



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISILOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

EDILSON MARTINS RODRIGUES NETO

**ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE COMPARATIVA ENTRE DUAS
FORMULAÇÕES DE CLORIDRATO DE METFORMINA, COMPRIMIDOS
REVESTIDOS DE 850 MG, ADMINISTRADAS A VOLUNTÁRIOS SADIOS**

**FORTALEZA
2015**

EDILSON MARTINS RODRIGUES NETO

ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE COMPARATIVA ENTRE DUAS FORMULAÇÕES DE CLORIDRATO DE METFORMINA, COMPRIMIDOS REVESTIDOS DE 850 MG, ADMINISTRADAS A VOLUNTÁRIOS SADIOS

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 grau de Mestre em Farmacologia.

Área de concentração: Farmacologia Clínica.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

**FORTALEZA
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

-
- R611e Rodrigues Neto, Edilson Martins.
Estudo de biodisponibilidade comparativa entre duas formulações de cloridrato de metformina, comprimidos revestidos de 850 mg, administradas a voluntários sadios / Edilson Martins Rodrigues Neto. – 2015.
100 f. : il.
- Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Mestrado em Farmacologia, Fortaleza, 2015.
Área de Concentração: Farmacologia Clínica.
Orientação: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes.
1. Equivalência Terapêutica. 2. Disponibilidade Biológica. 3. Ensaio Clínico. 4. Metformina. I. Título.

EDILSON MARTINS RODRIGUES NETO

**ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE COMPARATIVA ENTRE DUAS
FORMULAÇÕES DE CLORIDRATO DE METFORMINA, COMPRIMIDOS
REVESTIDOS DE 850 MG, ADMINISTRADAS A VOLUNTÁRIOS SADIOS**

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

Aprovada em: ___/___/___

Banca Examinadora

Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes
Universidade Federal do Ceará- UFC

Profa. Dra. Gisela Costa Camarão
Universidade Federal do Ceará- UFC

Profa. Dra. Maria Augusta Drago Ferreira
Universidade Federal do Ceará- UFC

À minha família pelo apoio e compreensão
durante essa jornada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente a **Deus**, pelo dom da vida e pela força provida durante esse caminho; sem Ele não teria sido possível.

À **Mãe Santíssima**, Virgem de Fátima, pela presença constante e alentadora nessa caminhada.

À **Minha Mãe**, homônima à Virgem, **Maria das Graças**, que sempre torceu e prestou apoio nessa empreitada muito desejada, por ela, e que continuamente me incentivou nas horas de necessidade.

Aos meus irmãos e amigos, **Pacellynson Cavalcante e Jessica Cavalcante**, pelo entusiasmo durante essa tarefa, que sempre me motivavam a seguir em frente.

À **Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes**, minha orientadora querida, que mesmo não me conhecendo academicamente aceitou me orientar, tornado possível ingressar e concluir mais essa etapa da minha jornada.

À **Dra. Maria Augusta Drago Ferreira**, minha primeira orientadora acadêmica, minha preceptora da iniciação a docência; por me ensinar o verdadeiro significado da docência, despertando o amor por essa arte; também por ter me “socorrido” e oferecido consolo e “cascudos” durante todas as crises nesse período; além de ter exercido papel substancialmente profícuo como membro da banca na defesa dessa dissertação.

Aos meus amigos de mestrado, **Thayanne Calcia e Eudmar Marcolino**, que tornaram essa pós-graduação mais amena, agradável e divertida, com a amizade verdadeira e recíproca.

Às minha amigas Odontólogas, profissionais que tanto admiro, **Lidia Valadas e Mara Assef**, companheiras certas de eventos acadêmicos pelo mundo, por sempre oferecerem força nesse período e por serem meus apoios científicos para essa pós-graduação e para a vida.

Aos colegas de UNIFAC, **Ana Leite, Lucilene Oliveira e Raimundinho**, sempre amistosos e participativos durante os ensaios clínicos.

Aos colegas do plantão noturno da UNIFAC, **Ronaldo e Cristiane Silveira**, sem vocês esses plantões não seriam tão produtivos, agradáveis e ricos pelas seções clínicas no jantar.

Às secretárias da UNIFAC, **Maria Tereza e Fabia**, por todo carinho, quase que maternal, dispensado sempre que pedia algo.

Aos meus queridos **Alunos da Faculdade Católica de Farmácia**, que compreenderam todo esse processo de fim de pós-graduação, exercendo, desde cedo, o Corporativismo Farmacêutico que irão vivenciar no futuro.

Aos meus amigos, também **Diretores do Sindicato dos Farmacêuticos do Ceará**, companheiros das lutas sindicais, por me apoiarem nesse processo e compreenderem minha ausência em algumas lutas.

Às minhas colegas da Gestão da Assistência Farmacêutica, **Dra. Miriam Nocrato, Dra. Marize Girão, Dra. Rachel Freitas, Dra. Monica Monteiro, Dra. Aurivania Aguiar e Dra. Sinara Tomas**, meus exemplos profissionais, que também compartilham do amor pela saúde pública e a melhoram diariamente; obrigado por todos os ensinamentos repassados, além do apoio e cobertura durante minhas aulas, não deixando a Assistência Farmacêutica parar.

Aos meus amigos de longa data, que pude contar em diversas ocasiões, **Dra. Priscila Mesquita, Dr. Raony Milet e Dr. Roberto Falcão**, por todo apoio emocional e fraternal oferecido. Vocês não imaginam o quanto foram importantes nesse processo.

À **Dra. Patricia Lobo e Dra. Danielle Macedo**, pela disponibilidade de participação e considerações realizadas na qualificação desse trabalho.

À **Dra. Gisela Camarão**, pela presteza em participar desse processo e por todas as considerações, altamente relevante, a cerca desse trabalho na etapa de qualificação e defesa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) e Instituto Claude Bernard (InCB) pela colaboração financeira e incentivo ao desenvolvimento da pesquisa no Brasil.

Finalmente, sou grato aos meus dois ofícios, minhas duas profissões, que apesar de distintas são bastante complementares, gratificantes e me realizam plenamente, **a Farmácia e a Docência**.

Há felicidade na funcionalidade de um grupamento
alquil pequeno. (Rodrigues Neto)

RESUMO

Estudo de biodisponibilidade comparativa entre formulações de cloridrato de metformina comprimidos revestidos administrada a voluntários sadios. Edilson Martins Rodrigues Neto. Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes. Dissertação de Mestrado em Farmacologia. Departamento de Fisiologia e Farmacologia. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Ceará, 2015.

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma síndrome que pode ser definida como uma condição de distúrbios metabólicos heterogêneos caracterizados por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção e ação da insulina, ou ambos. A metformina é o fármaco de primeira escolha para tratamento de DM2, sendo o anti-hiperglicemiante oral mais amplamente prescrito, devido ao seu perfil de toxicidade reduzida e eficácia clínica. Os estudos de biodisponibilidade apresentam diversas funções, entre elas podem-se listar: avaliação da bioequivalência de medicamentos, avaliação de medicamentos com princípios ativos novos e avaliação de novas formulações. Este estudo teve o objetivo de avaliar a biodisponibilidade entre uma formulação de cloridrato de metformina 850 mg em comprimidos revestidos, chamada formulação teste, *versus* uma formulação de referência no mercado nacional com a mesma dose do fármaco e mesma forma farmacêutica, em voluntários sadios de ambos os sexos. Trata-se de um ensaio clínico do tipo aberto, randomizado, cruzado, com dois períodos, duas sequências, nos quais os voluntários receberam em cada período distinto, 01 comprimido revestido da formulação teste ou 01 da formulação de referência. As formulações foram administradas em dose única, via oral, seguida de coletas de sangue, de pelo menos quatro meias-vidas do fármaco em estudo. Os períodos de tratamento obedeceram a um intervalo de sete meias-vidas, entre eles (*washout*). As concentrações plasmáticas de metformina foram dosadas por método analítico específico e validado, baseado em cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massa (CLAE/EM). Os dados deste estudo revelaram que a formulação teste e a formulação referência apresentaram resultados equivalentes, dentro dos limites de variação previstos nas normativas reguladoras (80-125%) para os parâmetros ASC_{inf} (área sob a curva) e C_{max} (concentração sérica máxima do fármaco). Desse modo, será possível garantir uma intercambialidade entre as formulações, que poderá gerar competição no mercado e conseqüentemente preços mais competitivos e facilidade de acesso ao medicamento.

Palavras-chave: Equivalência Terapêutica, Disponibilidade Biológica, Ensaio Clínico, Metformina.

ABSTRACT

Comparative bioavailability study formulations of metformin hydrochloride tablets administered to healthy volunteers. Edilson Martins Rodrigues Neto. Supervisor: PhD. Professor Maria Elisabete Amaral de Moraes. Master's degree Dissertation in Pharmacology. Department of Physiology and Pharmacology. Faculty of Medicine. Federal University of Ceará, 2015.

Type 2 diabetes *mellitus* (DM2) is a syndrome which may be defined as a condition of heterogeneous metabolic disorder characterized by hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion and action, or both. Metformin is the drug of choice for the treatment of type 2 diabetes, and it is the oral antihyperglycemic most widely prescribed, due to their favorable toxicity profile and efficacy. Bioavailability studies have several functions including assessment of drugs bioequivalence, evaluation of drugs with new active principles and evaluating new formulations. This study aimed to assess the bioavailability of a formulation of metformin hydrochloride 850 mg film coated tablets, called test formulation, versus a reference formulation in the national market with the same dose of the drug in healthy volunteers of both genders. This is a clinical trial open-type, randomized, crossed, two-period, two-sequence, in which the volunteers received in each distinct period of 01 film coated tablet formulation of 01 test or reference formulation. The formulations were administered in a single oral dose, followed by blood sampling, at least four half-lives of study drug. The treatment periods obeyed an interval of seven half-lives, between them (washout). The metformin plasma concentrations were measured by a specific and validated analytical method based on high efficiency liquid chromatography coupled to mass spectrometry (HELIC / MS). The data from this study reveal that the test formulation and the reference formulation showed similar results within the variation limits provided in the regulator norms (80-125%) for AUC_{inf} (area under the curve) and C_{max} (maximum serum concentration of drug). Thus, it will be possible ensure interchangeability between the formulations, which could lead to market competition and therefore more competitive prices and easy access to the drug.

Keywords: Therapeutic Equivalence, Biological Availability, Clinical Trial, Metformin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1: Ilustração da patogênese do DM2..... | 18 |
| Figura 2: Ações do GLP-1 no organismo humano | 19 |
| Figura 3: Fisiopatologia do DM2..... | 20 |
| Figura 4: Principais complicações da DM2..... | 21 |
| Figura 5: <i>Galega officinalis</i> | 26 |
| Figura 6: Proposta de rota sintética orgânica simplificada da metformina a partir da guanidina..... | 28 |
| Figura 7: Esquema simplificado das ações farmacológicas da Metformina | 32 |
| Figura 8: Esquema do Procedimento de Coleta de Sangue e Separação de Amostras de Plasma | 55 |
| Figura 9: Gráfico da média das concentrações plasmáticas do fármaco nos 28 voluntários (Referência e Teste). | 71 |
| Figura 10: Gráfico das concentrações plasmáticas mínimas, medianas e máximas do fármaco nos 28 voluntários (Referência e Teste)..... | 71 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Critérios para diagnóstico de diabetes mellitus. | 17 |
| Tabela 2: Características físico-químicas da Metformina..... | 28 |
| Tabela 3: Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes da metformina..... | 30 |
| Tabela 4: Modalidades, faixas de gastos, prazos legais e forma de cadastro do fornecedor de licitações. | 36 |
| Tabela 5: Definição dos períodos de tratamento..... | 42 |
| Tabela 6: Principais Parâmetros de validação | 61 |
| Tabela 7: Dados Antropométricos – METFORMINA 1ª TURMA | 68 |
| Tabela 8: Dados Antropométricos – METFORMINA 2ª TURMA | 69 |
| Tabela 9: Parâmetros laboratoriais dos voluntários submetidos ao estudo. [valor de referência] | 70 |
| Tabela 10: Medidas farmacocinéticas dos 28 voluntários para o medicamento referência | 72 |
| Tabela 11: Medidas farmacocinéticas dos 28 voluntários para o medicamento teste. | 73 |
| Tabela 12: Medidas farmacocinéticas dos voluntários masculinos para o medicamento referência..... | 74 |
| Tabela 13: Medidas farmacocinéticas dos voluntários masculinos para o medicamento teste..... | 74 |
| Tabela 14: Medidas farmacocinéticas dos voluntários femininos para o medicamento referência. | 74 |
| Tabela 15: Medidas farmacocinéticas dos voluntários femininos para o medicamento teste..... | 75 |
| Tabela 16: Concentrações Máxima e Mínima dos 28 voluntários para o medicamento Referência (R) e Teste (T)..... | 76 |
| Tabela 17: Análise estatística comparativa dos parâmetros farmacocinéticos entre as duas formulações (teste e referência)..... | 77 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro 1: Desenho amostral para ensaio de bioequivalência dos comprimidos contendo METFORMINA – 1ª Turma..... | 43 |
| Quadro 2: Desenho amostral para ensaio de bioequivalência de cápsulas contendo METFORMINA – 2ª Turma..... | 44 |
| Quadro 3: Identificação dos medicamentos. | 45 |
| Quadro 4: Itens da história clínica e exame físico | 46 |
| Quadro 5: Exames vinculados ao processo de seleção dos voluntários..... | 47 |
| Quadro 6: Itens para validação da metodologia empregada..... | 60 |
| Quadro 7: Padrões de referência do analito e controle. | 62 |
| Quadro 8: Parâmetros gerais dos métodos..... | 62 |
| Quadro 9: Consolidado de reações e eventos adversos detectados durante o estudo. | 78 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|--------------------|--|
| ADA | <i>American Diabetes Association</i> |
| ADP | Adenosina difosfato |
| AMPK | Proteína quinase ativada por adenosinamonofofato |
| ANOVA | Análise de variância |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| ASC _{inf} | Área sob a curva tendendo ao infinito |
| ASC _t | Área sob a curva do tempo 0 a tempo final |
| ATP | Adenosina trifosfato |
| BPL | Boas Práticas de Laboratório |
| CLAE-EM | Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrofotômetro de massa |
| CRF | Formulário de relato de Caso |
| C _{MAX} | Concentração plasmática máxima |
| DCB | Denominação comum brasileira |
| DM 2 | Diabetes Mellitus do tipo 2 |
| ECG | Eletrocardiograma |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| GGLAS | Gerencia Geral de Laboratórios de Saúde Pública |
| GIP | <i>Glucose-dependent insulinotropic polypeptide</i> |
| GLP-1 | <i>Glucagon-like peptide-1</i> |
| GLUT-4 | <i>Glucose transport 4</i> |
| IC | Intervalo de Confiança |
| IMC | Índice de Massa Corporal |
| NBR | Norma Brasileira |
| OCT 1 | <i>Organic Cation Transporter 1</i> |
| OCT 2 | <i>Organic Cation Transporter 2</i> |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PMAT | <i>Plasma membrane monoamine transporter</i> |
| POP | Procedimento Operacional Padrão |
| RDC | Resolução da Diretoria Colegiada (ANVISA) |
| RENAME | Relação Nacional de Medicamentos Essenciais |
| RI | Resistência à insulina |
| SGLT1 | Co-transportador de sódio-glicose 1 |
| SGLT2 | Co-transportador de sódio-glicose 2 |

| | |
|--------|---------------------------------|
| SOP | Síndrome do ovário policístico |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| UNIFAC | Unidade de Farmacologia Clínica |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 16 |
| 1.1 Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2 | 16 |
| 1.2 Considerações sobre ensaios de Biodisponibilidade | 21 |
| 1.3 Fatores que influenciam a Biodisponibilidade dos Fármacos | 24 |
| 1.4 Considerações Sobre a Metformina | 25 |
| 1.4.1 Características Químicas da Metformina | 27 |
| 1.4.2 Farmacocinética | 29 |
| 1.4.3 Farmacodinâmica | 30 |
| 1.4.4 Usos Clínicos | 32 |
| 1.4.5 Contraindicações | 34 |
| 1.4.6 Efeitos Adversos | 34 |
| 1.5 Considerações sobre aquisição de Medicamentos no SUS | 35 |
| 1.6 Relevância do Estudo de Biodisponibilidade da Metformina | 37 |
| 2. OBJETIVOS | 39 |
| 2.1 Objetivo Geral | 39 |
| 2.2 Objetivos Específicos | 39 |
| 3. METODOLOGIA | 41 |
| 3.1 Delineamento do Estudo | 41 |
| 3.2 Desenho do Estudo | 41 |
| 3.2.1 Lista de randomização | 42 |
| 3.2.2. Medicamentos Estudados | 44 |
| 3.3 População do Estudo | 45 |
| 3.3.1 Seleção | 45 |
| 3.3.1.1 Avaliação Clínica | 46 |
| 3.3.1.2 Exames Clínicos e Laboratoriais | 47 |
| 3.3.2 Critérios de Inclusão | 48 |

| | |
|---|----|
| 3.3.3 Critérios de Exclusão | 48 |
| 3.3.4 Restrições e Proibições | 50 |
| 3.4 Confinamento dos Voluntários | 52 |
| 3.4.1 Local | 52 |
| 3.4.2 Período de Internação..... | 53 |
| 3.4.3 Horários de Jejum e Alimentação | 53 |
| 3.5 Administração dos Medicamentos | 54 |
| 3.5.1 Posologia | 54 |
| 3.5.2 Cronograma de Coleta de Amostras..... | 54 |
| 3.6 Sinais Vitais | 55 |
| 3.7 Reações adversas e procedimentos de emergência | 55 |
| 3.7.1 Especificação dos Parâmetros de Segurança..... | 55 |
| 3.7.2 Métodos e Ocasões para Determinar, Registrar e Analisar os Parâmetros de Segurança..... | 56 |
| 3.7.2.1 Procedimentos Durante o Estudo | 56 |
| 3.7.2.2 Procedimentos pós-estudo | 56 |
| 3.7.2.3 Procedimentos para Obter Relatos e Registrar e Comunicar Eventos Adversos e Doenças Intercorrentes..... | 56 |
| 3.8 Desvios do Protocolo | 58 |
| 3.9 Considerações Éticas | 58 |
| 3.9.1 Princípios Básicos..... | 58 |
| 3.9.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..... | 58 |
| 3,10 Método Bioanalítico..... | 59 |
| 3.10.1 Descrição | 59 |
| 3.10.2 Sistema da garantia da qualidade e biossegurança..... | 59 |
| 3.10.3 Protocolo de Validação | 60 |
| 3.11 Tratamento estatístico..... | 63 |
| 3.11.1 Desenho estatístico..... | 63 |

| | |
|---|----|
| 3.11.2 Intervalo de aceitação dos parâmetros farmacocinéticos | 63 |
| 3.11.2.1 Análise farmacocinética | 63 |
| 3.11.2.2 Critérios de aceitação dos desvios de protocolo | 65 |
| 4. RESULTADOS | 68 |
| 5. DISCUSSÃO | 80 |
| 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 86 |
| 7. CONCLUSÃO..... | 89 |
| REFERÊNCIAS..... | 90 |
| ANEXOS | 96 |
| ANEXO A - APROVAÇÃO DO CEP..... | 97 |

INTRODUÇÃO

1.INTRODUÇÃO

1.1 Diabetes *Mellitus* tipo 2

O diabetes é uma síndrome que pode ser definida como uma condição de distúrbios metabólicos heterogêneos caracterizados por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção e ação da insulina, ou ambos (ADA-Associação Americana de Diabetes, 2014).

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é a manifestação majoritária do diabetes, cursando com 90% dos casos em nível mundial. No ano de 2013 foi declarado, pela Federação Internacional de Diabetes, que 382 milhões de pessoas no mundo convivem com a doença, sendo que 46% destas não foram diagnosticadas; há uma previsão de 592 milhões de portadores para o ano de 2035 (IDF, 2013). Em 2012 a Sociedade Brasileira de diabetes anunciou que 12.054.827 indivíduos eram diabéticos no país (SBD, 2012).

Essa condição crônica aumenta o risco de desenvolvimento de doenças cardíacas, acidente vascular cerebral e complicações microvasculares. São manifestações frequentes; a cegueira, falência renal e neuropatia periférica. Atualmente o DM2 é um dos principais agravos de saúde pública em nível global, tendo grande impacto na economia dos governos e dos indivíduos (ASHCROFT E RORSMAN, 2012).

O diagnóstico pode ser realizado seguindo os critérios atuais da ADA, levando em conta a glicemia plasmática de jejum, assim como uma concentração elevada da glicose plasmática aleatória na presença de sintomas hiperglicêmicos. (ADA, 2014). Apesar de ser uma ferramenta muito importante, o teste oral de tolerância a glicose não possui indicação na rotina de diagnóstico do diabetes, estando reservado para situações de acompanhamento de pacientes em tratamento (WILLIAMS, 2011). Os critérios de diagnóstico do diabetes estão elencados na tabela 01 a seguir.

Tabela 1: Critérios para diagnóstico de diabetes mellitus.

| | Jejum | 2h após 75g de glicose | Casual |
|---------------------------------------|-------------------------------------|---|--|
| Glicemia normal | < 100 mg/dL | < 140 mg/dL | |
| Tolerância a glicose aumentada | Maior que 100 e menor que 126 mg/dL | Igual ou superior a 140 e menor que 200 mg/dL | |
| Diabetes Mellitus* | ≥ 126 mg/dL | ≥ 200 mg/dL | Igual ou superior a 200 mg/dL com (sintomas clássicos)** |

Fonte :WILLIAMS., 2011 *O diagnóstico de diabetes deve ser confirmado no dia seguinte por meio da determinação da glicemia em jejum, glicemia pós-prandial ou determinação da glicose plasmática aleatória (se os sintomas estiverem presentes) **São sintomas clássicos de diabetes: poliúria, polidipsia e perda não explicada de peso.

