism in Bioequivalence Studies. J. Pharm. Sci. v. 87, p. 797-802, Julho, 1998.
- RAVIS, W.R. & OWEN, J.S. *Generics and Bioequivalence*, ed. Jackson, A.J., CRC Press, USA, 1994, capítulo 7.
- WELAGE, L.S.; KIRKING, D.M.; ASCIONE, F.J. & GAITHER, C.A. Understanding the scientific issues embedded in the generic drug approval process. J. Am. Pharm. Assoc. 41: 856-867, 2001.