

## MEDIDAS FARMACOCINÉTICAS EM ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA.

Rubens Gustavo Scanferla, Mário Hissamitsu Tarumoto, Olga Lyda Anglas Rosales Tarumoto – Probabilidade e Estatística – Estatística - Departamento de Matemática, Estatística e Computação – Faculdade de Ciências e Tecnologia – Campus de Presidente Prudente.

O crescimento do uso de medicamentos genéricos no mercado brasileiro deu um grande impulso no estudo da bioequivalência, cujo objetivo é avaliar se as formulações genéricas possuem o mesmo princípio ativo da formulação original, ou seja, que a nova droga tenha a mesma composição e eficácia dos medicamentos já existentes no mercado.

O estudo da bioequivalência consiste em avaliar a concentração do fármaco, ou droga presente em líquidos biológicos coletados ao longo do tempo. Duas drogas diferentes ou duas formulações de uma determinada droga são consideradas bioequivalentes se apresentarem similar biodisponibilidade segundo limites clinicamente especificados.

A biodisponibilidade representa a taxa e extensão de um princípio ativo na circulação, sendo o seu estudo obtido a partir das curvas de concentrações ao longo do tempo. A principal medida estudada neste contexto é a área sob a curva (ASC), mas há também a concentração máxima observada ( $C_{max}$ ), e o tempo no qual essa concentração foi alcançada ( $T_{max}$ ).

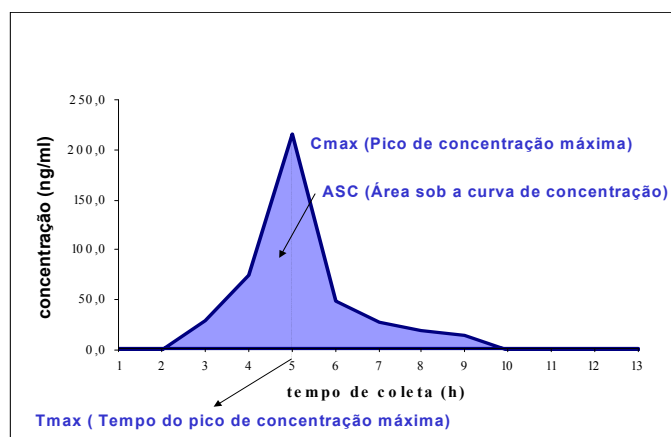


Figura 1: Curva de concentração plasmática de uma droga

Este trabalho teve como objetivo determinar a área sob a curva em dados provenientes de estudos de bioequivalência, com sua respectiva concentração máxima observada e o tempo que ela atingiu o máximo dessa concentração. O onde maior interesse está na determinação da área sob a curva, possibilitando a comparação entre medicamentos. Foram estudadas duas possibilidades para a determinação das mesmas. A primeira delas é através da utilização dos métodos de quadratura, tais como o método do trapézio. A segunda possibilidade é a aproximação dos pontos observados através de um polinômio obtido pelo método de Gregory Newton, e a área sob a curva pode ser obtida através do cálculo da integral infinitesimal. Este último método para a construção do polinômio é baseado em diferenças finitas.

Através do método da quadratura, podemos obter uma integração aproximada da área sob a curva. Quando a curva tem uma representação analítica  $y = f(X)$ , a área sob a curva é dada por:

$$A = \int_a^b f(x)dx,$$

assumindo que  $f(x)$  é contínua sobre o intervalo. Se um método de integração não pode ser aplicado, pelo fato de não conhecermos a solução analítica da integral ou ainda os dados são

obtidos somente como observações pontuais, como o apresentado na figura 1, um método aproximado é indicado.

Se conhecermos somente determinados valores de  $f(x)$  para dados valores de  $x$ , o problema é resolvido representando o integrando pela fórmula de interpolação e então integrar a fórmula entre os limites desejados (Fórmula da Quadratura).

Como os intervalos de tempo entre cada coleta das informações são igualmente espaçados, por suposição, ao subdividirmos o intervalo  $[a, b]$  em  $m$  subintervalos iguais, pode-se aplicar a equação:

$$A_i = \frac{h}{2} \times (U_i + U_{i+1}),$$

onde  $h$  é o intervalo entre os tempos observados. Desta forma, a área aproximada pode ser obtida somando-se cada uma das subdivisões desse intervalo. Assim, pela regra do trapézio, a área sob a curva é dada pela seguinte expressão:

$$A \approx \frac{h}{2} [U_0 + 2(U_1 + U_2 + \dots + U_{n-1}) + U_n]$$

de forma que  $h$  é o comprimento de cada intervalo e  $U_i$  é o valor observado em cada ponto  $i, i=0, 1, \dots, n$ .