Atualmente sabe-se que DM2 é prevalente em indivíduos geneticamente predispostos e que são expostos a uma série de influências ambientais, associadas a fatores fisiológicos como idade, sexo e etnia, todos levando ao surgimento clínico da doença. A predisposição genética é um fator muito importante, sendo documentado que os parentes de primeiro grau de indivíduos com DM2 possuem maior probabilidade de desenvolverem intolerância à glicose e o diabetes (DEFRONZO, 2009). Também já foi possível identificar modificações no metabolismo dos carboidratos em gêmeos idênticos, em que um tinha DM2 e outro não, comprovando a correlação com fatores externos (VAAG *et al.*, 1995). Outras condições desencadeantes consideráveis são: sedentarismo, dieta inadequada e obesidade; assim como envelhecimento e gravidez (LÓPEZ-JARAMILLO *et al.*, 2014).

Vários mecanismos estão envolvidos na fisiopatologia da doença, pelo menos oito irregularidades metabólicas ou hormonais podem contribuir para o desenvolvimento da hiperglicemia como pode ser observado esquematicamente na figura 01 (DEFRONZO, 2009).

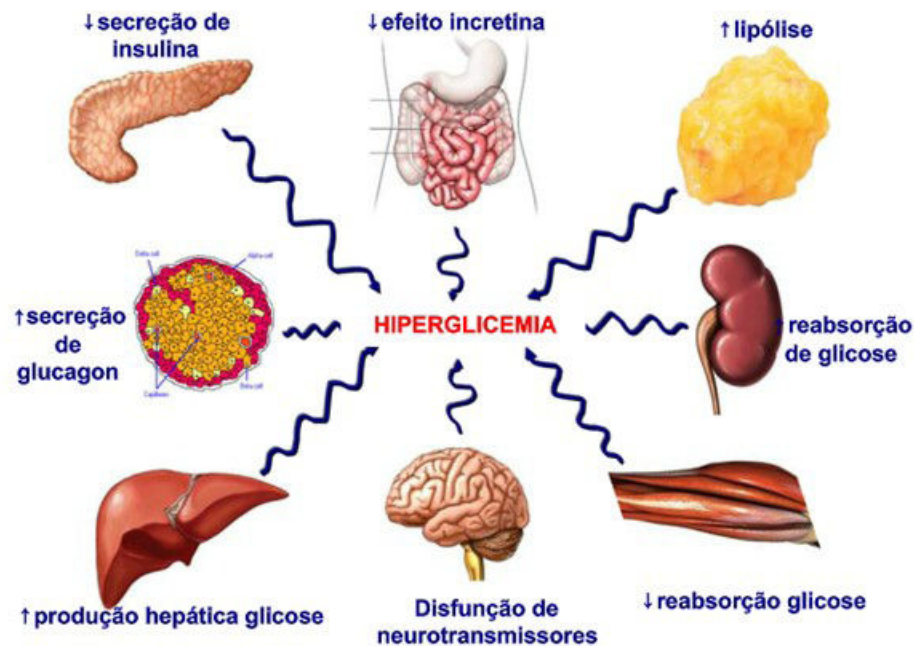


Figura 1: Ilustração da patogênese do DM2. (Fonte: Adaptado de DeFronzo, 2009.)

A disfunção da célula α -pancreática gera um aumento na secreção de glucagon, desencadeando uma produção excessiva de glicose pelo fígado. Quando esse erro metabólico ocorre na célula β -pancreática há uma diminuição na secreção de insulina com hiperglicemia de jejum e pós-prandial. No tecido muscular, a resistência à insulina (RI) diminui a utilização da glicose nos tecidos periféricos, com o aumento da glicemia em jejum e pós-prandial. No tecido hepático, a RI provoca uma hiperprodução de glicose durante o estado basal, mesmo na presença da hiperinsulinemia em jejum, havendo uma falha na produção hepática de glicose em resposta à insulina como após um período alimentar. No intestino, ocorre uma diminuição da relação de secreção de GLP-1 (glucagon like peptide 1), que auxiliará no controle glicêmico de jejum e pós-prandial e GIP (Glucose-dependent insulinotropic polypeptide), que é produzido por células endócrinas (ação de modo esquemático na figura 02), e uma resistência dessa relação na célula β -pancreática, com consequente redução da secreção de insulina pós-prandial (KIEFFER *et al.*, 2001; YABE; SEINO, 2011).

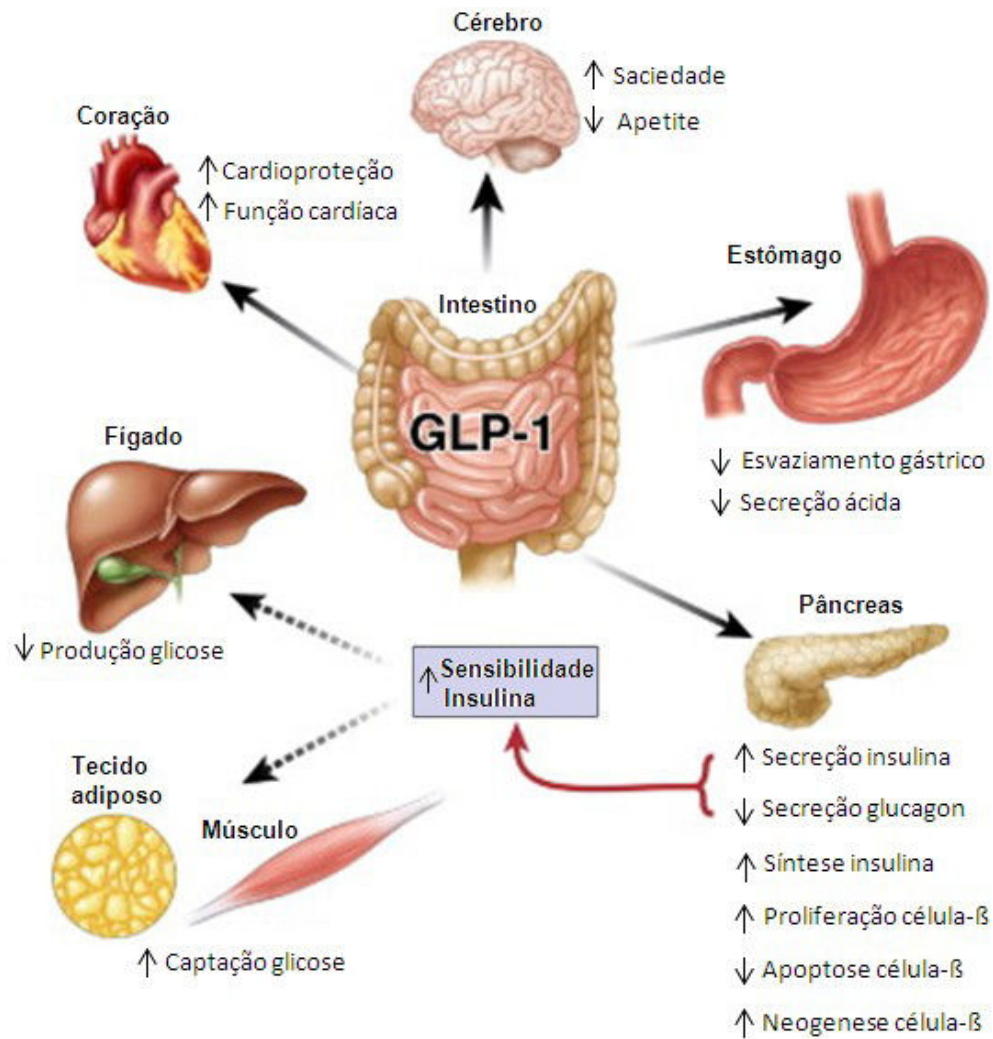


Figura 2: Ações do GLP-1 no organismo humano (Fonte: Adaptado: Kieffer, 2001)

No tecido adiposo há um aumento da lipólise com proporcional elevação da concentração plasmática de ácidos graxos livres que exacerbam a resistência à insulina no músculo e no fígado, dificultando a função das células β . No cérebro a disfunção dos neurotransmissores e a resistência à insulina acarretam falhas na via de sinalização da saciedade (sistema grelina-leptina) com elevação nos níveis de glicose plasmática. O rim é responsável por filtrar 180 litros de plasma, e uma concentração de glicose de 5 mmol/L diariamente, mantendo os níveis glicêmicos normais (aproximadamente 5,6 mmol/L). Isso ocorre graças a um eficiente sistema de proteínas co-transportadoras de sódio e glicose 1 e 2 (SGLT1 e SGLT2). Destaca-se o papel do SGLT2 que é responsável por 80 a 90% da reabsorção de glicose renal. Os pacientes portadores de DM2 possuem uma maior

expressão da proteína SGLT2, desse modo, uma maior reabsorção de glicose exacerbando a resistência à ação da insulina e a disfunção de células β (DEFRONZO *et al.*, 2012). Outros agravantes como obesidade, senilidade, hipertensão e hiperlipidemias se correlacionam com mecanismos que vão desde o aumento da resistência à insulina, a hiperprodução nos adipócitos de fatores circulantes pró-inflamatórios e pró-oxidativos. Portanto, em função dessa variedade de fatores envolvidos na fisiopatologia do DM2, fica evidente que a doença possui uma etiopatogenia bastante complexa (ilustração esquemática na figura 3) (SCHEEN, 2005; DEFRONZO *et al.*, 2012).

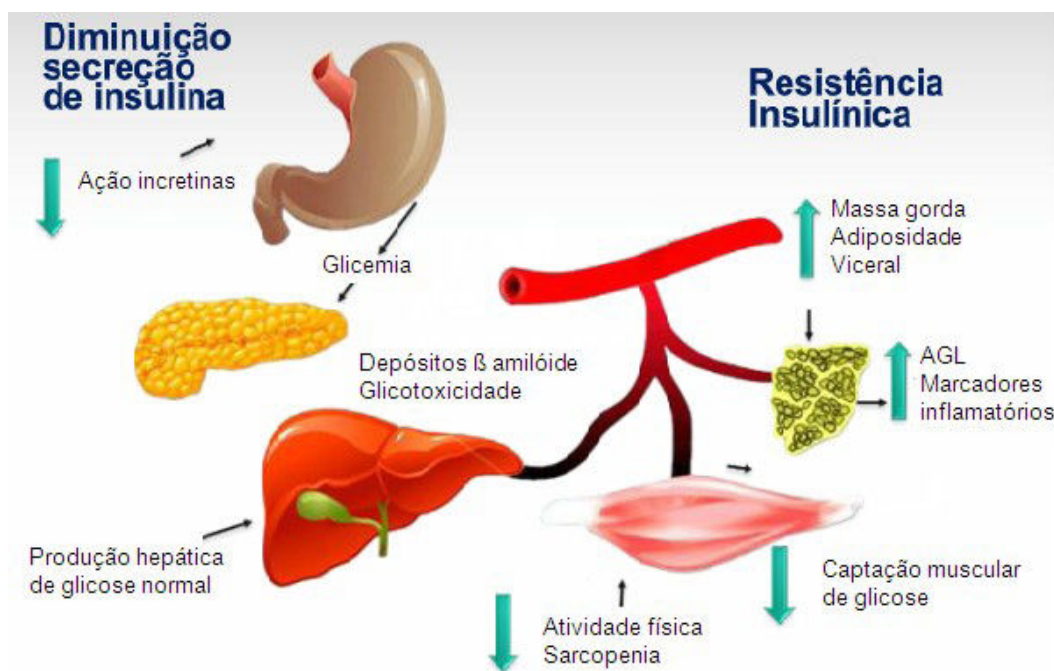


Figura 3: Fisiopatologia do DM2. (Fonte: Adaptado de Scheen AJ. Diabetes Metab., 2005.)

A hiperglicemia crônica resultante do DM2, não tratado, pode gerar uma gama de complicações ao paciente, a saber: macroangiopatias (principalmente nas artérias coronarianas, dos membros inferiores e cerebrais) e as microangiopatias, que desencadeiam a retinopatia, nefropatia e neuropatia diabética, exemplificadas na figura 4 (FERREIRA *et al.*, 2011).

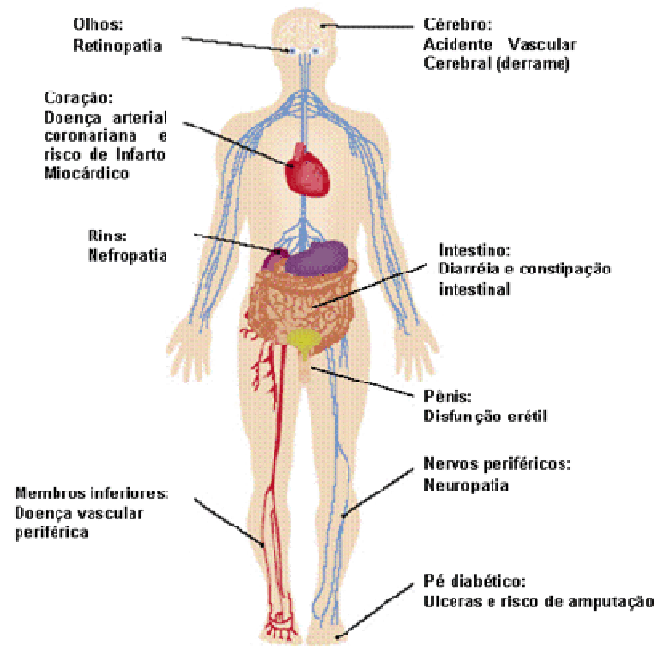


Figura 4: Principais complicações da DM2. (Fonte: http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Complica%C3%A7%C3%B5es+do+Diabetes&lang=3#. 26 de junho de 2014)

1.2 Considerações sobre ensaios de Biodisponibilidade

Analisando o panorama global verifica-se que os gastos com saúde são crescentes, situação que vem se mantendo por várias décadas num ritmo alarmante; desse modo procuram-se alternativas para controle e diminuição desses custos. Em várias nações os gastos com medicamentos tem aumentando de modo desproporcional ao gasto com o sistema de saúde: no Reino Unido os gastos com medicamentos da atenção básica cresceram 10% entre 2001 e 2002; no Canadá 6% no ano de 2006, gerando um custo de US\$ 25 bilhões; o governo dos Estados Unidos estimou que o gasto com medicamentos aumentaria de US\$ 184 bilhões em 2003 para US\$ 519 bilhões em 2013. No Brasil, os gastos do Ministério da Saúde com a aquisição de medicamentos aumentaram 123,9% entre 2002 e 2006, enquanto o aumento do gasto total na área de Saúde no Brasil foi de 9,6% no mesmo período (CARIAS *et al.*, 2011). Nesse contexto surgem os medicamento

genéricos como uma opção segura, eficaz e com preço mais acessível, fator relevante que poderia ser revertido em diminuição de gastos com aquisição de medicamentos pelo sistema de saúde.

Tendo em vista a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS), o medicamento genérico é o produto farmacêutico intercambiável, ou seja, é aquele que contém o mesmo princípio ativo, na mesma dose e forma farmacêutica da apresentação farmacêutica de referência. É administrado pela mesma via e tem a mesma indicação terapêutica do medicamento referência, devendo apresentar a mesma segurança e a mesma eficácia clínica (SANTOS; FERREIRA, 2014).

O embrião da indústria de medicamentos genéricos teve origem na década de 1960, por iniciativa do governo dos Estados Unidos, visando baratear o preço final dos medicamentos; mas apenas em 1984 os norte-americanos estabeleceram os critérios que viriam a ser adotados internacionalmente para o registro deste tipo de medicamento. O modelo para a produção dos medicamentos genéricos nos EUA foi estabelecido com base no Hatch-Waxman (*The Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act*), um ato legislativo de 1984, que estruturou os parâmetros necessários para a consolidação deste mercado. A partir dessa legislação, a bioequivalência passou a ser cientificamente aceita para comprovação da eficácia e segurança dos medicamentos genéricos. Assim, a indústria de medicamentos ganhou competitividade, disponibilizando genéricos com qualidade comprovada e beneficiando a população pela oferta de medicamentos seguros e eficazes em larga escala (SANTOS; FERREIRA, 2014).

Os medicamentos referência e os genéricos tem em comum o mesmo princípio ativo, mas podem diferir entre si nos excipientes e processo produtivo farmacêutico. A *Food and Drug Administration* (FDA), agência reguladora dos Estados Unidos, e *European Medicines Agency* (EMA) para registrar medicamentos genéricos requerem dados farmacocinéticos, obtidos por ensaios de biodisponibilidade comparativa entre a formulação referência e a teste: Pico de Concentração Plasmática (C_{max}), Área sob a curva[*versus* tempo, do tempo 0 até tempo t (ASC_t) e sua extrapolação para o infinito (ASC_{inf}). Para FDA o medicamento teste deverá ter um intervalo de confiança (IC) de 90% nesses 3 parâmetros para ter

seu pedido de registro atendido (VAN DER MEERSCH, DECHARTRES ; RAVAUD, 2011).

Biodisponibilidade pode ser definida como sendo a taxa e a extensão que uma molécula ativa é absorvida e torna-se disponível para sua ação no sítio farmacológico. Tomando em consideração que a concentração do fármaco está em equilíbrio entre o fluido biológico e sítio de ação, pode-se determinar a biodisponibilidade pela quantificação do fármaco no sangue total, soro, ou fluido biológico apropriado em função do tempo (BRASIL, 2002).

Medicamentos bioequivalentes são equivalentes farmacêuticos (mesma forma farmacêutica e quantidade do mesmo princípio ativo) que, ao serem administrados na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças estatisticamente significativas em relação à biodisponibilidade (BRASIL, 2002).

No Brasil, emerge na década de 90 a importância da bioequivalência, tendo em vista a intercambialidade de medicamentos, por conta da publicação do Decreto Presidencial 793/93, que dispõe também sobre a obrigatoriedade da utilização da Denominação Comum Brasileira (DCB) e na sua ausência da Nomenclatura Comum do Mercosul em todas as prescrições medicamentosas oriundas do Sistema Único de Saúde (SUS), nas compras e licitações públicas de medicamentos realizadas pela administração pública por meio de editais, propostas licitatórias, contratos e notas fiscais; nos registros e autorizações relativas à produção, fracionamento, comercialização e importação de medicamentos e em embalagens, rótulos, bulas prospectos, textos, ou qualquer outro tipo de material de divulgação e informação médica, referentes a medicamentos, fármacos e insumos farmacêuticos (ARAUJO *et al.*, 2010).

No entanto apenas em 1999 o Brasil começou a realizar de modo rotineiro estudos de biodisponibilidade e bioequivalência, graças a publicação da Lei dos Genéricos Nº 9787/99, estando estes regulamentados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 2002).

Pode-se definir medicamento genérico como sendo um produto similar (contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia, indicação terapêutica, preventiva, ou diagnóstica do medicamento de referência, podendo

diferir em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem excipientes) a um produto de referência ou inovador que tenha intenção de ser intercambiável (BUENO, 2005).

A legislação brasileira tem como parâmetro técnico a RDC N° 135 da ANVISA de 02 de junho de 2003, estabelecendo que um medicamento genérico deva cumprir como requisitos necessários para seu registro a comprovação da equivalência farmacêutica e biodisponibilidade em relação ao medicamento de referência (BRASIL, 2003).

Os estudos de biodisponibilidade apresentam diversas funções entres elas podem-se listar: avaliação da bioequivalência de medicamentos, avaliação de medicamentos com princípios ativos novos, avaliação de novas formulações, avaliação de formas farmacêuticas de liberação modificada, avaliação de medicamentos com mais de um ativo, avaliação na nova formulação de um fármaco e avaliação da alteração de esquema terapêutico/ posológico de um medicamento (BUENO, 2005).

1.3 Fatores que influenciam a Biodisponibilidade dos Fármacos

Ao se administrar um fármaco, vários fatores podem interferir na sua biodisponibilidade, citando: características físico-químicas da molécula (solubilidade, peso molecular, coeficiente de partição, pH em solução), processos tecnológicos farmacêuticos (liberação instantânea, prolongada, revestimento de gastroproteção da forma farmacêutica), forma farmacêutica em si; características do próprio indivíduo (efeito do metabolismo hepático de primeira passagem, esvaziamento gástrico, recirculação entero-hepática, pH gástrico e urinário, assim como a ingestão de alimentos e o uso de medicamentos) (FANGUEIRO *et al.*, 2012; RANG; DALE, 2012).

O princípio ativo do medicamento é absorvido na luz do intestino delgado, majoritariamente, atingindo a circulação sistêmica quando administrado por via oral. Durante essa via o fármaco não atravessa apenas as mucosas, mas está vulnerável à ação de enzimas intestinais e hepáticas que poderão biotransformá-lo em uma forma inativa, podendo ainda chegar à circulação sistêmica inativo ao

passar pelo metabolismo de primeira passagem hepático. A presença de alimento na bolsa estomacal é um fator relevante, pois irá alterar o esvaziamento gástrico; podendo retardar, reduzir, não interferir ou aumentar a absorção do fármaco (GOODMAN & GILMAN, 2012).

Outro fator importante é a composição nutricional dos alimentos, haja vista que podem ocorrer diferentes variações no esvaziamento gástrico, na secreção de bile, que na luz intestinal aumenta a absorção de fármacos lipossolúveis e interação química direta com o fármaco, podendo levar a quelação e consequente diminuição da absorção (KATZUNG, 2010).

Pacientes hepatopatas e nefropatas merecem especial atenção nos ajustes de doses dos medicamentos a serem administrados, pois é de conhecimento notório que apresentaram, em diferentes graus, uma metabolização e eliminação diminuídas de xenobióticos (KATZUNG, 2010).

1.4 Considerações Sobre a Metformina

A metformina é o fármaco de primeira escolha para tratamento de DM2, sendo o anti-hiperglicemiante oral mais amplamente prescrito, devido ao seu perfil de toxicidade favorável e eficácia clínica. O fármaco reduz os níveis de glicose principalmente diminuindo a gliconeogênese hepática, o que leva a um declínio médio nos níveis de insulina, e também promove a captação de glicose no músculo (ALEXANDER; SEHGAL; MOLONEY, 2008; BRASIL, 2010).

O cloridrato de metformina é um derivado da guanidina, composto ativo da *Galega officinalis* (figura 05). Essa planta medicinal, tendo como sinonímia popular *Lilac* francês, foi usada por séculos na Europa como tratamento do diabetes desde a época medieval (BAILEY; DAY, 1989).



Figura 5: *Galega officinalis* (Fonte: http://www.biopix.com/goats-rue-galega-officinalis_photo-70116.aspx. Acesso em 26 de junho de 2014)

A prática clínica foi complementada por resultados promissores de um estudo no Reino Unido, em que a metformina demonstrou reduzir a incidência de complicações vasculares (infarto do miocárdio, angina, morte súbita, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica) em pacientes com excesso de peso e DM2. Este benefício ocorreu de forma independente do controle glicêmico e outros fatores de risco cardiovasculares tradicionais (UKPDS - UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY, 1998). Contrastando com as sulfonilureias e a insulina, a metformina não está associada com risco de hipoglicemia e nem ganho de peso. Além disso, os dados de observação recentes sugerem que, quando comparada com as alternativas anteriormente citadas, a metformina está associada com um risco reduzido de desenvolvimento de câncer de órgão sólido; que depois da doença cardiovascular é a segunda maior causa de morte em pacientes com diabetes (BOLEN *et al*, 2007; CURRIE; POLE; GALE, 2009; NYE; HERRINGTON, 2011).

A metformina é o único representante das biguanidas disponível atualmente, sendo um agente insulino-sensibilizador utilizado no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e na síndrome dos ovários policísticos (SOP). É um fármaco com propriedades anti-hiperglicêmicas, que normaliza os níveis elevados de glicose no sangue. Aumenta a sensibilidade à insulina no músculo esquelético, tecido

adiposo e, especialmente, no fígado, reduzindo a gliconeogênese hepática e aumentando a captação periférica de glicose (BRANCHTEIN; MATOS, 2004).

O uso das guanidinas e de seus derivados (fenformina, buformina e metformina) como fármacos para o manejo clínico do DM2 teve início no século passado (BAILEY; DAY, 1989).

Há muitos anos atrás, o extrato da planta *Galega officinalis* (exibida na figura 5) demonstrou importante efeito terapêutico ao reduzir os sinais e sintomas clássicos de diabetes mellitus descompensado. Em seguida, quando foi mais bem estudada, demonstrou ser rica em guanidina, um composto altamente tóxico para o uso clínico corriqueiro. Por isso, em 1920 dois compostos químicos foram sintetizados, decametilene biguanida (Sintalina A) e dodecetilene biguanida (Sintalina B) que demonstraram boa tolerância e eficácia como opção terapêutica para o diabetes. Quase dez anos após, na Alemanha, foi sintetizada a dimetilbiguanida, denominada metformina (GIJS, 2010).

A metformina e a fenformina foram introduzidas na terapêutica em 1957, e a buformina, em 1958. Esta última teve um uso limitado, enquanto a metformina e a fenformina foram amplamente comercializadas. A fenformina foi retirada do mercado em muitos países, durante as décadas de 1970, devido a uma associação com a manifestação da acidose láctica. A metformina tem sido amplamente prescrita na Europa e no Canadá, e disponível nos EUA desde 1995 (SCHIMMER; PARKER, 2006).

1.4.1 Características Químicas da Metformina

A metformina, com fórmula molecular: $C_4H_{11}N_5.HCl$, é uma dimetilbiguanida, quimicamente, *N,N*-dimetilbiguanida, sendo um agente antidiabético de uso oral, derivado da guanidina. É um pó branco, cristalino que é quase inodoro possuindo sabor amargo e propriedades higroscópicas (SIRTORI; PASIK, 1994; BRASIL, 2010). Seguem, na tabela 3, dados das características físico-químicas da metformina.

Tabela 2: Características físico-químicas da Metformina

| | |
|--|------------------------|
| Peso molecular na forma de cloridrato de metformina (base) | 165,6 (129,2) |
| Solubilidade Álcool | 1:100 |
| Água | 1:2 |
| acetona, cloreto de metileno, éter etílico e clorofórmio | Praticamente insolúvel |
| Faixa de Fusão | 222 a 226°C |

Fonte: Farmacopeia Brasileira 5ª edição, 2010

A metformina é obtida por meio da união de duas moléculas de guanidina e eliminação de amônio. A substituição de dois hidrogênios por grupos metila aumenta a estabilidade metabólica da molécula evitando-se a formação de metabólitos potencialmente tóxicos (HOLLENBECK *et al*, 1991; FILIZOLA; JUNIOR; NASCIMENTO, 1995). Uma proposta de rota de síntese orgânica pode ser verificada na figura 06 a seguir:

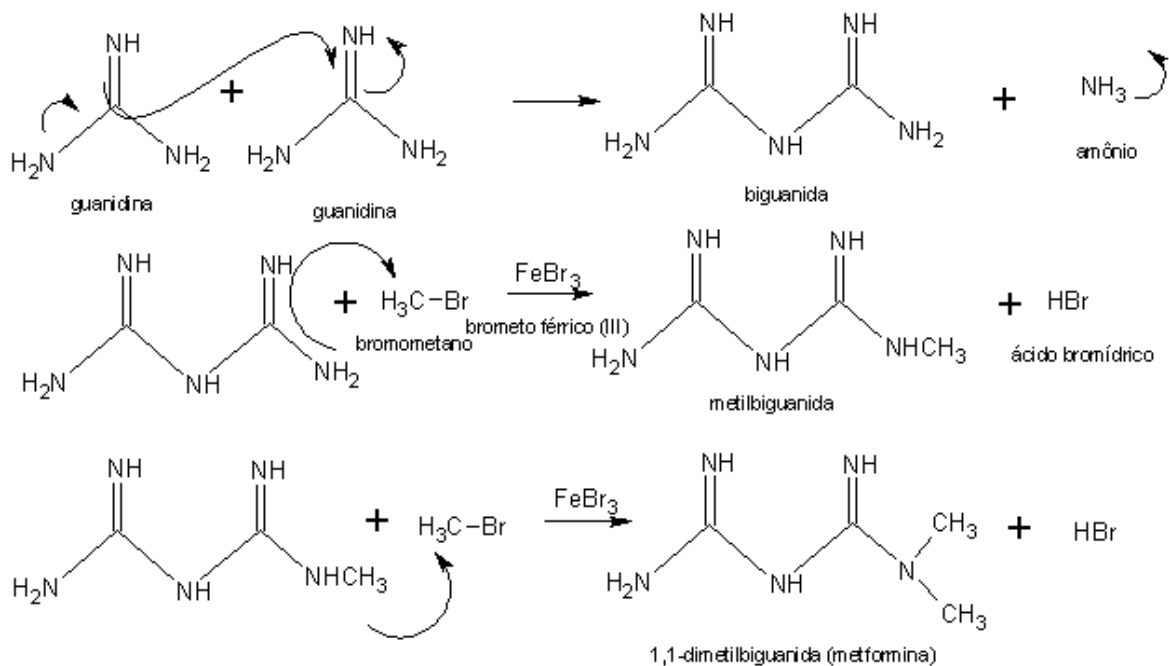


Figura 6: Proposta de rota sintética orgânica simplificada da metformina a partir da guanidina (Fonte: Autor)

1.4.2 Farmacocinética

O fármaco cloridrato de metformina é administrado por via oral, absorvido incompleta e lentamente pela parte superior do intestino delgado, tendo sua absorção retardada, mas não prejudicada pela presença de alimentos na bolsa estomacal. No epitélio intestinal, a metformina é absorvida na borda em escova e é um importante substrato da proteína PMAT (plasma *membrane monoamine transporter*). Os transportadores de cátions orgânicos OCT1 e OCT2 estão envolvidos com a entrada da metformina no fígado e rins, respectivamente (ZHOU; XIA; WANG, 2007; TAKANE *et al.*, 2008).

A biodisponibilidade dos comprimidos é da ordem de 50-60%. A metformina não é metabolizada, circulando em forma livre. A fração ligada a proteínas plasmáticas pode ser considerada como insignificante, sendo distribuída rapidamente para os tecidos periféricos, mas lentamente em eritrócitos. Concentrações mais elevadas do fármaco são encontradas nas glândulas salivares, rins e fígado (NOLTE; KARAN, 2006).

O volume de distribuição aparente do cloridrato de metformina, após doses únicas orais de 850 mg é, em média, de 654 ± 358 L. A fração do cloridrato de metformina ligado às proteínas plasmáticas pode ser considerada como insignificante, ao contrário das sulfonilureias, que se ligam em 90% às proteínas. Em função do tempo, o cloridrato de metformina se compartimentaliza nos eritrócitos. Nas doses clínicas e esquemas de dosagem usuais, as concentrações plasmáticas do cloridrato de metformina no estado de equilíbrio são alcançadas dentro de 24-48 horas e são geralmente < 1 $\mu\text{g/mL}$. Durante estudos clínicos controlados de cloridrato de metformina, os níveis plasmáticos máximos não excederam 5 $\mu\text{g/mL}$, mesmo nas doses máximas (BRASIL, 2010).

A metformina é excretada, majoritariamente, por via urinária de forma inalterada e muito rápida; apesar disso, apresenta uma taxa de biotransformação em torno de 10%, principalmente por reações de fase II, como a metilação ou alquilação dos hidrogênios terminais dos grupamentos amina. Seu *clearance*, em uma pessoa sadia, é em média, de 400 mL/min (4 a 5 vezes maior

que o da creatinina), o que indica filtração glomerular seguida por secreção tubular (BRANCHTEIN; MATOS, 2004).

O fármaco pode acumular-se em nefropatas com depuração da creatinina <60 mL/min, o que pode aumentar o risco de acidose láctica. Acumulação também pode ocorrer em idosos devido à função renal reduzida. Estudos de farmacocinética ainda não foram realizados em pacientes com disfunção hepática, apesar de, em teoria, essa condição também poder aumentar o risco de acidose láctica (BRASIL, 2010). Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes são descritos na tabela 4.

Tabela 3: Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes da metformina

| | |
|--|--------------------|
| Absorção | 50 a 60% |
| Meia-vida | Aproximadamente 6h |
| Pico de ação (Cmax) | 1 a 3 h |
| Efeito máximo | 2 semanas |
| Eliminação | 90% via renal |
| Ligação a proteínas plasmáticas | Insignificante |
| Fármaco Dialisável | |

Fonte: Formulário Terapêutico Nacional, 2010.

1.4.3 Farmacodinâmica

A redução glicêmica, provocada pela metformina, ocorre principalmente por suas ações no tecido hepático e muscular que apresentam efeito sensibilizador da insulina. No hepatócito, causa a inibição da gliconeogênese e da glicogenólise, assim como a estimulação da glicogênese enquanto, nos tecidos periféricos insulino-dependentes, principalmente na musculatura esquelética, aumenta a captação de glicose provocando rápida redução da glicemia. Em contraste com secretagogos, a metformina não aumenta os níveis séricos de insulina e é bem menos passível de causar hipoglicemia, mesmo em doses consideráveis (BAILEY; TURNER, 1996).

Somando-se a esses efeitos, ela também diminui a absorção gastrointestinal de glicose, aumenta a sensibilidade à insulina nos tecidos muscular

e adiposo, assim como os níveis de ácidos graxos livres (KIRPICHNIKOV; MCFARLANE; SOWERS, 2002). Nos tecidos periféricos, a metformina intensifica o transporte de glicose ao potencializar a atividade da tirosina quinase nos receptores de insulina. Em nível molecular, a metformina gera muitos dos seus efeitos a partir da ativação da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) (DOMINGUEZ *et al.*, 1996). O mecanismo pelo qual a metformina ativa essa enzima não foi totalmente elucidado; entretanto, demonstrou-se que as biguanidas ativam a AMPK indiretamente (OWEN DORAN; HALESTRAP, 2000). A AMPK é uma enzima que induz uma cascata de eventos intracelulares em resposta a mudança da carga elétrica celular (CARLING, 2004; HARDIE, 2003), tendo a AMPK o papel de manutenção da homeostasia energética no metabolismo celular (HARDIE, 2003). Todas as células necessitam continuamente manter alta relação entre ATP e ADP para realizar suas funções. Esse equilíbrio é obtido por intermédio do catabolismo que aumenta a energia celular convertendo ADP e fosfato em ATP, enquanto o anabolismo diminui o componente energético celular, por converter ATP em ADP e fosfato. Convém ressaltar o fato de que a relação ATP–ADP nas células geralmente permanece quase constante, indicando a eficiência do mecanismo que regula esse processo, sendo a AMPK um componente chave desse equilíbrio fisiológico (CARLING, 2004; HARDIE, 2003).

Ao ser ativada a AMPK exerce efeitos sobre o metabolismo da glicose e dos lipídios, sobre expressão gênica e sobre síntese proteica. Essa enzima atua em diversos órgãos, incluindo fígado, músculo esquelético, coração, tecido adiposo e pâncreas (ZHOU *et al.*, 2001).

No fígado ocorre a inibição da transcrição das enzimas fosfoenolpiruvato carboxiquinase e glicose-6-fosfatase, conseqüentemente reduzindo a gliconeogênese. A AMPK também é responsável pela melhora do metabolismo lipídico durante o tratamento com metformina, pois inibe enzimas chaves na síntese de triglicerídeos e colesterol, respectivamente (ZHOU *et al.*, 2001; SHU *et al.*, 2007). No Músculo a ativação da AMPK pela metformina promove a utilização de glicose, devido ao aumento da translocação do transportador GLUT4 para a membrana plasmática, e aumento do conteúdo de glicogênio nas células musculares. Além disso, ocorre diminuição da síntese e aumento da oxidação de ácidos graxos (ZHOU *et al.*, 2001). Na figura 7 verifica-se um esquema simplificado das ações farmacológicas da metformina.

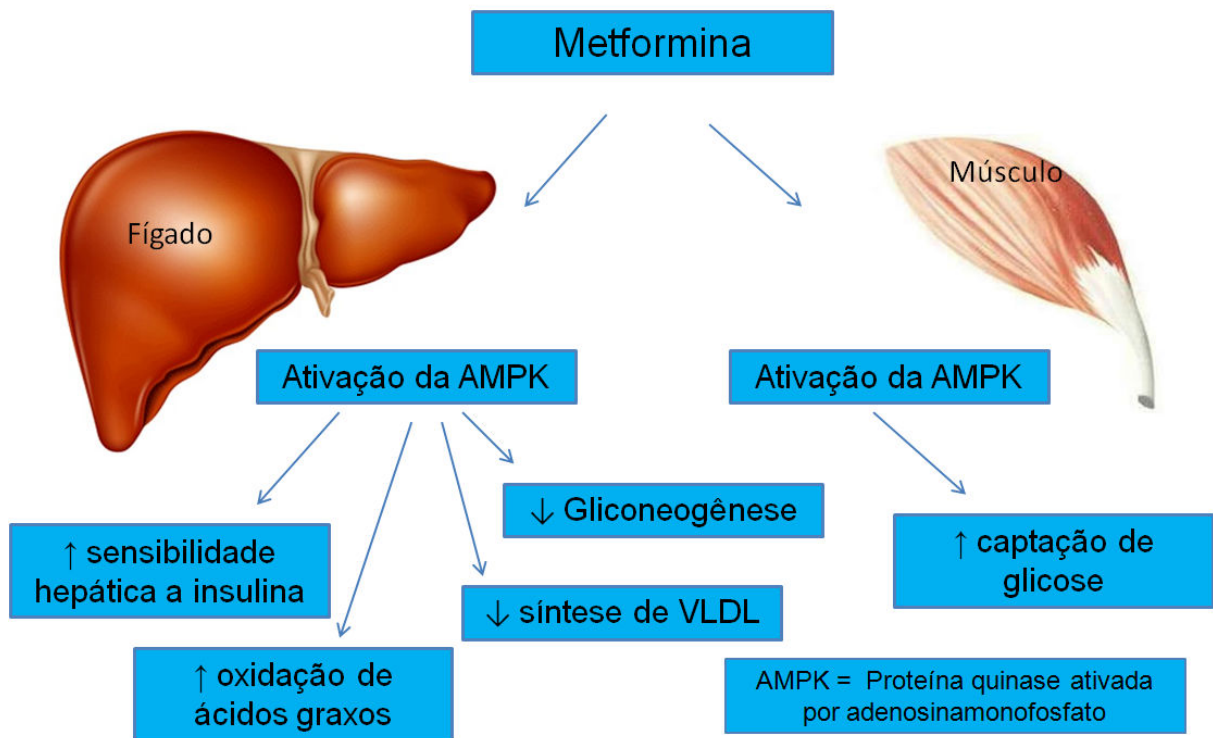


Figura 7: Esquema simplificado das ações farmacológicas da Metformina (Fonte: Autor)

1.4.4 Usos Clínicos

A metformina é um fármaco que apresenta interessante perfil terapêutico, pois além de poder ser utilizado classicamente como agente antidiabético seu emprego se estende a outras situações patológicas, a saber: síndrome metabólica, síndrome do ovário policístico (SOP), hirsutismo e também utilizada como regulador do ciclo menstrual.

Esse fármaco possui a capacidade de alterar o metabolismo lipídico, culminando na redução de triglicérides plasmáticos e ácidos graxos livres, por conta da inibição da lipólise; esse efeito também é associado com diminuição do colesterol total e LDL, assim como aumento discreto do colesterol HDL. A função endotelial também é modulada benéficamente, resultando em uma discreta redução da pressão arterial sistêmica e, além disso, a metformina causa uma redução no peso do paciente por apresentar um efeito anorexígeno e lipolítico. Nesse contexto o fármaco será de grande interesse no manejo da síndrome metabólica, pois tendo

em vista todos esses mecanismos percebe-se que há um potencial para reduzir o risco cardiovascular (SANTOMAURO *et al.*, 2008).

A situação patológica de hiperinsulinemia estimula a secreção androgênica ovariana e adrenal, além de suprimir a produção hepática da globulina transportadora dos hormônios sexuais, resultando no aumento dos androgênios livres biologicamente ativos. O excesso patológico desses androgênios ovarianos pode favorecer a formação de pequenos cistos ovarianos (LEGRO; CASTRACANE; KAUFFMAN, 2004).

A metformina foi empregada inicialmente na abordagem da SOP em um ensaio conduzido por Velasquez, em 1994, visando melhorar a resistência insulínica das pacientes (DUNAIF, 2008). O mecanismo terapêutico da metformina pode ser relacionado à diminuição dos níveis de insulina periférica em pacientes hiperinsulinêmicos e ao aumento do número de receptores carreadores insulínicos (BAILEY, 1993). O fármaco ainda gera outras repercussões no sistema fisiológico, possuindo uma ação em nível pós-receptor, ao elevar a concentração dos transportadores de glicose tipo 4 nas células responsivas à insulina, o que gera um maior transporte de glicose, por difusão facilitada (GALUSKA, 1994).

O hirsutismo tem como principais opções terapêuticas para seu manejo clínico os anticoncepcionais orais e os antiandrogênios. Em quadros leves, a monoterapia com contraceptivos pode ser efetiva (MARTIN *et al.*, 2008). Na impossibilidade de usar o anticoncepcional oral, a metformina, fármaco sensibilizador da ação da insulina, deve ser considerada como uma alternativa para o distúrbio menstrual e tratamento das desordens metabólicas (COSMA *et al.*, 2008).

Em um estudo clínico não-randomizado e não-controlado, foram tratadas 15 mulheres não-obesas com SOP, com 2.550 mg/dia de metformina e foi constatada restauração de ciclos ovulatórios e diminuição significativa dos níveis plasmáticos de testosterona (MARCONDES *et al.*, 2007).

1.4.5 Contraindicações

O fármaco está contraindicado em casos de: cetoacidose diabética, diabetes gestacional, administração concomitante a anestésicos gerais e contrastes radiográficos, infecções severas, traumatismos e cirurgias; insuficiência renal de qualquer etiologia; hepatopatia; uso abusivo de álcool - possibilidade de dano hepático concomitante e diminuição da oxidação do lactato pelo etanol; enfermidades cardíacas, vasculares ou respiratórias; gestação (BRASIL, 2010).

1.4.6 Efeitos Adversos

Um dos efeitos adversos mais frequentes do uso da metformina é a intolerância gastrointestinal, ocorrendo em torno de 20% dos pacientes. Cita-se também o gosto metálico, anorexia, náuseas, distensão abdominal e diarreia, os quais, geralmente, são autolimitados e tendem a se resolver com a continuação do tratamento. Uma estratégia para reduzir a ocorrência desses efeitos é a ingestão do medicamento com refeições e a elevação da dose gradual, a cada 7 dias, de acordo com os níveis glicêmicos e até se alcançar as metas terapêuticas. Apenas cerca de 5% pacientes são totalmente intolerantes ao fármaco (MILECH; OLIVEIRA, 2004; BRASIL, 2010).

Outro evento adverso associado à metformina é a deficiência de vitamina B12, em tratamentos de longos períodos. Essa correlação vem sendo estudada há algum tempo, porém o mecanismo que leva a esta deficiência ainda não foi totalmente elucidado (TING, 2006).

1.5 Considerações sobre aquisição de Medicamentos no SUS

No Brasil, em termos gerais, todas as compras do serviço público, em todas as esferas administrativas, devem ser realizadas por meio de licitação, excetuando-se os casos de dispensa de licitação e inexigibilidade licitatória previstos em lei (BRASIL, 1993).

A licitação pode ser definida como um conjunto de procedimentos formais, uma série de atos administrativos ordenados, que devem ser registrados em processo próprio e obedecer aos princípios da legalidade, isonomia, publicidade, impessoalidade, probidade administrativa, vinculação ao instrumento convocatório e do julgamento objetivo, assim como outros cabíveis (BRASIL, 2006).

Sua realização é uma determinação constitucional estabelecida no art. 37, inciso XXI (BRASIL, 1988), regulamentada pela Lei Federal nº 8.666, Lei das Licitações, de 21 de junho de 1993, atualizada pelas Leis nº 8.883, de 8 de junho de 1994 e 10.520/2002, que impõe à administração Pública o dever de licitar (BRASIL, 2006).