Por outro, a partir dos pontos observados, pode-se ajustar um polinômio aos dados através da utilização do teorema de Gregory-Newton, que tem uma forma semelhante ao da expansão de uma função na série de Taylor, no entanto, ao invés de utilizar derivadas, são utilizadas diferenças finitas entre os pontos. A fórmula para esta aproximação é dada por:

$$U_x = U_0 + x^{(1)}\Delta U_0 + \frac{x^{(2)}}{2!}\Delta^2 U_0 + \dots + \frac{x^{(n)}}{n!}\Delta^n U_0$$

onde:

$x^{(k)} = x(x-1)(x-2)\dots(x-k)$  é conhecido como polinômio fatorial e,

$\Delta^k U_0$  é a diferença finita de ordem  $k$  para a observação no ponto 0.

Para ilustração e comparação das aproximações, foram utilizados dados de concentração plasmáticas ao longo do tempo de um medicamento referência. Os dados apresentados são hipotéticos, pois não temos autorização para utilizar os dados reais, no entanto a curva apresentada está próxima do verdadeiro. As informações são condensadas na tabela 1. A representação gráfica dos pontos médios observados é apresentada na figura 2.

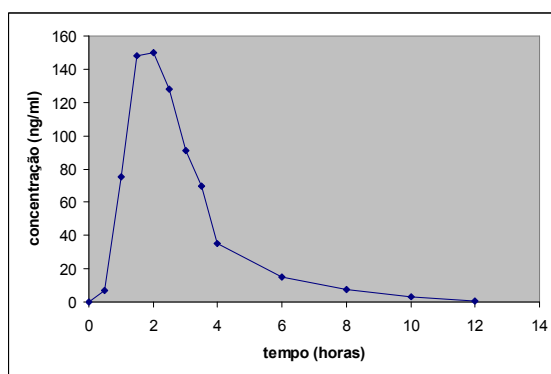


Figura 2: Curva de concentração plasmática média de um medicamento baseada em 24 voluntários

Tabela 4.1: Estatísticas das concentrações plasmáticas (ng/ml) ao longo do tempo (horas) do medicamento de referência (R) em 24 voluntários

Tempo	Média	Mediana	Desvio-Padrão	Erro-Padrão	CV(%)	Mínimo	Máximo
0	0,00	0,00	0,00	0,00	-	0,00	0,00
0,5	6,99	0,00	10,85	2,22	155,33	0,00	32,50
1,0	75,45	43,25	95,16	19,42	126,12	0,00	357,10
1,5	148,15	115,20	116,04	24,20	78,32	0,00	515,50
2	149,86	146,30	75,61	15,43	50,45	23,50	317,20
2,5	128,12	117,95	75,42	15,39	58,86	25,10	297,40
3	91,08	65,90	56,46	11,52	61,99	14,20	217,90
3,5	69,93	56,90	47,28	9,65	67,60	11,50	177,90
4	35,24	29,30	24,62	5,03	69,88	0,00	81,30
6	15,04	13,70	13,26	2,71	88,14	0,00	37,20
8	7,34	0,00	8,79	1,79	119,70	0,00	22,80
10	2,87	0,00	5,86	1,20	204,56	0,00	17,50
12	0,69	0,00	3,37	0,69	489,90	0,00	16,50

Para estes dados, a área sob a curva calculada pelo método do trapézio foi de 430,27. Para o cálculo obtido pela aproximação de um polinômio apresentou um resultado muito próximo.

Desta forma, neste trabalho, a conclusão é a de que na situação em que os pontos observados são discretos, a regra do trapézio é uma boa alternativa para a determinação da integral (determinação da área sob a curva). No entanto, com a utilização do teorema de Gregory-Newton, é possível construir um polinômio e deste chegar ao cálculo da integral, chegando-se a uma boa aproximação da área sob a curva.

Referências:

RICHARDSON, C.H. *An Introduction do the calculus of finite differences*. New Jersey, D.Van Nostrand.Company, 1960.

CAMPOS FILHO, F.F. *Algoritmos Numéricos*. Rio de Janeiro, LTC, 2001.

CHOW, S.C.; LIU, J. *Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies*. USA, Marcel Dekker, 2000.