A principal função da licitação é garantir a observância do princípio constitucional da isonomia e selecionar a proposta mais vantajosa para a Administração Pública. Esses conceitos estão expressos na Lei das Licitações e Contratos Administrativos (Lei 8.666 de 1993). Tendo posteriormente sua complementação com os princípios da celeridade, oralidade, concentração dos atos e razoabilidade, decorrentes da Lei no 10.520/2002 que instituiu a modalidade de licitação denominada Pregão (BRASIL, 2002b).

As licitações podem ser divididas em grupos: menor preço, melhor técnica, técnica e preço e, ainda, maior lance e oferta. Tendo como modalidades para aquisição de produtos: concurso, leilão, convite, tomada de preço, concorrência, e o pregão. Com exceção as duas primeiras, todas poderão ser aplicadas à compra de medicamentos (MERISIO *et al.*, 2012). As faixas de gastos, prazos legais e forma de cadastro podem ser verificados na tabela 02.

Assim como em muitos sistemas de saúde pública, no SUS, os recursos são escassos, existindo uma pressão social para maior efetividade no processo de aquisição ou faze-lo com o mínimo de recurso possível. A Política

Nacional de Medicamentos foi um avanço, propondo a garantia da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, a promoção do uso racional e acesso àqueles essenciais, além de fortalecer a política dos medicamentos genéricos (MERISIO *et al.*, 2012).

Nesse contexto, tendo em vista, as aquisições de medicamentos no SUS, que visam, por força legal a compra do insumo com menor preço é de fundamental importância garantir a qualidade e segurança de medicamentos genéricos e similares, uma vez que poderão ser usados em larga escala por parcela considerável da população ao recorrer ao sistema de saúde pública vigente.

Tabela 4: Modalidades, faixas de gastos, prazos legais e forma de cadastro do fornecedor de Licitações.

| Modalidade de Licitação | Faixa de Gastos (R\$) | Prazo Mínimo de Publicação | Cadastro do Fornecedor |
|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Dispensa | Ate 8.000,00 | - | - |
| Convite | 8.000,00 a 80.000,00 | 05 dias | Cadastrado ou Convidado |
| Tomada de preços | 80.000,00 a 650.000,00 | 15 dias | Cadastrado |
| Concorrência | Acima de 650.000,00 | 30 dias | Cadastrado e/ou Interessado |
| Pregão | Qualquer valor | 08 dias | Cadastrado |

Fonte: Adaptado das Lei 8.666 de 1993 e 10.520 de 2002.

1.6 Relevância do Estudo de Biodisponibilidade da Metformina

O advento da produção e comercialização de medicamentos genéricos, no Brasil, ao mesmo tempo que gerou uma benesse a população ao trazer para o mercado produtos farmacêuticos de qualidade e com preço mais competitivo, também gerou a necessidade de estudos de biodisponibilidade para garantir sua eficácia e segurança.

É conveniente ressaltar que medicamentos genéricos devem corresponder aos mesmos efeitos terapêuticos dos produtos de referência, ao serem administrados nas mesmas condições, sendo de fundamental importância os parâmetros de velocidade e extensão da absorção, apresentando, também eventos adversos similares.

A biodisponibilidade da metformina em comprimidos foi escolhida pelo fato de ser um medicamento extensamente utilizado pela população para tratamento de DM2, além de ser um fármaco constante na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), tendo desse modo, grande relevância nas políticas públicas de Assistência Farmacêutica, assim como de saúde pública do país.

Deste modo o presente estudo objetivou avaliar a biodisponibilidade de uma formulação de metformina de 850 mg na forma farmacêutica de comprimidos revestidos, formulação teste, em relação ao medicamento de referência no país; haja vista que a partir dos resultados obtidos o medicamento genérico poderá ser utilizado ou não com eficácia e segurança, tanto pelo paciente, quanto pelo profissional que acompanha sua evolução clínica.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Avaliar a biodisponibilidade entre uma formulação de metformina 850mg em comprimido revestido (formulação teste) *versus* uma formulação de metformina 850mg em comprimido revestido de referência no mercado nacional em voluntários sadios de ambos os sexos em jejum.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar parametros farmacocinéticos das formulações de metformina testadas em voluntários sadios em jejum;
- Avaliar a variabilidade entre indivíduos para parametros farmacocinéticos em grupos biológicos diferentes, relacionados ao gênero.

METODOLOGIA

3. METODOLOGIA

3.1 Delineamento do Estudo

O estudo foi delineado, de forma a permitir que se obtenham os parâmetros farmacocinéticos relevantes para a comparação estatística, visando à comparação de biodisponibilidades. No caso em estudo, tais parâmetros são obtidos diretamente a partir da determinação da concentração plasmática do princípio ativo do medicamento, metformina, baseada na aplicação de um modelo não compartimental, próprio para avaliação destas concentrações, após a administração do medicamento por via oral.

Por conseguinte, a finalidade primária da Etapa Clínica é a coleta de amostras de plasma dos voluntários para quantificar, na etapa Analítica, as concentrações plasmáticas do analito (fármaco inalterado) após sua administração oral.

3.2 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo aberto, randomizado, cruzado, com dois tratamentos, dois períodos, duas sequências, nos quais os voluntários receberam, em cada período distinto, 01 comprimido do medicamento teste (Metformina 850mg) ou 01 comprimido do medicamento de referência (Glifage®) produzido pela Merck S.A conforme a randomização, tabela 05.

Foram realizados 02 internamentos, nos quais, os voluntários receberam a formulação teste ou referência após dieta padrão específica, isenta de substâncias capazes de modificar o metabolismo de fármacos como as xantinas. As formulações foram administradas em dose única, por via oral, seguida de coletas de sangue, por período de tempo igual ou superior a 3-5 vezes a meia-vida de eliminação do fármaco em estudo. O intervalo entre os períodos de tratamento (washout) deve ser de, no mínimo, sete meias-vidas de eliminação do fármaco. Considerando-se que a meia-vida da Metformina varia entre 4-9 horas, planejou-se um intervalo mínimo de 03 dias entre as internações.

Tabela 5: Definição dos períodos de tratamento.

| Sequência | Período I | Período II |
|-----------|------------|------------|
| 1 | Referência | Teste |
| 2 | Teste | Referência |

Fonte: Autor

A sequência de tratamento atribuída a cada voluntário nos períodos do estudo foi determinada por uma lista de randomização. Um número foi alocado sequencialmente para cada voluntário, considerando a divisão por gênero e cuja entrada na fase aleatorizada do estudo foi confirmada.

3.2.1 Lista de randomização

O desenho amostral para ensaio de biodisponibilidade dos comprimidos de 850 mg de Metformina está apresentado nos Quadros 1 e 2.

Quadro 1: Desenho amostral para ensaio de bioequivalência dos comprimidos contendo METFORMINA – 1ª Turma.

| Nº | Iniciais | Sequência | Período I | Período II |
|-----------|-----------------|------------------|------------------|-------------------|
| 01 | GV080495 ♂ | 1 | Referência | Teste |
| 02 | FS200691 ♂ | 2 | Teste | Referência |
| 15 | DF090388 ♀ | 2 | Teste | Referência |
| 16 | CG270284 ♀ | 1 | Referência | Teste |
| 17 | LC150492 ♀ | 2 | Teste | Referência |
| 18 | RS091073 ♀ | 1 | Referência | Teste |
| 4 | TB280489 ♂ | 1 | Referência | Teste |
| 5 | MM131080 ♂ | 2 | Teste | Referência |
| 6 | FC080381 ♂ | 1 | Referência | Teste |
| 8 | AA230192 ♂ | 1 | Referência | Teste |
| 9 | VS160382 ♂ | 1 | Referência | Teste |
| 20 | SS070693 ♀ | 1 | Referência | Teste |
| 21 | VM180495 ♀ | 2 | Teste | Referência |
| 22 | NO241188 ♀ | 2 | Teste | Referência |
| 23 | AF021093 ♀ | 1 | Referência | Teste |

Quadro 2: Desenho amostral para ensaio de bioequivalência de cápsulas contendo METFORMINA – 2ª Turma.

| Nº | Iniciais | Sequência | Período I | Período II |
|----|------------|-----------|------------|------------|
| 03 | HL141290 ♂ | 2 | Teste | Referência |
| 07 | FT080585 ♂ | 2 | Teste | Referência |
| 10 | TS240894 ♂ | 1 | Referência | Teste |
| 11 | BA08019 ♂ | 2 | Teste | Referência |
| 12 | MS15027 ♂ | 1 | Referência | Teste |
| 13 | LR150291 ♂ | 2 | Teste | Referência |
| 14 | LM030680 ♂ | 2 | Teste | Referência |
| 19 | AB250579 ♀ | 2 | Teste | Referência |
| 24 | AF211191 ♀ | 1 | Referência | Teste |
| 25 | JS271090 ♀ | 2 | Teste | Referência |
| 26 | BL151292 ♀ | 2 | Teste | Referência |
| 27 | AC091291 ♀ | 1 | Referência | Teste |
| 28 | MS261088 ♀ | 1 | Referência | Teste |

3.2.2. Medicamentos Estudados

Os voluntários receberam, conforme a randomização, 01 comprimido de metformina teste e uma comprimido de metformina referência (Glifage®) em cada um dos períodos, como dose única, entre 7 e 8 h da manhã do dia após o internamento, acompanhado de 200 mL de água mineral sem gás após dieta padrão específica.

Quadro 3: Identificação dos Medicamentos.

| | Formulação Teste | Formulação Referência |
|-----------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| Laboratório produtor | Laboratório Farmacêutico da Marinha | Merck S.A |
| Fármaco | Cloridrato de Metformina | Cloridrato de Metformina |
| Forma Farmacêutica | Comprimido Revestido | Comprimido Revestido |
| Dose/Unidade | 850mg | 850mg |
| Lote | 1210005 | BR42457 |
| Fabricação | 12/2012 | 12/2012 |
| Validade | 12/2014 | 11/2014 |

3.3 População do Estudo

3.3.1 Seleção

Após um esclarecimento inicial sobre as condições nas quais são desenvolvidas as pesquisas clínicas, os voluntários participaram de um processo de seleção, que visava a obter 28 voluntários saudáveis para participação no estudo. Nesta etapa foi realizada consulta médica para obtenção do histórico médico e exame físico de cada voluntário (incluindo registro de ECG, pressão sanguínea sistólica e diastólica, frequência cardíaca e medida de temperatura corpórea) e coleta de material para as análises clínicas laboratoriais (incluindo sorologia para HIV e hepatite B e C). Após os resultados dos exames, o voluntário foi informado quanto a sua aptidão física para participação no estudo ou recebeu as orientações pertinentes em caso contrário.

Por ocasião da obtenção do histórico clínico, os voluntários foram também informados sobre as restrições de uso de medicamentos e demais quesitos constantes no protocolo do estudo. Caso esse histórico fosse obtido há menos de 45 dias da data prevista para o primeiro período do estudo, as restrições seriam cuidadosamente verificadas por meio de questionamento ao voluntário. Os voluntários também foram continuamente avaliados quanto às condições emocionais, para participação no estudo.

Após terem sido prestadas informações adicionais relativas ao estudo e esclarecidas todas as dúvidas restantes, em concordância, os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para participação no estudo.

A seleção de voluntários foi realizada na Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) da Universidade Federal do Ceará. Os voluntários aceitos no estudo foram considerados saudáveis, a juízo de profissionais legalmente habilitados, com base na história médica, exame físico e os exames laboratoriais que antecederam a admissão no estudo.

3.3.1.1 Avaliação Clínica

Antes da admissão no estudo, os voluntários se submeteram a um exame clínico, o qual deveria ser explicitamente documentado no Formulário de Relato do Caso (CRF), englobando a revisão dos seguintes itens.

Quadro 4: Itens da História Clínica e Exame Físico

| Categoria | Exames |
|------------------------------|---|
| História Clínica | Alergias; olhos, nariz e garganta; sistemas respiratório, cardiovascular, gastrointestinal, genito-urinário, neurológico, hematopoético-linfático, endócrino; musculoesquelético; dermatológico, história familiar e cirúrgica. |
| Exame Físico | olhos, orelhas, nariz, garganta, pescoço, coração, pulmões, abdômen, pele, linfonodos, sistema nervoso. |
| Dados antropométricos | Pressão arterial, pulso, altura, peso (roupas leves), índice de massa corpórea, temperatura em °C. |

A pressão arterial foi considerada como normal dentro dos seguintes limites: 90-139 mmHg para a sistólica e 50-89 mmHg para a diastólica. O pulso dentro de 50-100 b.p.m. foi considerado normal. O eventual registro durante a internação de valores pressóricos fora dos limites acima citados, não se constituiu, a priori, desvio da normalidade, já que a oscilação de valores pressóricos ocorre normalmente em indivíduos saudáveis durante o decorrer do dia. Durante a internação, só foram consideradas anormais para efeitos de avaliação como evento adverso, medidas sucessivas de pressão arterial fora da faixa em questão.

O Índice de Massa Corpórea (IMC) foi considerado normal quando maior ou igual a 18,5 e menor ou igual a 28,7 Kg/m² (Considerando os limites do Índice de Massa Corpórea preconizado pela Organização Mundial da Saúde).

Os exames clínicos e laboratoriais foram realizados até 90 dias antes da data da primeira internação do voluntário. Após a aprovação para a participação no estudo, por ocasião da consulta médica durante o processo de seleção, o voluntário iniciou a etapa clínica num prazo máximo de 45 dias contados entre a data de aprovação e a primeira internação, respeitando-se, ainda, o prazo de validade de exames estipulados acima. Expirado este prazo, o voluntário deveria ser reprovado com base nos mesmos critérios mencionados acima.

3.3.1.2 Exames Clínicos e Laboratoriais

Ainda para fins de avaliação das condições de saúde, durante o processo de seleção dos voluntários, foram solicitados os exames complementares listados a seguir:

Quadro 5: Exames vinculados ao Processo de Seleção dos Voluntários.

| Categoria | Exames |
|-----------------------------|---|
| ECG | ECG padrão com 12 derivações. |
| Exames hematológicos | Hemograma completo |
| Exames Bioquímicos | Uréia, creatinina, fosfatase alcalina, glicemia, bilirrubina, proteínas totais e albumina, tgo, tgp, ác. úrico, colesterol total e triglicérides, |
| Urina | Sumário de Urina (urina tipo I) |
| Sorologia | Sorologia para: hepatite B, hepatite C e HIV(1+2) e β HCG (para as mulheres) |

Os voluntários foram submetidos aos exames acima citados antes do início do estudo e após o último período de internamento. O Beta-HCG foi realizado no pré-estudo e também no pós-estudo. Sorologia para a hepatite B, C e HIV foi realizada somente no pré-estudo.

Os resultados dos exames de laboratório foram considerados “normais” quando dentro da faixa de normalidade declarada pelo laboratório. Para resultados numéricos, os valores até 10% fora da faixa de normalidade declarada foram ainda considerados como “normais”, de acordo com avaliação médica.

No que se refere ao eletrocardiograma (ECG), a avaliação médica deveria laudar se achados específicos fossem julgados como normais; anormal não

cl clinicamente significativo ou anormais. O médico também deu seu parecer quanto à aptidão do voluntário a participar do estudo. O relatório do ECG foi mantido como parte da documentação do estudo.

3.3.2 Critérios de Inclusão

Os seguintes critérios foram satisfeitos para que o voluntário pudesse participar do estudo:

- Homem e mulher, com idade entre 18 a 50 anos.
- Voluntário com índice de massa corpórea maior ou igual a 18,5 e menor ou igual a 28,7.
- Boas condições de saúde ou sem doenças significativas, a juízo médico, de acordo com as regras definidas no protocolo, e avaliações a que foi submetido: história clínica, medidas de pressão e pulso, exame físico, ECG e exames laboratoriais complementares.
- Capacidade de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos e efeitos adversos e com intenção de cooperar com o pesquisador e agir de acordo com os requerimentos de todo o ensaio, o que vem a ser confirmado mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.3.3 Critérios de Exclusão

A resposta positiva a qualquer um dos seguintes critérios excluiria o voluntário do estudo:

Problemas relacionados com o fármaco:

- O voluntário tem sabidamente uma hipersensibilidade a Metformina ou a compostos quimicamente relacionados; história de reações adversas sérias;
- História ou presença de doenças hepáticas ou gastrintestinais ou outra condição que possa interferir com a absorção, distribuição, excreção ou metabolismo do fármaco;
- Uso de terapia de manutenção com qualquer fármaco, excetuando-se anticoncepcionais por via oral;

Doenças ou problemas de saúde

- Tem história de doença hepática, renal, pulmonar, gastrintestinal, epiléptica, hematológica ou psiquiátrica; tem hipo ou hipertensão de qualquer etiologia que necessite de tratamento farmacológico; tem história ou teve infarto do miocárdio, angina e/ou insuficiência cardíaca;
- Achados eletrocardiográficos não recomendados, a critério do investigador, para participação no estudo;
- Os resultados dos exames laboratoriais complementares estão fora dos valores considerados normais, de acordo com as normas deste protocolo, a menos que sejam considerados clinicamente irrelevantes pelo investigador;

Hábitos e Dependências

- Voluntário fuma mais de 10 cigarros por dia;
- O voluntário ingere mais do que 5 xícaras de café ou chá por dia;
- Tem história de abuso de álcool ou drogas;

Outras Condições

- Foi internado por qualquer motivo até oito semanas que antecedem o início do primeiro período de tratamento deste estudo;
- Tratamento dentro dos três meses prévios ao estudo com qualquer fármaco conhecido de ter um potencial tóxico bem definido nos grandes órgãos;
- O voluntário participou de qualquer estudo experimental ou ingeriu qualquer fármaco experimental dentro dos seis meses que antecedem o início deste estudo;
- O voluntário doou ou perdeu 450 mL ou mais de sangue dentro dos três meses que antecedem o início do tratamento deste estudo ou efetuou 3 doações (mulheres) / 4 doações (homens) dentro dos 12 meses que precederam o estudo;

- Gravidez e/ou amamentação;
- O voluntário tem qualquer condição que o impede de participar do estudo pelo julgamento do investigador.

3.3.4 Restrições e Proibições

Medicamentos

Os voluntários foram informados que, à exceção de anticoncepcionais orais, qualquer medicamento, incluindo aqueles vendidos sem prescrição médica, não poderiam ser tomados dentro das quatro semanas que antecederam o início do tratamento deste estudo. Ou os casos em que, com base na meia-vida do fármaco e/ou metabólitos ativos, pudesse ser assumida a completa eliminação; com base na sua meia-vida (pelo menos cinco $t_{1/2}$). Caso o processo de seleção se iniciasse menos de 30 dias antes da data programada para o primeiro período do estudo, esta restrição deveria ser cuidadosamente verificada por meio de questionamento ao voluntário.

Durante o intervalo entre os internamentos buscaram-se evitar o uso de qualquer medicamento concomitante, inclusive aqueles vendidos sem prescrição. Na ocorrência de ingestão de medicamentos, o investigador clínico avaliou se, com base na meia-vida do fármaco e/ou metabólitos ativos, poderia ser assumida a completa eliminação do fármaco e, por conseguinte, a não interferência com a condução do estudo. Todavia, em caso de emergência, incluindo eventos adversos, o investigador clínico pode decidir administrar medicamentos, os quais considerem absolutamente necessários para o bem-estar dos voluntários. Neste caso, a medicação deve também ser registrada apropriadamente no CRF.

Dieta

Não foi permitido, desde 12 horas antes até a última coleta de sangue de cada internação (período de tratamento), o consumo dos seguintes produtos:

- Cafeína;

- Bebidas que contenham xantina (chá, café, cola);
- Bebidas alcoólicas

Além da proibição nos períodos mencionados, o consumo de bebidas alcoólicas foi limitado durante toda a etapa clínica.

Durante as internações, foram considerados os períodos de jejum, incluídas as restrições de líquidos. Também não foi permitida a ingestão de qualquer outro alimento (incluindo doces, pastilhas, gomas, chicletes, pastilhas para garganta, salgadinhos ou biscoitos de qualquer tipo), além dos programados. A não observância destas restrições devia ser informada ao Investigador Clínico, o qual iria decidir se seria permitido que o voluntário permanecesse no estudo.

Outras restrições quanto a terapias e condutas

Nos dias de confinamento da noite anterior à administração e até 3 horas após, o voluntário reduziu as suas atividades físicas ao mínimo.

Reiterou-se a proibição quanto ao fumo ou uso de fármacos/drogas, critério de exclusão/desligamento do Estudo. Também não foi permitida doação de sangue durante o estudo. A perda involuntária de sangue deveria ser comunicada à equipe médica, que tomaria as providências cabíveis.

Não foi permitida a participação no estudo de voluntárias que estivessem grávidas (mesmo que o fato tivesse ocorrido após a realização do exame laboratorial na fase de pré-estudo), que estivessem amamentando, que tivessem realizado parto ou sofrido aborto nas últimas 12 semanas, ou que estivessem pretendendo engravidar durante o prazo de duração do estudo. Caso, mesmo tomadas às devidas precauções, a voluntária suspeitasse de gravidez durante sua participação no estudo, deveria imediatamente comunicar o ocorrido à equipe e deveria interromper sua participação. O fato deveria ficar devidamente documentado no Formulário de Relato de Caso (CRF).

3.3.5 Critérios para Descontinuação ou Retirada de voluntário

Solicitação do voluntário

- Voluntário não desejava continuar no estudo por razões pessoais (ou mesmo sem razão);
- Voluntário não desejava continuar no estudo devido aos eventos adversos do fármaco do estudo (efeitos não desejáveis, possivelmente relacionados com o fármaco em estudo);
- Voluntário não desejava continuar por razões outras que não efeitos adversos, por ex. indisponibilidade, intolerância aos procedimentos do estudo.

A critério do investigador

- Não aderência às exigências do protocolo;
- Eventos adversos ou sintomas ou sinais de possível toxicidade;
- Doença intercorrente requerendo medicação;
- Resposta positiva à reavaliação de qualquer um dos critérios de exclusão, no momento da admissão ao primeiro período de tratamento ou em ocasião subsequente;
- Qualquer outra condição que, a juízo do investigador, fosse do interesse para manutenção da saúde do voluntário.

3.4 Confinamento dos Voluntários

3.4.1 Local

Os voluntários foram confinados na Unidade de Farmacologia Clínica do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina – UFC. Esta unidade dispõe de uma estrutura assistencial própria, que consiste de uma unidade para ensaios clínicos com 25 leitos e posto de enfermagem. Sua estrutura laboratorial possui equipamentos para processamento e armazenamento de amostras biológicas.

A Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) dispõe de carrinho de emergência com desfibrilador, monitor cardíaco, oxímetro, respirador, material para pequena cirurgia e medicamentos de urgência para qualquer eventualidade. Além disso, conta com apoio de uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Ceará (UFC).

3.4.2 Período de Internação

Os voluntários apresentaram-se para internamento na UNIFAC – Departamento de Fisiologia e Farmacologia – Faculdade de Medicina – UFC, entre 19:00 e 21:30 horas da noite anterior à administração da medicação. As datas dos internamentos com suas respectivas turmas foram:

- 1ª turma: 24/07/2013 (1º período) – 30/07/2013 (2º período) - 15 voluntários
- 2ª turma: 20/08/2013 (1º período) – 27/08/2013 (2º período) - 13 voluntários

Os voluntários permaneceram na UNIFAC por 24 horas após a administração da medicação.

Após a coleta de sangue de 24 horas e após a avaliação médica, os voluntários foram dispensados, retornando para coleta de sangue ambulatorial de 36 horas.

3.4.3 Horários de Jejum e Alimentação

Os voluntários permaneceram em jejum pelo menos 8 horas antes da medicação, e até 3,5 horas após a ingestão do medicamento. Os voluntários não puderam tomar líquidos desde 3 horas da pré-administração e até 3 horas após a ingestão, exceto nas ocasiões especificamente programadas.

A fim de manter a padronização dos grupos de tratamento, a dieta (alimentos e líquidos) oferecida, obedeceu ao mesmo padrão para todos os voluntários. Todos os alimentos e bebidas servidos deveriam ser ingeridos por completo. Foi anotado o horário do início de cada refeição, bem como o de início das ingestões programadas de líquidos.

A ingestão de líquidos *ad libitum* foi permitida até 3 horas antes da administração do fármaco. Água e líquidos (sem cafeína) foram permitidos *ad libitum* após 3 horas da dose.

3.5 Administração dos Medicamentos

3.5.1 Posologia

Os voluntários receberam o fármaco Cloridrato de Metformina teste 850mg e Cloridrato de Metformina referência 850mg, em administração oral, em dose única, entre 7:00 e 8:00 da manhã do dia após o confinamento em cada um dos períodos.

Após o período mínimo de jejum de oito horas e a avaliação da permanência nos critérios de inclusão e exclusão, os voluntários receberam uma das formulações em estudo, tendo sido registrado o tempo real absoluto da medicação.

3.5.2 Cronograma de Coleta de Amostras

Após a administração da formulação de Cloridrato de Metformina foram colhidas amostras de sangue a intervalos regulares, estabelecidos de acordo com as suas propriedades farmacocinéticas. O horário das coletas foi registrado usando um relógio de 24 horas; para que se pudesse computar o intervalo real de tempo existente entre a administração do fármaco e as respectivas coletas.

Foram realizadas coletas de sangue de 20 mL para controle individual e curvas padrões de 10 mL para o tempo zero por meio de "cateter venoso" heparinizado introduzido em veia superficial do antebraço do voluntário, e outras coletas (7mL) nos seguintes intervalos: **30 min, 1, 1:20, 1:40, 2, 2:20, 2:40; 3, 3:20, 3:40, 4, 4:30, 5, 6, 8, 12, 16, 24 e 36 horas** após a medicação.

Logo após a coleta (máximo de 30 minutos) as amostras de sangue foram centrifugadas a 3000 rpm por 12 minutos, a 8° C. Imediatamente após a centrifugação, o plasma foi retirado (pelo menos 1,0 mL) e armazenado em frasco adequado, igualmente identificado, à temperatura de -20°C em freezer específico para armazenagem de amostras biológicas, localizado na própria unidade. O transporte para a Unidade Analítica deu-se assim que possível, de acordo com o POP para Transporte de Amostras vigente à época de condução do estudo.

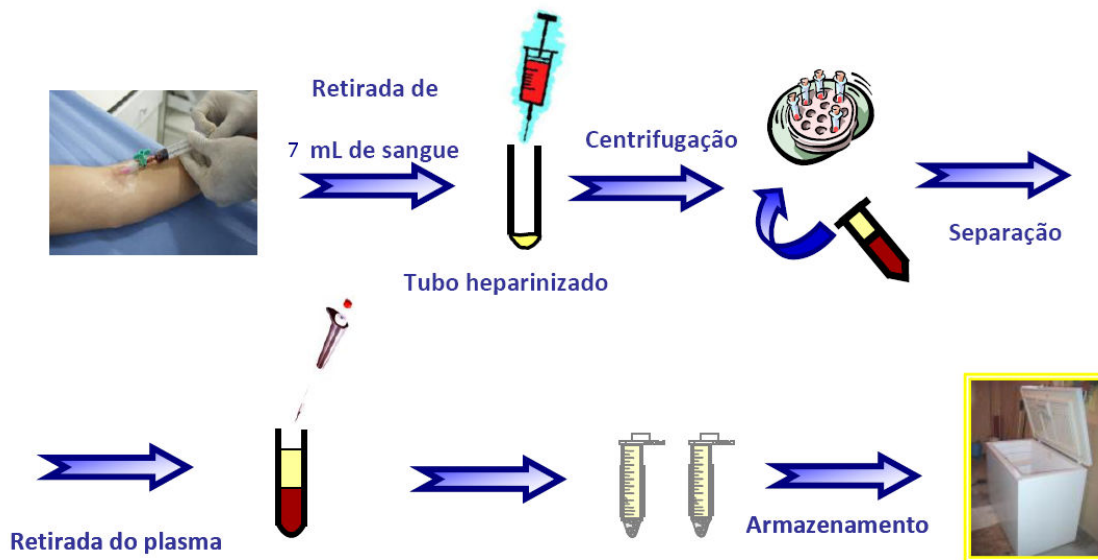


Figura 8: Esquema do Procedimento de Coleta de Sangue e Separação de Amostras de Plasma

3.6 Sinais Vitais

A temperatura, a pressão arterial e o pulso dos voluntários foram monitorados antes da administração e nos tempos de 4, 8, 12 e 24 horas após a medicação.

3.7 Reações adversas e procedimentos de emergência

3.7.1 Especificação dos Parâmetros de Segurança

Para fins de acompanhamento de segurança, os voluntários foram observados clinicamente durante o estudo, visando a detecção de eventos adversos. Um Evento Adverso é qualquer ocorrência médica não desejada em um sujeito que esteja participando de uma investigação clínica, ao qual já tenha sido administrado alguma das terapias vinculadas à investigação. Esta ocorrência não necessita ter uma relação causal com a terapia. Um Evento Adverso pode, portanto, ser um sinal (incluindo achados anormais de exames ou sinais vitais) ou sintoma desfavorável e não intencional, ou uma doença temporalmente associada à terapia, relacionada ou não à terapia.

Os eventos adversos observados durante os dois períodos de internação de cada turma estão descritos nos resultados.

3.7.2 Métodos e Ocasões para Determinar, Registrar e Analisar os Parâmetros de Segurança

3.7.2.1 Procedimentos Durante o Estudo

Nos dias de administração do medicamento, em cada período de tratamento, os voluntários permaneceram internados durante as horas subseqüentes à administração e foram observados pelos profissionais de saúde durante todo o estudo, visando a detecção de eventos adversos, incluindo sinais de toxicidade. Os voluntários foram instruídos sobre os efeitos adversos em potencial, bem como sobre a necessidade de comunicá-los imediatamente aos investigadores ou sua equipe. Quaisquer eventos adversos que ocorreram após o período sob supervisão médica direta foram imediatamente comunicados à equipe, por telefone.

A pressão arterial, frequência cardíaca e temperatura foram monitorados conforme especificado no protocolo. Um médico da equipe estava disponível durante todo o período do estudo.

3.7.2.2 Procedimentos pós-estudo

Por ocasião da alta da última internação, todos os voluntários foram novamente avisados de que não deveriam doar sangue por pelo menos 3 meses e tampouco participar de qualquer estudo clínico com medicamentos que envolva a coleta de amostra por pelo menos 6 meses. Todos os voluntários, inclusive os que desistiram da participação no estudo, após a administração de pelo menos uma dose de um dos medicamentos, foram reavaliados clinicamente (incluindo sinais vitais e exame físico) e por exames laboratoriais iguais aos realizados na fase pré-estudo (excetuando-se testes sorológicos).

Esta reavaliação ocorreu a partir do segundo dia e no mais tardar 30 dias após a última coleta de sangue, depois que os resultados dos exames laboratoriais estiveram disponíveis. Independentemente de alteração, todos os resultados obtidos foram relatados nos CRF individuais correspondentes.

3.7.2.3 Procedimentos para Obter Relatos e Registrar e Comunicar Eventos Adversos e Doenças Intercorrentes

As perguntas realizadas para saber se o voluntário teve algum evento adverso foram limitadas a perguntas gerais, tais como: "Como você está se sentindo?".

Os voluntários foram questionados pelo menos a 0h, 4h, 8h, 12h e 24 horas após a administração das formulações.

Solicitou-se aos voluntários que relatassem qualquer evento adverso e quando isto ocorreu e também que notificasse ao Investigador se foi necessário usar medicação adicional, prescrita pelo médico plantonista.

Qualquer evento adverso foi registrado em detalhes na folha apropriada para relato de eventos adversos, integrante do CRF. No caso de eventos adversos sérios, estes foram documentados por meio do Formulário de Relato de Evento Adverso Sério. Os detalhes incluem a descrição do evento, utilizando terminologia médica precisa, informação sobre o momento em que começou, sua duração e as ações médicas tomadas para afastar o evento adverso, bem como informações sobre o desfecho e qualquer outro dado adicional que, a juízo do investigador, possa ser relevante.

Foram empreendidos todos os esforços, pelo Investigador clínico, para explicar cada experiência adversa e avaliar sua relação, caso houvesse, com o medicamento do estudo. O Investigador clínico era responsável por documentar todos os eventos adversos que ocorream durante o estudo e comunicar oportunamente estes eventos ao patrocinador. O Investigador principal era responsável pela notificação dos Eventos Adversos Sérios à pessoa indicada pelo patrocinador, para tomar conta dos relatórios de Eventos Adversos Sérios. Todos os casos de emergência deveriam também ser imediatamente comunicados aos monitores.

É de responsabilidade do Investigador garantir que os voluntários envolvidos recebessem um tratamento definitivo para qualquer evento adverso, se necessário. Os eventos seriam seguidos clinicamente e por estudos laboratoriais (quando indicados) até que os parâmetros voltassem ao normal. Estas atividades poderiam permanecer mesmo após o estudo ter sido completado.

Em casos de emergência, a Unidade de Farmacologia Clínica tem local próprio, equipado com desfibrilador, monitor, oxímetro, respirador, material para pequena cirurgia e com medicação de urgência para qualquer eventualidade.

Os voluntários tiveram boa tolerância às formulações de metformina. As reações adversas documentadas durante os períodos internamento do estudo foram relatadas nos resultados.

3.8 Desvios do Protocolo

Os voluntários 07 (FT080585) e 12 (MS150273) não realizaram repetição de exame pós-estudo (Glicose e triglicerídeos, respectivamente), apesar de terem completado todas as fases do estudo.

3.9 Considerações Éticas

3.9.1 Princípios Básicos

Este protocolo foi preparado de acordo com os padrões estabelecidos pela Resolução nº 894, de 29 de maio de 2003 da Anvisa, pelo I.C.H. *Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice* (1996). É confidencial por natureza e só pode ser visto por pessoas responsáveis pela sua avaliação e execução. O Estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque (1964) e suas revisões assim como a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. O projeto de pesquisa, o protocolo experimental e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, credenciado pelo CONEP - Conselho Nacional de Saúde/MS, sendo aprovado em 18 de julho de 2013, com o parecer número 336.914.

O ensaio clínico não foi iniciado antes que existisse um protocolo escrito e aprovado pelo Comitê de Ética. O pesquisador foi responsável por obter aprovação do Protocolo de Pesquisa pelo Comitê de Ética. Se emendas ao protocolo alterassem o risco potencial de segurança dos voluntários do ensaio (tais como mudança no regime de dosagem, amostras adicionais de sangue), seria necessário submetê-las à aprovação por escrito pelo comitê. As emendas só poderiam ser implementadas após sua aprovação, o que poderia implicar a interrupção temporária do estudo.

3.9.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Os voluntários receberam uma explanação da natureza e dos objetivos do estudo. Foi enfatizado que o estudo tinha a finalidade de pesquisa, e que o voluntário não poderia esperar que houvesse qualquer efeito terapêutico. O voluntário também

deveria entender que era livre para se retirar a qualquer momento do estudo, sem ser obrigado a fornecer o motivo de fazê-lo e sem que isto causasse qualquer prejuízo no seu atendimento junto à Unidade de Farmacologia Clínica.

3,10 Método Bioanalítico

3.10.1 Descrição

As concentrações plasmáticas de Metformina foram quantificadas por método bioanalítico específico e validado, baseado em cromatografia líquida de alta eficiência com detecção por espectrometria de massas (CLAE-EM), sendo utilizado o plasma humano, como matriz biológica, para quantificação farmacocinética.

Atualmente a CLAE-EM é o método mais utilizado em estudo farmacocinéticos; por conta de sua alta seletividade, especificidade e precisão. O tempo curto de processamento das amostras biológicas compensa seu alto custo de operação e dos eventuais reparos do sistema (KOUSOULOS *et al.*, 2008).

A utilização de um padrão interno em estudos farmacocinéticos determina uma compensação de diferenças no comportamento do analito, durante toda marcha analítica desde sua quantificação à eventuais falhas no processo de injeção e em diferenças na quantificação. Neste estudo o padrão interno utilizado foi o aciclovir.

3.10.2 Sistema da garantia da qualidade e biossegurança

Os principais benefícios de sistemas de gestão da qualidade em laboratórios de pesquisa são: maior credibilidade nos resultados e pesquisadores, comparabilidade e reprodutibilidade de resultados publicados, aumento da confiança entre as partes envolvidas e facilidade na aquisição de financiamentos.

Para garantir que os estudos realizados atendam às expectativas e exigências das autoridades regulamentadoras e das organizações que fornecem reconhecimento, a Unidade de Farmacologia Clínica tem seu escopo de trabalho e Sistema de Qualidade baseados nas Normas e Resoluções: NBR ISO/IEC 17025:2001; Resolução ANVISA nº 41, de 28 de abril de 2000; Resolução ANVISA nº 133, de 29 de maio de 2003; Resolução ANVISA nº 135, de 29 de maio de 2003; Procedimento GGLAS nº 02/17025 e Procedimento GGLAS nº 02/BPL; Boas Práticas Clínicas.

O objetivo da biossegurança adotada é reconhecer fontes de perigo, avaliar as situações de risco que essa fonte oferece e controlá-la, tomando decisões técnicas e/ou administrativas para promover mudanças. Ao adotarmos procedimentos específicos para evitar ou minimizar os riscos de atividades potencialmente perigosas, estamos aplicando a biossegurança.

Jaleco, óculos de segurança e luvas de procedimentos; são de uso obrigatório durante os procedimentos e quando for necessária a manipulação de material biológico. Procedimentos de segurança utilizados em laboratórios bem como procedimentos adequados para descarte de lixo químico e biológico são seguidos no desenvolvimento dos ensaios.

As matrizes biológicas foram coletadas durante a Fase Clínica do estudo, o qual foi conduzido de acordo com as recomendações de Boas Práticas Clínicas (BPC).

A metodologia bioanalítica usada para esse experimento foi desenvolvida e validada para os seguintes itens em teste:

Quadro 6: Itens para validação da metodologia empregada

| | |
|-----------------------------------|---------------|
| Analito para quantificação | Metformina |
| Anticoagulante | EDTA |
| Matriz biológica | Plasma Humano |

3.10.3 Protocolo de Validação

A validação garante que os métodos bioanalíticos apresentem precisão, exatidão, linearidade, limite de quantificação, seletividade, reprodutibilidade e estabilidade dentro dos limites de confiabilidade necessários à sua aplicação.

Os critérios adotados pela unidade analítica (Núcleo de Bioequivalência e Ensaio Clínicos da Universidade Federal de São Paulo) estão descritos no POP:MET-109/2 e foram validado de acordo com as especificações do POP:LAB-17 e com a Resolução RDC 27/2012.

A quantificação de metformina em amostras de plasma foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência com detecção por espectrometria de

massas. As amostras plasmáticas foram purificadas pela precipitação de proteínas plasmáticas com acetonitrila.

A quantificação foi realizada por meio da relação de áreas do pico cromatográfico do padrão e do padrão interno (PD/PI), sendo a integração dos picos cromatográficos realizada automaticamente pelo software *Analyst 1.6*.

A tabela a seguir resume os principais parâmetros validados para o método analítico:

Tabela 6: Principais Parâmetros de validação

| | |
|--|--|
| Técnica Analítica | CLAE-EM |
| Purificação da Amostra | Precipitação de proteínas plasmáticas com acetonitrila |
| Matriz biológica | Plasma Humano |
| Método de detecção | Eletrospray positivo |
| Limite de detecção | 5 ng/mL |
| Faixa de linearidade | 5 a 3000 ng/mL |
| Controle de Qualidade de concentração do Limite de Quantificação inferior | 5 ng/mL |
| Controle de Qualidade de concentração Baixa | 15 ng/mL |
| Controle de Qualidade de concentração Média | 1500 ng/mL |
| Controle de Qualidade de concentração Alta | 2500 ng/mL |
| Controle de Qualidade de concentração Super Alta | 5000 ng/mL |
| Estabilidade Pós-processamento | 72h |
| Estabilidade de congelamento e descongelamento | 3 ciclos |
| Estabilidade a temperatura ambiente | 4 h |

Para conduzir a validação e o estudo, foi verificada a qualidade dos padrões de referência utilizados, assim como a sua autenticidade.

O quadro a seguir descreve a origem / fabricante, número de lote, e a data de validade dos padrões de referência, tanto do analito como do padrão interno, utilizados durante a condução do experimento.

Quadro 7: Padrões de referência do analito e controle.

| Padrão | Função | Procedência | Lote | Validade |
|---------------------------------|----------------|--------------------|-------------|-----------------|
| Cloridrato de Metformina | Analito | USP | 10H236 | 01/2014 |
| Aciclovir | Padrão Interno | FIOCRUZ | 1021 | Lote corrente |

Escolhido o padrão interno, iniciou-se a avaliação das condições cromatográficas e do espectrômetro de massa ideais para o desenvolvimento do método.

O espectrômetro de massa foi calibrado antes do início das análises, utilizando soluções do analito cloridrato de metformina e do padrão interno aciclovir para avaliar a integridade dos cromatogramas, os íons moleculares e a performance do espectrômetro.

O quadro a seguir demonstra os principais parâmetros gerais do método

Quadro 8: Parâmetros gerais dos métodos

| | |
|------------------------------|---|
| Fase móvel | acetonitrila/metanol (1:1,v/v):acetato de amônio (5:95, v/v) 40 mM pH 3.0. |
| Coluna cromatográfica | ACE® AQ, 150 x 4.6 mm, 5.0 μ m |
| Fluxo da fase móvel | 1 mL/min |
| Temperatura da coluna | Ambiente |
| Volume de injeção | 10 μ L |

3.11 Tratamento estatístico

3.11.1 Desenho estatístico

O planejamento experimental do estudo obedeceu aos seguintes critérios: Estudo aberto; Cruzado (Crossover); Randomizado; e Delineamento cruzado 2x2.

Foram recrutados 28 voluntários, com número equitativo em ambos os sexos. O número de voluntários foi planejado levando-se em conta as informações sobre a variabilidade do fármaco, disponível na literatura. O número de voluntários previsto já leva em conta a possibilidade de ocorrência de “dropouts” (em média 10%).

3.11.2 Intervalo de aceitação dos parâmetros farmacocinéticos

3.11.2.1 Análise farmacocinética

A análise farmacocinética foi realizada com o apoio dos seguintes softwares: *Microsoft Excel* Version 7.0; *WinNonLin Professional* Network Edition, Versão 5.0; e *Graph Pad Prism* Version 3.02.

Foi produzido um gráfico das médias das concentrações x tempo, em escala linear, para ambas as formulações, juntamente com uma tabela contendo a média e desvio padrão (ou mediana e valores min/max quando apropriado) relativo aos parâmetros farmacocinéticos relevantes.

- Parâmetros Farmacocinéticos

O tratamento dos parâmetros farmacocinéticos incluíram, pelo menos o cálculo de:

ASC_{último}: Área sob a curva de concentração da droga versus tempo do tempo 0 (zero) ao tempo da última concentração acima do Limite de Quantificação (LQ), calculada pelo método linear-log trapezoidal;

ASC_{inf}: Área sob a curva de concentração da droga versus tempo do tempo 0 (zero) extrapolada ao infinito, calculada pelo método linear-log trapezoidal. $ASC_{[0-\infty]} = ASC_{[0-\text{último}]} + Ct/Ke$, onde Ct é a última concentração quantificável;

Ke: Constante de taxa de eliminação terminal determinada por análise de regressão log-linear;

t_{1/2}: Meia-vida terminal, $t_{1/2} = \ln(2) / \lambda$

Valores de Ke, t_{1/2} e ASC_{inf} não serão reportados para os casos que não apresentarem regressão linear. Além disto serão determinados:

C_{max}: Maior concentração alcançada, com base nos dados experimentais;

T_{max}: Tempo no qual ocorreu o C_{max}.

A avaliação de bioequivalência será realizada com base nos parâmetros C_{max}, ASC_{inf} e ASC_{último}.

- Descrição dos métodos estatísticos e critérios

As análises estatísticas foram conduzidas após transformação logarítmica baseada em modelo aditivo para todos os valores de ASC e C_{max}.

Foi empregada análise de variância apropriada para o modelo de 02 períodos cruzados, sob os dados de ASC e C_{max} transformados logaritmicamente, a qual levou em conta em seu modelo os efeitos de sequencia, voluntário dentro da sequencia, tratamento e período.

A verificação de existência de efeito residual foi realizada com base nos testes de sequenciada ANOVA, utilizando-se como parâmetro o *Pvalue* obtido com base na *F_stat* do efeito de sequência (Sequence Hypothesis of Model effects).

Foram calculados os pontos paramétricos e estimativas dos intervalos da razão T/R (formulação "teste" / formulação "referência") para valores ASC e C_{max}. A biodisponibilidade relativa da formulação "Teste versus Referência" foi avaliada pelas razões das médias geométricas (pontos estimados). O intervalo de confiança de 90% serviu como estimativa de intervalo e foi determinado por análises paramétricas (dois testes t unicaudais – p=0.05).

As formulações em estudo foram consideradas com biodisponibilidade equivalente quando o intervalo de confiança (IC) de 90% da média geométrica da ASC (no que diz respeito à extensão da absorção) e C_{max} (no que diz respeito à velocidade de absorção) estivesse dentro do intervalo de 80-125%

da média geométrica da formulação referência - regras do FDA para estudos de bioequivalência e da RDC 103 de 08 de maio de 2003 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e Resoluções complementares.

No que se refere aos diferentes parâmetros de ASC, para efeito de decisão de bioequivalência, no relatório final, a análise considerou como variável alvo a C_{max} e $ASC_{último}$, desde que a parte avaliada fosse superior a 80% da ASC_{inf} em pelo menos 90% dos voluntários.

A FDA estabelece que fármacos altamente variáveis são geralmente definidos no contexto da variabilidade intra-sujeitos em bioequivalência de acordo com os parâmetros C_{max} e ASC. Um fármaco altamente variável pode ser definido como aquele que apresenta uma variabilidade intra-sujeitos de 30% ou mais, nestes dois parâmetros de bioequivalência (DILIBERTI, 2004).

A avaliação da variabilidade entre os indivíduos para os parâmetros farmacocinéticos referentes a grupos biológicos diferentes, tal como gênero e o IMC, tanto em jejum, como alimentados, foi realizado por meio do Teste T de Student, calculado com nível de significância $\alpha=5\%$ para comparação de médias.

Todos os valores mensurados foram apresentados em planilhas EXCEL e fornecidos de forma impressa e como arquivos eletrônicos. Os dados brutos das determinações analíticas foram fornecidos de forma impressa e de forma que permitisse a identificação retrospectiva dos valores individuais mensurados e identificação de valores integrados automaticamente e manualmente, respectivamente.

Os resultados (concentrações plasmáticas) obtidos, assim como as demais informações relacionadas ao procedimento, foram objeto desse estudo.

3.11.2.2 Critérios de aceitação dos desvios de protocolo

Os procedimentos descritos no protocolo foram seguidos na íntegra, e tomadas às devidas providências para que não houvesse desvios do protocolo. Porém, caso ocorresse alguma intercorrência, coube aos investigadores à análise e julgamento desta, bem como as providências e justificativas para o ocorrido, sendo apresentadas no relatório final.

Os desvios de tempo de coleta das amostras foram devidamente documentados e encaminhados para o responsável pela etapa estatística, sendo que os mesmos foram considerados no cálculo dos parâmetros farmacocinéticos e análise estatística.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

Para avaliação adequada, o estudo foi composto por um “N” de 28 voluntários saudáveis, sendo 14 sujeitos do sexo masculino e 14 do sexo feminino. Em relação à faixa etária, as idades variaram de 18 a 39 anos. A respeito da massa corporal, 21 indivíduos apresentaram IMC de 19 a 25, considerado normal pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo e 07 voluntários estavam com IMC na faixa de 25 a 30, considerado acima do peso.

As tabelas 07 e 08 descrevem os principais dados antropométricos (sexo, altura, peso e IMC) dos 28 voluntários selecionados.

Tabela 7: Dados Antropométricos – METFORMINA 1ª TURMA

| VOLUNTÁRIO | SEXO | IDADE | ALTURA (m) | PESO (Kg) | IMC (Kg/m²) |
|-----------------------------|-------------|--------------|-------------------|------------------|-------------------------------|
| Vol.01- GV080495 | M | 18 | 1,77 | 60,70 | 19,39 |
| Vol.02- FS200691 | M | 21 | 1,83 | 67,30 | 20,14 |
| Vol.04- TB280489 | M | 24 | 1,78 | 87,10 | 27,47 |
| Vol.05- MM131080 | M | 32 | 1,70 | 69,70 | 24,11 |
| Vol.06- FC080381 | M | 32 | 1,74 | 75,40 | 24,88 |
| Vol.08- AA230192 | M | 21 | 1,78 | 84,25 | 26,57 |
| Vol.09- VS160382 | M | 31 | 1,66 | 58,25 | 21,10 |
| Vol.15- DF090388 | F | 25 | 1,61 | 53,85 | 20,79 |
| Vol.16- CG270284 | F | 29 | 1,64 | 54,25 | 20,16 |
| Vol.17- LC150492 | F | 21 | 1,63 | 69,65 | 26,18 |
| Vol.18- RS091073 | F | 39 | 1,55 | 56,10 | 23,37 |
| Vol.20- SS070693 | F | 19 | 1,56' | 58,1 | 23,90 |
| Vol.21- VM180495 | F | 18 | 1,57 | 56,1 | 22,8 |
| Vol.22- NO241188 | F | 24 | 1,62 | 58,65 | 22,38 |
| Vol.23- AF021093 | F | 19 | 1,61 | 63,40 | 24,47 |

Tabela 8: Dados Antropométricos – METFORMINA 2ª TURMA

| VOLUNTÁRIO | SEXO | IDADE | ALTURA(m) | PESO (Kg) | IMC (Kg/m ²) |
|---------------------|------|-------|-----------|-----------|--------------------------|
| Vol.03- HL141290 | M | 22 | 1,90 | 101,75 | 28,18 |
| Vol.07- FT080585 | M | 28 | 1,67 | 67,05 | 24,03 |
| Vol.10- TS240894 | M | 18 | 1,79 | 77,55 | 25,34 |
| Vol.11- BA080192 | M | 21 | 1,71 | 77,05 | 26,38 |
| Vol.12- MS150273 | M | 39 | 1,69 | 79,65 | 27,84 |
| Vol.13- LR150291 | M | 22 | 1,76 | 71,05 | 22,9 |
| Vol.14- LM030680 | M | 33 | 1,69 | 78,65 | 27,50 |
| Vol.19- AB250579 | F | 33 | 1,66 | 64,10 | 23,22 |
| Vol.24- AF211191 | F | 21 | 1,51 | 43,95 | 19,53 |
| Vol.25- JS271090 | F | 22 | 1,64 | 62,20 | 23,12 |
| Vol.26- BL151292 | F | 20 | 1,66 | 65,65 | 23,87 |
| Vol.27- AC091291 | F | 21 | 1,58 | 56,10 | 22,53 |
| Vol.28- MS261088 | F | 24 | 1,65 | 58,50 | 21,50 |

Ao avaliar-se o índice de massa corporal observa-se uma variação de 19,39 a 28,18 kg/m², com uma média de 23,7kg/m². Sete voluntários apresentaram IMC acima de 25, sendo considerados acima do peso, mas foram incluídos no estudo por não terem alcançado o limite de 30 kg/m² de IMC.

Os voluntários, para serem considerados aptos a participarem do estudo foram submetidos à avaliação laboratorial, na qual foram realizadas provas bioquímicas para avaliação das funções: função renal (uremia, uricemia, creatininemia), função hepática (quantificação de transaminase glutâmico-oxalacética, transaminase glutâmico-pirúvica, fosfatase alcalina, albuminemia, bilirrubinemia total) e avaliação metabólica (glicemia, colesterolemia total e trigliceridemia) e hematológica (hemograma completo).

A tabela 09 descreve a média e variação quantitativa desses exames na seleção dos voluntários.

Tabela 9: Parâmetros laboratoriais dos voluntários submetidos ao estudo.

| | Analito clínico [valor de referência] | Média dos voluntários | Faixa de variação |
|-------------------------------|--|--|--------------------------|
| Função Renal | Ureia (mg/dL) [21 – 53] | 25,28 | 16 -49 |
| | Ácido úrico (mg/dL) [4,0 – 8,4] | 4,93 | 2,5- 6,9 |
| | Creatinina (mg/dL) [0,6 – 1,2] | 0,753 | 0,55- 1,08 |
| Função Hepática | TGO (U/L) [17 – 59] | 22,14 | 15-34 |
| | TGP (U/L) [21 – 53] | 19,14 | 7 -37 |
| | Fosfatase alcalina (U/L) [38 – 126] | 64,93 | 39-122 |
| | Albumina (g/dL) [3,5 – 5,0] | 4,58 | 4,1- 5,2* |
| | Bilirrubina total (mg/dL) [0,1 – 1,2] | 0,73 | 0,22 – 2,4* |
| Avaliação Metabólica | Glicose (mg/dL) [70-99] | 82,4 | 68 -98 |
| | Colesterol Total (mg/dL) [menor 239] | 161, 25 | 117- 232 |
| | Triglicerídeos (mg/dL) [menor que 199] | 82,43 | 31- 177 |
| Avaliação Hematológica | Eritrócitos (milhões/mL) [4,2 -6,5] | 4,75 | 4 - 5,2 |
| | Hemoglobina (g/dL) [12-18] | 13,93 | 12,1 -15,6 |
| | Hematócrito (%) [37-54] | 41,41 | 37,1- 45,6 |
| | Leucócitos (u/mL) [3.000-11.000] | 7500 | 4200- 12000* |
| | Bastões (%) [1-6] | 1 | 1-1 |
| | Segmentados (%) [40-63] | 54,93 | 41-78* |
| | Eosinófilos (%) [1-6] | 2,82 | 01 – 07* |
| | Basófilos (%) [0-3] | 0,43 | 0-1 |
| | Linfócitos (%) [20-45] | 31,93 | 14 -43 |
| | Monócitos (%) [2-10] | 9,25 | 05 –15* |
| | Plaquetas (u/mL) [130.000-400.000] | 271.000 | 170.000-390.000 |

* Alteração laboratorial sem significância clínica.

A figura 08 apresenta os níveis séricos de metformina provenientes das formulações teste e referência em 28 voluntários, percebe-se que ambos os medicamentos apresentaram um comportamento farmacocinético bastante

semelhante, tendo um pico de concentração em tempos bem próximo, podendo-se concluir um perfil de dissolução altamente similar entre as formulações; observa-se, também na figura 09, que essa característica é verificada pela sobreposição das curvas de concentração plasmática e das variações de concentração máxima e mínima interindividual.

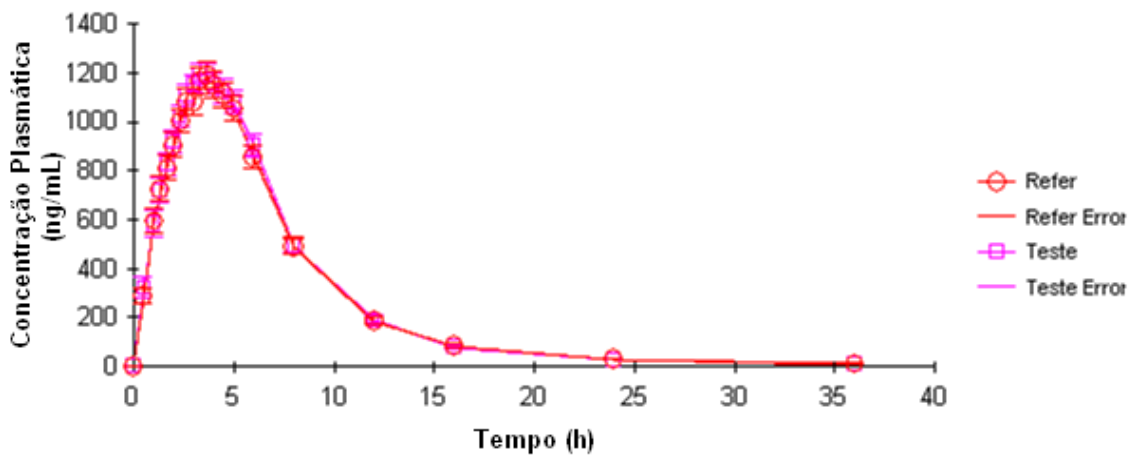


Figura 9: Gráfico da média das concentrações plasmáticas do fármaco nos 28 voluntários (Referência e Teste).

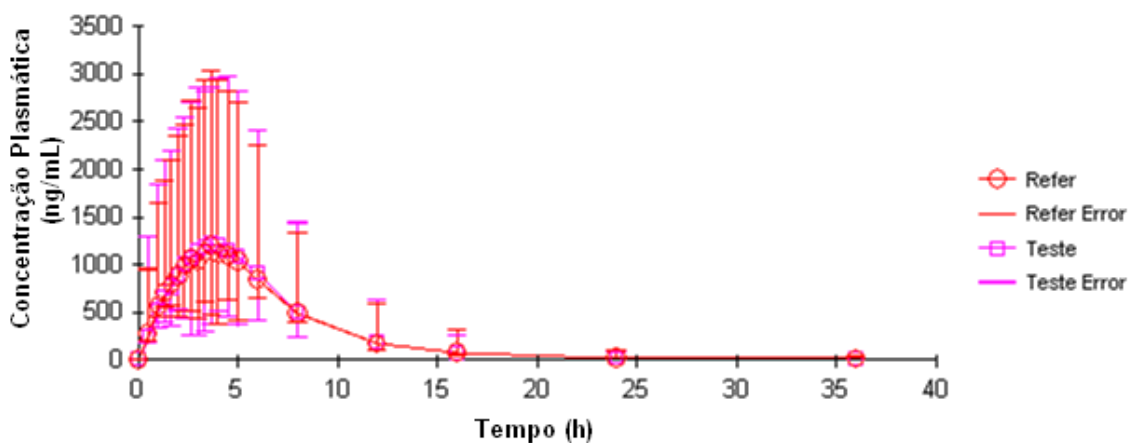


Figura 10: Gráfico das concentrações plasmáticas mínimas, medianas e máximas do fármaco nos 28 voluntários (Referência e Teste).

As tabelas 10 e 11 mostram as principais medidas farmacocinéticas calculadas para as concentrações plasmáticas de metformina, de acordo com o planejamento do estudo, considerando a sequência de administração dos medicamentos e também o período de administração das formulações referência e teste, respectivamente.

Tabela 10: Medidas farmacocinéticas dos 28 voluntários para o medicamento referência

| Voluntário | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (h) | t _(1/2) (h) | β(1/h) | ASC _(0-t) (h*ng/mL) | ASC _(0-∞) (h*ng/mL) |
|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------|--------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 1 | 927,95 | 5,00 | 4,80 | 0,14 | 9647,47 | 9746,48 |
| 2 | 1189,68 | 3,67 | 6,14 | 0,11 | 8809,78 | 8912,25 |
| 3 | 1473,10 | 2,67 | 3,94 | 0,18 | 10204,52 | 10241,77 |
| 4 | 1356,40 | 3,67 | 3,91 | 0,18 | 8995,69 | 9101,46 |
| 5 | 1491,94 | 3,33 | 6,18 | 0,11 | 10100,60 | 10157,33 |
| 6 | 1017,36 | 4,50 | 5,39 | 0,13 | 7630,51 | 7681,83 |
| 7 | 956,24 | 3,33 | 3,46 | 0,20 | 6420,22 | 6532,22 |
| 8 | 881,12 | 3,33 | 3,21 | 0,22 | 5457,39 | 5521,35 |
| 9 | 1073,25 | 3,00 | 10,13 | 0,07 | 7821,79 | 7994,75 |
| 10 | 1314,32 | 4,00 | 3,13 | 0,22 | 8913,69 | 9004,86 |
| 11 | 1118,29 | 4,00 | 4,47 | 0,16 | 7820,73 | 7901,67 |
| 12 | 1370,68 | 4,00 | 3,18 | 0,22 | 9097,98 | 9190,34 |
| 13 | 1570,44 | 3,33 | 3,58 | 0,19 | 8037,50 | 8072,63 |
| 14 | 1173,31 | 2,67 | 4,22 | 0,16 | 9398,23 | 9460,11 |
| 15 | 1445,70 | 3,33 | 3,11 | 0,22 | 8840,50 | 8930,29 |
| 16 | 1046,29 | 3,67 | 4,41 | 0,16 | 8325,31 | 8392,05 |
| 17 | 1121,21 | 2,33 | 6,61 | 0,10 | 7133,67 | 7188,68 |
| 18 | 1146,77 | 4,50 | 4,80 | 0,14 | 10817,39 | 10920,72 |
| 19 | 1376,04 | 4,50 | 4,56 | 0,15 | 11016,76 | 11124,27 |
| 20 | 1372,75 | 5,00 | 4,44 | 0,16 | 10694,97 | 10788,96 |
| 21 | 1719,93 | 4,50 | 5,94 | 0,12 | 14808,71 | 14949,10 |
| 22 | 1679,75 | 3,33 | 7,30 | 0,09 | 11548,93 | 11649,45 |
| 23 | 1432,12 | 4,50 | 5,06 | 0,14 | 9375,17 | 9412,73 |
| 24 | 1844,41 | 3,67 | 4,76 | 0,15 | 14491,78 | 14674,56 |
| 25 | 1395,63 | 2,67 | 7,01 | 0,10 | 9706,76 | 9812,12 |
| 26 | 1072,21 | 3,67 | 7,81 | 0,09 | 8899,46 | 9050,91 |
| 27 | 1061,98 | 2,67 | 9,48 | 0,07 | 7192,44 | 7338,83 |
| 28 | 1070,72 | 3,33 | 14,00 | 0,05 | 5419,43 | 5830,07 |
| Média | 1274,99 | 3,65 | 5,54 | 0,14 | 9165,26 | 9270,78 |
| DP | 251,82 | 0,73 | 2,47 | 0,05 | 2182,91 | 2177,04 |
| Mínimo | 881,12 | 2,33 | 3,11 | 0,05 | 5419,43 | 5521,35 |
| Máximo | 1844,41 | 5,00 | 14,00 | 0,22 | 14808,71 | 14949,10 |
| CV(%) | 19,75 | 19,98 | 44,64 | 33,61 | 23,82 | 23,48 |
| Média Geométrica | 1251,63 | 3,58 | 5,13 | 0,14 | 8924,49 | 9037,06 |

Tabela 11: Medidas farmacocinéticas dos 28 voluntários para o medicamento teste.

| Voluntário | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (h) | t _(1/2) (h) | β(1/h) | ASC _(0-t) (h*ng/mL) | ASC _(0-∞) (h*ng/mL) |
|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------|--------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 1 | 1192,51 | 4,00 | 6,01 | 0,12 | 11166,44 | 11281,47 |
| 2 | 1281,72 | 3,67 | 5,66 | 0,12 | 8202,43 | 8252,12 |
| 3 | 1363,67 | 3,33 | 3,95 | 0,18 | 10209,57 | 10251,40 |
| 4 | 1533,97 | 3,00 | 3,90 | 0,18 | 10200,08 | 10236,18 |
| 5 | 1337,86 | 3,67 | 6,18 | 0,11 | 9454,17 | 9512,35 |
| 6 | 1088,36 | 4,00 | 4,41 | 0,16 | 8384,21 | 8454,61 |
| 7 | 934,80 | 3,33 | 3,27 | 0,21 | 6304,99 | 6379,97 |
| 8 | 894,40 | 3,00 | 6,95 | 0,10 | 5997,11 | 6047,85 |
| 9 | 1181,27 | 2,67 | 4,55 | 0,15 | 7307,41 | 7411,13 |
| 10 | 1233,91 | 4,50 | 3,15 | 0,22 | 8727,67 | 8818,14 |
| 11 | 925,50 | 3,00 | 10,31 | 0,07 | 7477,19 | 7658,57 |
| 12 | 1323,54 | 3,67 | 7,20 | 0,10 | 9623,46 | 9757,48 |
| 13 | 1703,92 | 3,00 | 7,27 | 0,10 | 11336,01 | 11443,26 |
| 14 | 1182,90 | 3,67 | 4,27 | 0,16 | 9203,96 | 9280,63 |
| 15 | 1356,46 | 5,00 | 4,13 | 0,17 | 9165,29 | 9322,35 |
| 16 | 1224,36 | 3,67 | 4,29 | 0,16 | 8963,67 | 9024,39 |
| 17 | 1215,45 | 3,00 | 6,89 | 0,10 | 7290,94 | 7351,20 |
| 18 | 1594,74 | 2,67 | 4,94 | 0,14 | 10527,36 | 10687,92 |
| 19 | 1221,20 | 4,00 | 4,69 | 0,15 | 10227,33 | 10348,15 |
| 20 | 1444,01 | 2,67 | 4,28 | 0,16 | 11115,30 | 11192,32 |
| 21 | 1612,29 | 4,50 | 6,34 | 0,11 | 11543,43 | 11644,72 |
| 22 | 1380,01 | 3,00 | 4,59 | 0,15 | 9977,72 | 10087,36 |
| 23 | 1389,97 | 3,33 | 7,24 | 0,10 | 10242,60 | 10358,82 |
| 24 | 1817,70 | 4,50 | 4,74 | 0,15 | 14751,31 | 14913,65 |
| 25 | 1258,23 | 5,00 | 7,27 | 0,10 | 8734,02 | 8886,17 |
| 26 | 1491,58 | 3,33 | 6,11 | 0,11 | 10641,35 | 10716,30 |
| 27 | 974,07 | 3,33 | 8,36 | 0,08 | 6728,08 | 6823,33 |
| 28 | 1235,89 | 3,67 | 4,73 | 0,15 | 8097,11 | 8198,03 |
| Média | 1299,80 | 3,58 | 5,56 | 0,14 | 9342,86 | 9440,71 |
| DP | 228,49 | 0,67 | 1,68 | 0,04 | 1875,81 | 1887,28 |
| Mínimo | 894,40 | 2,67 | 3,15 | 0,07 | 5997,11 | 6047,85 |
| Máximo | 1817,70 | 5,00 | 10,31 | 0,22 | 1475,31 | 14913,65 |
| CV(%) | 17,58 | 18,61 | 30,16 | 28,24 | 20,08 | 19,99 |
| Média Geométrica | 1280,25 | 3,52 | 5,33 | 0,13 | 9162,81 | 9260,50 |

As tabelas 12 a 15 demonstram o consolidado dos dados farmacocinéticos dos voluntários em relação ao gênero para as formulações referência e teste.

Tabela 12: Medidas farmacocinéticas dos voluntários masculinos para o medicamento referência.

| | C_{max} (ng/mL) | T_{max} (h) | $t_{(1/2)}$ (h) | $\beta(1/h)$ | $ASC_{(0-t)}$ (h*ng/mL) | $ASC_{(0-\infty)}$ (h*ng/mL) |
|-------------------------|----------------------|------------------|--------------------|--------------|----------------------------|---------------------------------|
| Média | 1208,15 | 3,61 | 4,70 | 0,16 | 8454,01 | 8537,08 |
| DP | 224,43 | 0,66 | 1,87 | 0,05 | 1356,06 | 1350,49 |
| Mínimo | 881,12 | 2,67 | 3,13 | 0,07 | 5457,39 | 5521,35 |
| Máximo | 1570,44 | 5,00 | 10,13 | 0,22 | 10204,52 | 10241,77 |
| CV(%) | 18,58 | 18,26 | 39,84 | 28,54 | 16,04 | 15,82 |
| Média Geométrica | 1188,64 | 3,55 | 4,44 | 0,16 | 8341,43 | 8426,30 |

Tabela 13: Medidas farmacocinéticas dos voluntários masculinos para o medicamento teste.

| | C_{max} (ng/mL) | T_{max} (h) | $t_{(1/2)}$ (h) | $\beta(1/h)$ | $ASC_{(0-t)}$ (h*ng/mL) | $ASC_{(0-\infty)}$ (h*ng/mL) |
|-------------------------|----------------------|------------------|--------------------|--------------|----------------------------|---------------------------------|
| Média | 1372,57 | 3,69 | 5,61 | 0,13 | 9857,54 | 9968,19 |
| DP | 212,13 | 0,80 | 1,39 | 0,03 | 1995,31 | 2009,72 |
| Mínimo | 974,07 | 2,67 | 4,13 | 0,08 | 6728,08 | 6823,33 |
| Máximo | 1817,70 | 5,00 | 8,36 | 0,17 | 14751,31 | 14913,65 |
| CV(%) | 15,45 | 21,60 | 24,68 | 22,35 | 20,24 | 20,16 |
| Média Geométrica | 1357,40 | 3,61 | 5,47 | 0,13 | 9677,14 | 9787,24 |

Tabela 14: Medidas farmacocinéticas dos voluntários femininos para o medicamento referência.

| | C_{max} (ng/mL) | T_{max} (h) | $t_{(1/2)}$ (h) | $\beta(1/h)$ | $ASC_{(0-t)}$ (h*ng/mL) | $ASC_{(0-\infty)}$ (h*ng/mL) |
|-------------------------|----------------------|------------------|--------------------|--------------|----------------------------|---------------------------------|
| Média | 1341,82 | 3,69 | 6,38 | 0,12 | 9876,52 | 10004,48 |
| DP | 267,79 | 0,82 | 2,77 | 0,04 | 2639,74 | 2619,22 |
| Mínimo | 1046,29 | 2,33 | 3,11 | 0,05 | 5419,43 | 5830,07 |
| Máximo | 1844,41 | 5,00 | 14,00 | 0,22 | 14808,71 | 14949,10 |
| CV(%) | 19,96 | 22,12 | 43,43 | 35,66 | 26,73 | 26,18 |
| Média Geométrica | 1317,94 | 3,60 | 5,93 | 0,12 | 9548,31 | 9692,09 |

Tabela 15: Medidas farmacocinéticas dos voluntários femininos para o medicamento teste.

| | C_{max} (ng/mL) | T_{max} (h) | $t_{(1/2)}$ (h) | $\beta(1/h)$ | $ASC_{(0-t)}$ (h*ng/mL) | $ASC_{(0-\infty)}$ (h*ng/mL) |
|-------------------------|----------------------|------------------|--------------------|--------------|----------------------------|---------------------------------|
| Média | 1341,82 | 3,69 | 6,38 | 0,12 | 9876,52 | 10004,48 |
| DP | 267,79 | 0,82 | 2,77 | 0,04 | 2639,74 | 2619,22 |
| Mínimo | 1046,29 | 2,33 | 3,11 | 0,05 | 5419,43 | 5830,07 |
| Máximo | 1844,41 | 5,00 | 14,00 | 0,22 | 14808,71 | 14949,10 |
| CV(%) | 19,96 | 22,12 | 43,43 | 35,66 | 26,73 | 26,18 |
| Média Geométrica | 1317,94 | 3,60 | 5,93 | 0,12 | 9548,31 | 9692,09 |

Analisando-se a tabela 16 é possível verificar que os parâmetros de concentração máxima e mínima, nos voluntários, de ambas as formulações foram notavelmente semelhantes, confirmando mais uma vez um perfil de dissolução e absorção bastante semelhantes entre os medicamentos.

Tabela 16: Concentrações Máxima e Mínima dos 28 voluntários para o medicamento Referência (R) e Teste (T).

| VOLUNTÁRIO | REFERÊNCIA | | TESTE | |
|------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | C_{max} (ng/mL) | C_{min} (ng/mL) | C_{max} (ng/mL) | C_{min} (ng/mL) |
| 1 | 927,95 | 14,29 | 1192,51 | 13,27 |
| 2 | 1189,68 | 11,56 | 1281,72 | 6,08 |
| 3 | 1473,1 | 6,56 | 1363,67 | 7,34 |
| 4 | 1356,4 | 18,74 | 1533,97 | 6,42 |
| 5 | 1491,94 | 6,36 | 1337,86 | 6,52 |
| 6 | 1017,36 | 6,60 | 1088,36 | 11,06 |
| 7 | 956,24 | 22,44 | 934,80 | 15,87 |
| 8 | 881,12 | 13,79 | 894,40 | 5,06 |
| 9 | 1073,25 | 11,84 | 1181,27 | 15,81 |
| 10 | 1314,32 | 20,18 | 1233,91 | 19,88 |
| 11 | 1118,29 | 12,55 | 925,50 | 12,20 |
| 12 | 1370,68 | 20,14 | 1323,54 | 12,91 |
| 13 | 1570,44 | 5,89 | 1703,92 | 10,23 |
| 14 | 1173,31 | 10,17 | 1182,90 | 12,45 |
| 15 | 1445,70 | 20,00 | 1356,46 | 26,33 |
| 16 | 1046,29 | 10,48 | 1224,36 | 9,81 |
| 17 | 1121,21 | 5,77 | 1215,45 | 6,06 |
| 18 | 1146,77 | 14,93 | 1594,74 | 22,53 |
| 19 | 1376,04 | 16,34 | 1221,20 | 17,84 |
| 20 | 1372,75 | 14,66 | 1444,01 | 12,46 |
| 21 | 1719,93 | 16,39 | 1612,29 | 11,08 |
| 22 | 1679,75 | 9,55 | 1380,01 | 16,54 |
| 23 | 1432,12 | 5,14 | 1389,97 | 11,13 |
| 24 | 1844,41 | 26,61 | 1817,70 | 23,74 |
| 25 | 1395,63 | 10,42 | 1258,23 | 14,51 |
| 26 | 1072,21 | 13,45 | 1491,58 | 8,50 |
| 27 | 1061,98 | 10,70 | 974,07 | 7,90 |
| 28 | 1070,72 | 20,33 | 123,89 | 14,80 |

Na tabela 17 é possível realizar uma comparação dos dados obtidos por meio da análise estatística dos parâmetros farmacocinéticos (C_{max} , $ASC_{0-t \text{ final}}$, $ASC_{0-\infty}$, T_{max} e $t_{1/2}$) entre a formulação teste e referência, como resultado verifica-se que a formulação teste é bioequivalente a formulação referência, pois ao se analisar os parâmetros C_{max} , $ASC_{0-t \text{ final}}$ e $ASC_{0-\infty}$ percebe-se que a variação está dentro dos padrões limite (80 -125%), considerando um intervalo de confiança de 90% propostos pela ANVISA, em sua Resolução nº 135 de maio de 2003. Além disso é possível notar que ambas as formulações possuem médias geométricas para os mesmos parâmetros bem próximas numericamente, o que denota um perfil de dissolução bastante semelhante entre o teste e a referência.

Tabela 17: Análise estatística comparativa dos parâmetros farmacocinéticos entre as duas formulações (teste e referência).

| PARÂMETROS | MÉDIA GEOMÉTRICA (\pm DP) | | CV _{intra} % | LIMITES (80-125%) | PODER (%) |
|-----------------------------------|------------------------------|---------------------------|-----------------------|----------------------|--------------|
| | REFERÊNCIA | TESTE | | IC (90%) | |
| C_{max} (ng/mL) | 1251,63(\pm 251,82) | 1280,25(\pm 228,49) | 9,16 | 98,11 - 106,64 | 99,99 |
| ASC_{0-t}(ng*h/mL) | 8924,49(\pm 2182,91) | 9162,81(\pm 1875,81) | 9,22 | 98,45 - 107,07 | 99,99 |
| ASC_{0-∞}(ng*h/mL) | 9037,06(\pm 2177,04) | 9260,50 (\pm 1887,28) | 8,84 | 98,43 - 106,68 | 99,99 |
| T_{max} (h) | 3,65(\pm 0,73) | 3,58(\pm 0,67) | ---- | ----- | ----- |
| T_½ (h) | 5,54(\pm 2,47) | 5,56(\pm 1,68) | ---- | ----- | ----- |

Encontram-se descritas no quadro 9 as reações e eventos adversos detectados durante a realização do estudo, assim como as medidas adotadas para sua resolução, quando necessário. Como é possível verificar houve poucas situações onde o investigador médico plantonista julgou necessário medicar o voluntário, sendo essas situações restritas ao uso de antieméticos e analgésicos. Os eventos mais descritos foram distúrbios no trato gastrointestinal (náusea, vômito e diarreia), além da cefaleia. Apenas um voluntário (14) teve sua queixa relacionada certamente ao fármaco do estudo.

Quadro 9: Consolidado de reações e eventos adversos detectados durante o estudo.

| Voluntário | Queixa/Diagnóstico | Intensidade | Atribuição ao fármaco | Duração | Ação/ Medicação adotada |
|----------------------|--------------------|-------------|-----------------------|---------|------------------------------------|
| 09- VS160382 5 | Cefaleia | Leve | Não Relacionada | 08:30 h | Paracetamol V.O 01 cp de 750 mg |
| 14- LM030680 | Náusea e vômito | Leve | Relacionado | 40 min | Bromoprida V.O 01 cp de 10 mg |
| 17- LC150492 | Vômito | Leve | Possível | 20 min | Observação |
| 18- RS091073 | Diarreia | Leve | Possível | 01 h | Observação |
| | Cefaleia | Leve | Remota | 01:15h | Observação |
| 19- AB250579 | Diarreia | Leve | Possível | 20 min | Observação |
| | Dor abdominal | Moderada | Possível | 20 min | Observação |
| 20- SS070693 | Náusea e vômito | Leve | Não relacionado | 10 min | Observação |
| 21- VM180495 | Náusea e vômito | Leve | Possível | 40 min | Bromoprida V.O 01 cp de 10mg |
| 22- NO241188 | Cefaleia | Leve | Remota | 01:20h | Dipirona 500 mg/mL V.O 30 gotas |
| 24- AF211191 | Náusea | Leve | Possível | 01 h | Observação |
| | Dor abdominal | Moderada | Possível | 15 min | Observação |
| | Diarreia | Leve | Possível | 15 min | Observação |
| 26- BL151292 | Dor abdominal | Moderada | Possível | 20 min | Observação |
| | Diarreia | Leve | Possível | 20 min | Observação |
| 27- AC091291 | Náusea | Leve | Possível | 01h | Observação |
| 28- MS261088 | Cefaleia | Leve | Remota | 01h | Observação |

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Os dados desse estudo revelam que a formulação teste e a formulação referência apresentaram resultados equivalentes, dentro dos limites de variação previstos nas normativas reguladoras (80-125%) para os parâmetros ASC_{inf} (área sob a curva) e C_{max} (concentração sérica máxima do fármaco).

A ASC_{inf} é um parâmetro farmacocinético importante que descreve numericamente a biodisponibilidade do fármaco, ou seja, quantifica a fração absorvida que chegou a circulação sistêmica, estando disponível para exercer seu efeito farmacológico. Nesse trabalho encontraram-se médias de valores de 9270,78 e 9440,71 h*ng/mL para formulação referência e teste respectivamente.

ROBERT *et al.* (2003) verificaram a farmacocinética de comprimidos de Cloridrato de Metformina de 850 mg em seis voluntários não diabéticos, encontrou uma média de ASC de 8900 h*ng/mL, assemelhando-se aos dados obtidos no presente trabalho.

As médias descritas por HAWARI *et al.* (2007), num estudo farmacocinético de comprimidos de Cloridrato de Metformina 850mg administrado a 24 voluntários saudáveis do sexo masculino, foram de 11530 para a formulação teste e 11600 h*ng/mL para a referência.

HU *et al.* (2006) encontraram a média de 15620 h*ng/mL, após a administração de dois comprimidos, medicamento referência no país, de 500 mg de Cloridrato de Metformina a 12 voluntários do sexo masculino saudáveis. O fato de ter sido administrado uma dose de 1000 mg do fármaco certamente contribuiu para o resultado mais elevado desse estudo.

Em relação à C_{max} o presente estudo obteve como resultado as médias de 1274,99 e 1299,80 ng/mL para formulação referência e teste respectivamente, sendo atingidas nos tempos médios de 3,65 e 3,58h após a administração do medicamento. A meia-vida dos fármacos veiculados nas duas formulações testadas foram: 5,54h (referência) e 5,56h (teste)

No trabalho de ROBERT *et al.* (2003) foi encontrado o valor médio de 1,7 μ g/L para C_{max} , valor bem superior às duas formulações testadas nesse trabalho. Essa concentração sérica do fármaco foi atingida em média após 3h da

administração da formulação, atingindo o pico antes das formulações desse estudo. A meia vida da Metformina nessa formulação foi definida em 2,7h; sendo bem inferior as das duas formulações testadas. Em ambos os estudos as formulações foram administradas aos voluntários em jejum.

Resultado semelhante foi descrito por HAVARI *et al.* (2007). Nesse trabalho foram relatados valores médios para C_{max} de 1,73 e 1,86 $\mu\text{g/mL}$, sendo atingidas em 2,6 e 2 h para a formulação teste e referência respectivamente, também observa-se valores de C_{max} acima dos encontrados no presente estudo, assim como um início precoce em relação aos medicamentos testados; entretanto a meia vida de ambas as formulações demonstrou-se bastante inferior 3,1h.

Em contra ponto HU *et al.* (2006) determinaram valores médios para C_{max} de 2,385 $\mu\text{g/mL}$, evento atingido em média de 2,72 h, com o fármaco apresentado a meia vida de eliminação de 2,8 h.

Num estudo nacional PORTA *et al.* (2008) determinaram uma meia vida de 3,8 h, após a administração de Cloridrato de Metformina comprimidos de 850 mg a 24 voluntários saudáveis.

Em relação à meia vida de eliminação do fármaco nas formulações testadas, é interessante ressaltar que os resultados elevados obtidos, em comparação com outros estudos podem ser bastante benéficos. Ao considerar-se que a DM2 é uma doença crônica, por vezes de difícil controle, e que a metformina tem sua aplicação clínica clássica no seu tratamento, uma formulação que possibilite um maior tempo de permanência do fármaco no organismo pode ser de grande valia no controle glicêmico do paciente diabético.

A absorção de um fármaco é dependente de uma série complexa de eventos para que esse atinja a circulação sistêmica de onde se distribuirá ao seu sítio de ação, a citar: a fase farmacêutica, na qual ocorre a liberação do fármaco por desintegração da forma farmacêutica veiculante e dissolução do ativo; fase farmacocinética, ocorrendo a absorção por transporte passivo ou por ação de carreadores, distribuição no organismo, metabolismo pronunciadamente hepático, além de degradação no trato gastrointestinal, seja por ação química ou microbiológica; e finalmente a fase farmacodinâmica, na qual o fármaco no seu alvo molecular exerce plenamente sua ação moduladora da resposta fisiológica (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988; GOODMAN; GILMAN, 2012).

Em uma comparação entre os estudos citados percebem-se diferenças nos parâmetros de farmacocinética das formulações de Cloridrato de Metformina testadas, essas variações podem ser justificadas por diversos fatores, dentre os quais, pode-se citar:

Formulação do medicamento testado: o perfil farmacocinético do medicamento pode ser modificado de acordo com sua composição, variando conforme seus excipientes farmacêuticos (substância parte da formulação que não apresenta atividade terapêutica, tendo como função veicular o princípio ativo, conservação e proteção.) (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988; GOODMAN; GILMAN, 2012). Assim sendo, verifica-se que os ensaios citados foram realizados em países distintos, o que pode levar a uma variação da formulação do medicamento referência na nação, ou mesmo o fato de um medicamento referência em um local não ser o mesmo em outro; por conta de normativas regulatórias das agências de controle sanitário local.

Fatores genéticos: a variação gênica é um fator determinante para o metabolismo dos fármacos, podendo-se citar o exemplo clássico da metabolização da Isoniazida. O fármaco tuberculostático é metabolizado em Reação de Fase II via acetilação do grupamento amina de sua cadeia ramificada (por ação enzimática da N-acetiltransferase), de modo semelhante que a metformina, tornando-o menos ativo para posterior excreção renal (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988; GOODMAN; GILMAN, 2012). Entretanto, é de conhecimento clínico a existência de indivíduos definidos como “acetiladores lentos” (caucasianos e afroamericanos) que possuem deficiência nesse sistema enzimático, metabolizando, dessa forma, o fármaco de modo mais lento, o que leva a ocorrência de picos de concentração altos e conseqüentemente, a efeitos adversos como a neurotoxicidade de membros periféricos. Em contra partida os “acetiladores rápidos” (asiáticos) biotransformam o fármaco de maneira muito fugaz gerando uma inefetividade terapêutica e toxicidade hepática (BURCHARD, 2003; GOODMAN & GILMAN, 2012). Outra situação clínica que pode ser mencionada é a utilização de fármacos anestésicos, gerais ou locais, em pacientes afrodescendentes; nos quais se observam diferenças farmacocinéticas quando comparados com outros grupos étnicos; menor depuração do fármaco com aumento da potencia hipnótica e despertar mais lento com anestésicos gerais e menor tempo de latência e menores níveis de analgesia em anestésicos locais

(VALE; DELFINO, 2003). Como se observa os estudos citados foram realizados em diversos países, desse modo, pode-se, também, levar em consideração a possibilidade da variação genética ser responsável pelas diferenças farmacocinéticas encontradas. Verifica-se diferenças de valores bastante considerável entre o estudo realizado com asiáticos por HU *et al.* (2006) e conduzido com voluntários europeus por ROBERT *et al.* (2003); assim como, um valor menor, determinado em voluntários brasileiros, nesse estudo, que pode ser justificado por conta da miscigenação nacional decorrente da formação étnica histórica do país.

Outra observação pertinente, no presente estudo, relaciona-se as diferenças dos parâmetros farmacocinéticos encontradas entre os gêneros. Os voluntários pertencentes ao gênero feminino apresentaram uma média de C_{max} de 1341,82 e 1372,57 $\mu\text{g/mL}$, para a formulação referência e teste, respectivamente; já os voluntários masculinos tiveram médias de 1208,15 e 1144,67. Como esperado as voluntárias do sexo feminino obtiveram maiores picos de concentração do fármaco, representado pela média de C_{max} , em ambas as formulações; essas diferenças, provavelmente, se devem ao metabolismo menos intenso das mulheres, o que gera uma menor depuração do fármaco em relação ao homem (SOUZA; MARQUES; SCARAMELLO, 2013).

Os dados do parâmetro ASC_{inf} corroboram essa informação, apresentando mais uma vez médias farmacocinéticas superiores nas mulheres na formulação referência e testes (10004,5 e 9938,15 $\text{h}\cdot\text{ng/mL}$) que nos homens (8537,08 e 8828,17 $\text{h}\cdot\text{ng/mL}$). A excreção renal é também um fator muito importante a ser considerado na diferenças entre os gêneros, pois é de notório saber que as mulheres apresentam taxa de eliminação renal, cerca de, 90% do homem, o que pode ser correlacionado também com manifestação de efeitos adversos dose-dependentes (COSTA; BASTOS; CARVALHO, 2011). Essa diferença farmacocinética do fármaco entre os gêneros pode ser interessantemente explorada, pois uma das aplicações clínicas da Metformina é o tratamento da síndrome do ovário policístico, condição que é inerente ao sexo feminino e que apresenta a necessidade de um tratamento constante e prolongado (MOTTA; DOMINGUES; SOARES JÚNIOR, 2012).

Em relação aos eventos e efeitos adversos foram notificadas 17 ocorrências, sendo apenas 3 consideradas de intensidade moderada e o restante leves, 11 reações foram classificadas como tendo uma possível relação com a

Metformina, caracterizadas principalmente por reações no trato gastrointestinal. Doze voluntários apresentaram alguma queixa durante o estudo, e desses somente 2 eram do sexo masculino. Apenas 4 voluntários necessitaram ser medicados por conta das reações apresentadas, sendo prescritos pelo médico plantonista apenas agentes analgésicos (paracetamol e dipirona sódica) e fármacos procinéticos (bromoprida).

Como descrito na literatura os efeitos colaterais mais comuns da Metformina são no trato gastrointestinal, manifestados por náuseas, vômitos, distensão abdominal, cólicas e indigestão. Esses efeitos são apresentados por cerca de 10 a 25% dos pacientes, principalmente em início de tratamento. Os efeitos adversos ao fármaco podem ser diminuídos ao iniciar-se a terapia com doses baixas e incremento gradual, a cada semana, e tendem a desaparecer com a continuação do tratamento (GOODMAN & GILMAN, 2012).

Três voluntários apresentaram queixas de cefaleia que pode ser correlacionada à abstinência da cafeína e outras xantinas (CAMPO-ARIAS; HERAZO, 2008), que são substâncias proibidas durante período o estudo, pela possibilidade de alterarem a farmacocinética da formulação testada, atuando como indutores metabólicos de diversos fármacos (CRUZADO *et al.*, 2014).

As formulações contendo Metformina foram bem toleradas, mas durante o estudo houve uma maior incidência de eventos adversos nas voluntárias, 12 dos 14 que apresentaram alguma queixa, estando, muitos desses eventos relacionados, possivelmente, com o fármaco. Esses dados são condizentes com a literatura, pois é descrito que o metabolismo e eliminação dos fármacos nas mulheres ocorrem de modo mais lento que no homem, tanto por diferenças metabólicas (sistema microssomal hepático) como por fisiológicas inerente ao sexo (diferentes taxas de depuração renal). Desse modo, ocorre um maior pico de concentração do fármaco no sexo feminino, como demonstrado anteriormente, que pode levar a essa maior incidência de efeitos adversos nas mulheres, por um mecanismo dose-dependente (COSTA; BASTOS; CARVALHO, 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tornando ao objetivo principal desse estudo, que foi avaliar a bioequivalência entre uma formulação teste de cloridrato de metformina em comprimidos revestidos de 850 mg, *versus* uma formulação de referência do mercado farmacêutico nacional, em voluntários sadios de ambos os sexos, em jejum, algumas considerações foram realizadas.

Tendo em vista a análise estatística e levando em consideração um intervalo de confiança de 90% é verificado que a razão geométrica para o parâmetro farmacocinético C_{max} encontra-se dentro dos intervalos padrões recomendados pela ANVISA e FDA (80-125%); desse modo é possível concluir que a formulação teste é bioequivalente quando comparada a formulação referência em velocidade de absorção e pico de concentração.

Avaliando o parâmetro ASC_{inf} , ao considerar-se, novamente, o intervalo de confiança de 90%, verifica-se que o parâmetro está dentro da faixa de variação recomendada pelas agências reguladoras; assim conclui-se que a formulação teste é bioequivalente a formulação referência em relação a extensão de absorção.

Considerando o uso amplo da metformina, na forma de cloridrato, para o tratamento de DM2 (sendo o fármaco de escolha, principalmente em paciente com sobrepeso) e aplicações clínicas acessórias (síndrome do ovário policístico, hirsutismo e regulação do ciclo menstrual), verifica-se a importância de um ensaio clínico desse porte, pois esses dados trazem a possibilidade do registro de um novo medicamento genérico com um preço mais acessível e qualidade adequada.

Por se tratar de um fármaco padronizado na Relação de Medicamentos Essenciais do Ministério da Saúde e considerando as modalidades de aquisição de insumos na administração pública, inclusive medicamentos, previstas na Lei 8.666/93 (Lei das licitações), os dados apresentados nesse estudo são animadores, pois geram a perspectiva da aquisição de um produto farmacêutico acabado de qualidade e preço acessível ao Sistema Único de Saúde, podendo apresentar, desse modo, um impacto bastante positivo no sistema de saúde pública nacional.

É interessante ressaltar que ao se tratar de um laboratório oficial produtor, a Lei 8.666/93 prevê a possibilidade de dispensa de licitação, o que gera um processo administrativo com maior celeridade e pode favorecer um abastecimento contínuo das redes farmacêuticas da atenção básica brasileira.

CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

Pelo exposto conclui-se que a formulação teste é bioequivalente a formulação referência para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e ASC_{inf} . Assim, observa-se a importância dos ensaios clínicos de biodisponibilidade comparativa, com a função de testarem-se formulações teste com referência do mercado farmacêutico nacional.

Desse modo, será possível garantir uma intercambialidade entre as formulações, que poderá gerar competição no mercado e conseqüentemente preços mais competitivos e facilidade de acesso ao medicamento.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). "Diagnosis and classification of diabetes mellitus." *Diabetes Care* 37. Supplement 1 (2014): S81-S90.
- ALEXANDER GC; SEHGAL NL; MOLONEY RM; STAFFORD RS. National trends in treatment of type 2 diabetes mellitus, 1994-2007. *Arch Intern Med* 2008;168:2088–94.
- ARAÚJO LU, ALBUQUERQUE KT, KATO KC, SILVEIRA GS, MACIEL NR, SPÓSITO PA, et al. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. *Rev Panam Salud Publica*. 2010; 28(6): 480–92.
- ASHCROFT, FM, RORSMAN, P. Diabetes Mellitus and the beta cell: The Last Ten Years. *Cell*. 2012; 148:1160-1169.
- BAILEY, CJ .Metformin: an update. *Gen. Pharmacol*, v.24: p.1299-1309, 1993.
- BAILEY, CJ; DAY, C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care*, 1989. v.12, p.553-564.
- BAILEY,CJ; TURNER, RC. Metformin. *N. Engl. J. Med*, v. 29, p.334, p.574-579,1996.
- BRANCHTEIN, L; MATOS, MCG. *Farmacologia clínica: Fundamentos da Terapêutica Reacional*. 3.ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade e Bioequivalência*. Volume 1. Brasília, 2002. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC N°135, de 29 de Maio de 2003. Regulamento Técnico para medicamentos genéricos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 02 de junho de 2003.
- BRASIL. *Constituição da República Federativa do Brasil de 1988*. Brasília: Senado Federal, 1988
- BRASIL. *Farmacopeia Brasileira, volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária*. Brasília: Anvisa, 2010. 852 p.,
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Aquisição de medicamentos para assistência farmacêutica no SUS: orientações básicas / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos*. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos*. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Lei no 8.666, de 21 de junho de 1993. Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 22 jun. 1993.

BRASIL. Lei no 10.520, de 17 de julho de 2002. Institui, no âmbito da União, Estados, Distrito Federal e Municípios, nos termos do art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, modalidade de licitação denominada Pregão, para aquisição de bens e serviços comuns, e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 jul. 2002.

BURCHARD, EG; ZIV, E; COYLE, N et al. The importance of race and ethnic background in biomedical research and practice. *N Engl J Med* 2003;348:1170-1175.

BOLEN S; FELDMAN L; VASSY J et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386–399.

BRANCHTEIN, L; MATOS, MCG. Farmacologia clínica: Fundamentos da Terapêutica Reacional. 3.ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

BRUNTON, LL. GOODMAN & GILMAN. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012

BUENO, MB. Implantação, evolução, aspectos técnicos e perspectiva da regulação técnica de biodisponibilidade relativa e bioequivalência de medicamentos genéricos e similares no Brasil. 193f. {Dissertação de Mestrado}. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo. São Paulo, 2005

CAMPO-ARIAS A, HERAZO E. Cefalea como síntoma de abstinencia a la cafeína: un estudio poblacional. *Revista Med* 2008;16:176-183. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91012237004>. Data de consulta: 9 / october / 2014.

CARIAS, CM; VIEIRA, FS; GIORDANO, C.V & ZUCCHI, P. Medicamentos de dispensação excepcional: histórico e gastos do Ministério da Saúde do Brasil. *Rev Saúde Pública*, 2011 45(2), 233-40.

CARLING, D. The AMP-activated protein kinase cascade – a unifying system for energy control. *Trends. Biochem. Sci*, v.29, p.18-23, 2004.

COSMA, M; SWIGLO, BA; FLYNN, DN; KURTZ, DM; LABELLA, ML; MULLAN, RJ. Clinical review: insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and meta analyses of randomized controlled trials. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, v.93, suppl. 4, p.1135-1142, 2008.

COSTA, VM; BASTOS, ML; CARVALHO, F. Género masculino vs feminino: factor relevante para as respostas farmacológicas e efeitos adversos de fármacos? *Acta Farmacêutica Portuguesa*. 2011; 1,1: 55-64

CRUZADO, L; SÁNCHEZ-FERNÁNDEZ, M; CORTEZ-VERGARA, C & Rojas-Rojas, G. Manía inducida por bebidas energéticas con alto contenido de cafeína. *Actas Esp Psiquiatr*, 2014. 42(5), 259-66.

CURRIE, CJ; POOLE, CD; GALE, EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1766–1777.

DEFRONZO RA, From the Triumvirate to the Ominous octet: A New Paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58:773-795.

DEFRONZO, RA; DAVIDSON, JÁ; DEL PRATO, S. The role of the Kidneys in glucose homeostase: a new path towards normalizing glycemia. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012; 14:5-14.

DILIBERTI, CE. Why bioequivalence of highly variable drugs is an issue. Advisory Committee for Pharmaceutical Sciences Meeting Transcript; 14 de abril. 2004.

DOMINGUEZ, LJ; DAVIDOFF, AJ; SRINIVAS, PR; STANDLEY, PR; WALSH, MF; SOWERS, JR. Effects of metformin on tyrosine kinase activity, glucose transport, and intracellular calcium in rat vascular smooth muscle. *Endocrinology*, v. 137, p. 113-121, 1996.

DUNAIF, A. Drug insight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome- a reappraisal. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab*, v. 4, suppl. 5, p. 272-283,2008

FANGUEIRO, JF; MARQUES, IR; SEVERINO, P; SANTANA, MHA & SOUTO, EB. DESENVOLVIMENTO, PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE NANOCRISTAIS DE FÁRMACOS POUCO SOLÚVEIS. 2012 *Quim. Nova*, 35(9), 1848-1853.

FERREIRA, LT; SAVIOLLI, IH; VALENTI, VE & ABREU, LC. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. *Arq bras cienc saúde*, 2011.36(3), 182-8.

FILIZOLA, RG; JUNIOR, ELS; NASCIMENTO, AX. Metformina –caracterização bioquímica, mecanismo de ação, indicações e contra-indicações na síndrome diabética. *Cienc. Cult. Saúde*, 1995. v.14, p.14-19.

GALUSKA, D. Effect of metformin on insulin-stimulated glucose transport in isolated skeletal muscle obtained from patients with NIDDM. *Diabetologia*, 1994. v.37, p.826-836.

GIJS, WD. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, 2010. v.33, p.322-326.

HARDIE, DG. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of energy status, *Endocrinology*, v.144, p.5179-5183, 2003.

HAWARI, S; ALGAAI, E; YUSUF, A; ABDELGALEEL, A; HAMMAMI, M. Bioequivalence Study of Two Metformin Formulations. *Arzneimittelforschung* 2007; 57(4): 192-195

HOLLENBECK, CB; JOHSON, P; VARASTEY, BB; CHEN, Y; REAVEN, GM. Effects of metformin on glucose, insulin and lipid metabolism in patients with mild hypertriglyceridemia and non-insulin dependent diabetes by glucose tolerance test criteria. *Diab. Metabol.*, v.17, p.483-489, 1991.

HU, L.D; LIU, Y; TANG, X; ZHANG, Q. Preparation and in vitro/in vivo evaluation of sustained-release metformin hydrochloride pellets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 64 (2006) 185–192

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *IDF Diabetes Atlas, 6th ed.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.

JOHN B. BUSE, KENNETH S. POLONSKY, E CHARLES F. BURAN. *Williams Tratado de Endocrinologia* 2011; 30:1-3.

KATZUNG, BG. *Farmacologia Básica e Clínica*. 10^a ed. Rio de Janeiro: Artmed/McGraw-Hill, 2010.

KIEFFER TJ; HUSSAIN MA; HABNER JF. Glucagon and the glucagon-like peptide production and degradation. *The endocrine pancreas and regulation of metabolism*, 2001:197-265.

KIRPICHNIKOV, D; MCFARLANE, S; SOWERS, J.R. Metformin: an update. *Ann. Intern. Med.*, v.137, p.25-33, 2002.

KOUSOULOS, C; TSATSOU, G; DOTSIKAS, Y; APOSTOLOU, C & LOUKAS, YL. Validation of a fully automated high throughput liquid chromatographic/tandem mass spectrometric method for roxithromycin quantification in human plasma. Application to a bioequivalence study. *Biomedical chromatography*, 2008: 22(5), 494-501.

KOROLKOVAS, A; BURCKHALTER J.H. *Química Farmacêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.

LEGRO, RS; CASTRACANE, VD; KAUFFMAN, RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet. Gynecol. Surv.*, v.59, suppl.2, p.141-154, 2004.

LÓPEZ-JARAMILLO, P, *et al.* "Consenso latino-americano de hipertensão em pacientes com diabetes tipo 2 e síndrome metabólica." *Arq. bras. endocrinol. metab* 58.3 (2014): 205-225.

MARCONDES, JA; YAMASHITA, SA; MACIEL,GA, BARACAT,EC, HALPERN, A. Metformin in normal-weight hirsute women with polycystic ovary syndrome with normal insulin sensitivity. *Ginecol.Endocrinol*, v.23, suppl.5, p.273-278, 2007.

MARTIN, KA; CHANG, RJ; EHRMANN, DA; IBANEZ, L; LOBO, RA; ROSENFELD, RL. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* v.93, suppl.4, p.1105-1120, 2008.

MERISIO, A *et al.* A aquisição de medicamentos para o Sistema Único de Saúde em municípios de pequeno porte do Estado de Santa Catarina. 2012. *Rev. Bras. Farm*, 93(2), 173-178.

MILECH, A; OLIVEIRA, JEP. Diabetes mellitus clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar. São Paulo: Atheneu, 2004.

MOTTA, ELAI, DOMINGUES, TS & SOARES JÚNIOR, JM. O uso de sensibilizadores de insulina no tratamento de infertilidade em pacientes com síndrome dos ovários policísticos (SOP). *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2012. 34(3), 99-101.

NYE, HJ & HERRINGTON, WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease?. *Nephron Clinical Practice*, 2011. 118(4), c380-c383.

NOLTE, MS; KARAN, JHE. Farmacologia básica e clínica. 9.ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

OWEN, MR; DORAN, E; HALESTRAP, AP. Evidence that metformin exerts its antidiabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem. J*, v. 348, p.607-614, 2000.

PORTA, V; SCHRAMM, SG; KANO, KE; KOONO, EE; ARMANDO, YP; FUKUDA, K; SERRA, CHR. HPLC-UV determination of Metformin in human plasma for application in pharmacokinetics and bioequivalence studies *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 46 (2008) 143–147

SANTOMAURO JUN *et al.* Metformina e AMPK: um antigo fármaco e uma nova enzima no contexto da síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 52, n. 1, Feb. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000100017&lng=en&nrm=iso>. acesso em: 11 Feb. 2015. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000100017>.

SANTOS, E; FERREIRA, M. A Indústria Farmacêutica e a Introdução de Medicamentos Genéricos no Mercado Brasileiro. *Revista Nexos Econômicos, América do Norte*, 7, jan. 2014. Disponível em: <http://www.portalseer.ufba.br/index.php/revnexeco/article/view/9250/6708>. Acesso em: 20 Jun. 2014.

SCHEEN AJ. Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion? *Diabetes metab*. 2005; 31:5S27-5S34.

SCHIMMER, BP; PARKER, KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. 11.ed. New York: McGraw-Hill, 2006.

SHU, Y; SHEARDOWN, SA; BROWN, C; OWEN, RP; ZHANG, S; CASTRO, RA. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1(OCT1) on metformin action. *J. Clin. Invest*, v.117, p.1422-1431, 2007.

SIRTORI CR; PASIK C. Re-evaluation of a biguanide, metformin: mechanism of action and tolerability. *Pharmacol Res.* 1994; 30(3):187-228.

Sociedade Brasileira de Diabetes. 2012

SOUZA, FC; MARQUES, EB; SCARAMELLO; CBV. Variações interindividuais na farmacocinética clínica de cardiotônicos. *Rev Bras Cardiol.* 2013;26(3):213-20

RANG, HP, DALE, MM., RITTER, JM., FLOWER, RJ, HENDERSON, G. *Farmacologia.* 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

ROBERT, F; FENDRI, S; HARY, L; LACROIX, C; ANDRÉJAK, M; LALAU, JD. Kinetics of plasma and erythrocyte metformin after acute administration in healthy subjects. *Diabetes Metab* 2003,29,279-83

TAKANE, H; SHIKATA, E; OTSUBO, K; HIGUCHI, S .Polymorphism in human organic cation transporters and metformin action. *Pharmacogenomics*, v.9, p.415-422, 2008.

TING, RZ. Risk Factors of vitamin B12 deficiency in patients receiveing metformin. *Archives Internal Medicine*, v.166, n.18,p.1975-1979, 2006.

UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–856.

VAAG, A; HENRIKSEN, JE; MADSBAD, S; HOLM, N; BECK-NIELSEN, H. Insulin secretion, insulin action, and hepatic glucose production in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.*1995; 95:690- 74

VAN DER MEERSCH, A; DECHARTRES, A; RAVAUD, P. Quality of Reporting of Bioequivalence Trials Comparing Generic to Brand Name Drugs: A Methodological Systematic Review. *PLoS ONE*, 2011 6(8): e23611. doi:10.1371/journal.pone.0023611

VALE, NB & DELFINO, J. Anestesia na população negra. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 2003.53(3), 401-418

Yabe, D & Seino, Y. Two incretin hormones GLP-1 and GIP: comparison of their actions in insulin secretion and β cell preservation. *Progress in biophysics and molecular biology*, 2011.107(2), 248-256.

ZHOU, G; MYERS,R; LI,Y; CHEN, Y; SHEN, X; FENYK, M.J .Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J.Clin.Invest*, v.108, p.1167-1674, 2001.

ZHOU, M; XIA,L; WANG,J. Metformin transport by a newly cloned proton-stimulated organic cation transporter (plasma membrane monoamine transporter) expressed in human intestine. *Drug. Metab. Dispos*, v.35, p.1956-1962, 2007.

ANEXOS

ANEXO A - APROVAÇÃO DO CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência entre duas formulações de Metformina comprimidos revestidos de 850 mg, em voluntários sadios de ambos os sexos na condição de alimentado, sendo a formulação teste produzida pelo Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM), e a formulação de referência (Glifage®) produzida pela Merck S.A.

Pesquisador: Maria Elisabete Amaral de Moraes

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 19761913.2.0000.5054

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/ PROPESQ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 336.914

Data da Relatoria: 18/07/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo de biodisponibilidade com finalidade de renovação de registro do Cloridrato de Metformina produzido pelo Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM), junto à Anvisa. É um estudo aberto, randomizado, cruzado, com dois tratamentos, dois períodos, duas sequencias, nos quais os voluntários receberão, em cada período distinto, 01 comprimido revestido do medicamento teste (LFM-Metformina 850 mg) ou 01 comprimido revestido do medicamento de referência (Glifage®). Em cada internamento, os voluntários receberão a formulação teste ou referência após um dieta padrão específica. As formulações serão administradas em dose única, por via oral, seguida de coletas de sangue, por período de tempo igual ou superior a 3,5 vezes a meia-vida de eliminação do fármaco em estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Este estudo tem por objetivo avaliar biodisponibilidade relativa/bioequivalência entre duas formulações de Metformina comprimidos revestidos de 850 mg, em voluntários sadios de ambos os sexos na condição de alimentado, sendo a formulação teste produzida pelo Laboratório

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

Fax: (85)3223-2903

E-mail: comepe@ufc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



Continuação do Parecer: 336.914

Farmacêutico da Marinha (LFM), e a formulação de referência (Glifage®) produzida pela Merck S.A.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A administração oral do Metformina de maneira continuada pode causar reações leves como: Mal-estar, vômito, diarreia, dor na barriga, perda de apetite, alterações no paladar, vermelhidão, coceira, Queda dos níveis de vitamina B12 no sangue. Alterações nos exames da função do fígado ou inflamação do fígado. Entretanto o aparecimento de efeitos indesejáveis após administração de dose única de Metformina tem menor probabilidade de aparecer. Além dos efeitos citados, a administração de qualquer medicamento pode causar reações imprevisíveis.

A retirada de sangue é um procedimento seguro e pode causar um leve desconforto, além de uma mancha roxa pequena no local da picada que frequentemente resolve sem maiores problemas.

A participação neste estudo, não tem objetivo de submetê-lo a um tratamento terapêutico. Conseqüentemente, não se espera que a participação no estudo resulte em benefício em função do tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O número planejado é de 28 voluntários, que serão internados na Unidade de Farmacologia Clínica do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina, UFC. Esta unidade é credenciada junto à Anvisa para realização de ensaios clínicos, e dispõe de uma estrutura assistencial própria, que consiste de: unidade para ensaios clínicos com 24 leitos; enfermaria com: carrinho de emergência com medicamentos necessários e padronizados pelo serviço de Farmácia; monitor cardíaco; oxímetro de pulso; desfibrilador; respirador; aspirador de secreções; Posto de enfermagem com: materiais de consumo médico-hospitalar; material para pequena cirurgia; balança antropométrica; tensiômetros; estetoscópios; cronômetros; termômetros; Estrutura laboratorial com equipamentos para processamento e armazenamento de amostras biológicas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos necessários foram apresentados.

Recomendações:

Não temos recomendações específicas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram detectadas pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127
 Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-270
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3366-8344 Fax: (85)3223-2903 E-mail: comepe@ufc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



Continuação do Parecer: 336.914

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

FORTALEZA, 19 de Julho de 2013

Assinador por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador)

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-270
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8344 **Fax:** (85)3223-2903 **E-mail:** comepe@ufc.br