



**11ª Jornada Científica e  
Tecnológica do IFSULDEMINAS**  
& **8º Simpósio de  
Pós-Graduação**

**AValiação da Bioequivalência de Gliclazida 30 mg com  
Administração em Condições de Jejum e Pós-Prandial**

**Quevellin A. dos S. FRANCISCO<sup>1</sup>; Alessandra F. dos SANTOS<sup>2</sup>; Carlos Eduardo M. CORREA<sup>3</sup>;  
Edvaldo C. COELHO <sup>4</sup>**

**RESUMO**

O objetivo deste estudo foi avaliar comparativamente a biodisponibilidade entre dois produtos contendo 30 mg de gliclazida em comprimidos de liberação modificada a fim de determinar se são bioequivalentes. Os participantes dos estudos eram sadios e as formulações administradas em dose única, sob o estado jejum e pós-prandial. Os estudos foram conduzidos de acordo com protocolos individuais, sendo ambos do tipo aberto, com dois períodos, utilizando um delineamento do tipo crossover 2x2, envolvendo 48 participantes, com intervalo de 14 dias entre os períodos (washout). Na administração em jejum, a razão entre as médias geométricas da formulação teste e referência (T/R) de C<sub>máx</sub> foi 88,63%, com intervalo de confiança 90% (IC 90%) de 84,22% a 93,28%. Para ASC<sub>0-t</sub>, a razão T/R foi 98,78%, com IC 90% de 95,82% a 101,82%. Na administração pós-prandial, a razão T/R de C<sub>máx</sub> foi 95,31%, com IC 90% de 91,72% a 99,05%. Para ASC<sub>0-t</sub>, a razão T/R foi 98,91%, com IC 90% de 94,23% a 103,83%. As formulações teste e referência foram consideradas estaticamente bioequivalentes em ambas as condições de administração, jejum e pós-prandial.

**Palavras-chave:**

Gliclazida; Bioequivalência; Diabetes Mellitus; Medicamentos Genéricos; Farmacocinética

**1. INTRODUÇÃO**

A gliclazida é um pó branco, cristalino, inodoro preparado por síntese química pertencente à classe das sulfoniluréias (SAGREIRA, 1989). Atua na redução dos níveis de glicose no sangue estimulando a secreção de insulina das células β das ilhotas de Langerhans, que são pequenos grupos de tecidos endócrinos produtores de hormônios que regulam o metabolismo da glicose entre outras substâncias (GUYTON; HALL, 2011). As sulfoniluréias têm ação hipoglicemiante que dura o dia inteiro, promovendo uma queda da HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glicosilada) de 1 a 2%. A insulina é, portanto, um hormônio anabólico e o principal regulador do metabolismo da glicose. Defeitos na ação da insulina, na sua secreção ou em ambas, resultam na hiperglicemia, que é parte de um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que compõe o Diabetes Mellitus (DM) (LYRA et al., 2016).

Atualmente o DM classifica-se como uma epidemia em curso. Estima-se que mundialmente 415 milhões de pessoas convivam com DM e que este número alcance 642 milhões em 2040, ou seja,

- 
- 1 Enfermeira, Instituto Claudia Marques de Pesquisa e Desenvolvimento Ltda; Universidade Federal de Alfenas. E-mail: quevellinsantos@gmail.com
  - 2 Pesquisadora Principal, Instituto Claudia Marques de Pesquisa e Desenvolvimento Ltda; Universidade Federal de Alfenas. E-mail: alessandra.santos@icmpd.com.br
  - 3 Coordenador Etapa Analítica, Instituto Claudia Marques de Pesquisa e Desenvolvimento Ltda. E-mail: carlos.correa@icmpd.com.br
  - 4 Estatístico, Instituto Claudia Marques de Pesquisa e Desenvolvimento Ltda. E-mail: edvaldo.coelho@icmpd.com.br

a cada 10 adultos um apresentará diabetes. O Brasil tem o maior número de pessoas com diabetes dos países da América do Sul (14,3 milhões). Em 2015, 24,8 milhões de pessoas, ou 7,9% da população adulta, tinham tolerância à glicose o que gera estimativas de aumento em mais de 60% para 2040, além das 7.300 crianças que desenvolveram DM tipo 1 em 2015. Na região da América do Sul 45.100 crianças menores de 15 anos convivem com DM, destas cerca de 30.900 vivem no Brasil, o que torna o país com o terceiro maior número de crianças com DM tipo 1 no mundo, depois dos EUA e da Índia (IDF, 2015).

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes indicam a gliclazida como droga preferida no tratamento do DM nos idosos, por provocar menos efeitos adversos e ser bem tolerada pela maioria dos pacientes. Ademais apresenta melhor tolerabilidade, menor risco de hipoglicemia e reduzida interação com os canais de cálcio na circulação coronariana (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

Para que um medicamento possa ser registrado como genérico ou para obter seu registro como similar é necessária a execução de uma série de testes regulamentados por legislações e resoluções do Ministério da Saúde, que somente podem ser realizados por centros de pesquisa devidamente habilitados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde.

Diante disso o objetivo deste estudo foi avaliar comparativamente a biodisponibilidade de dois produtos contendo gliclazida, para determinar se são bioequivalentes. Espera-se com este registro contribuir com a Política Nacional de Medicamentos, sendo que umas das prioridades desta política é a “consolidação do uso destes medicamentos” (BRASIL, 2001).

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

Trata-se de estudos com delineamento cruzado (crossover), abertos, para dois tratamentos (teste e referência), com dois períodos de internação e, conseqüentemente, duas sequências (RT e TR) de medicamentos. O intervalo de tempo, para garantir que o efeito residual da formulação administrada no Período 1 tenha sido eliminado até o Período 2 (washout) foi de 14 dias.

De acordo com os protocolos dos estudos, todos os participantes eram saudáveis e o bem-estar foi avaliado através de exame clínico, eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações e exames laboratoriais. Os participantes do estudo em jejum foram internados na noite anterior a administração do medicamento e receberam um jantar e uma ceia padronizada na noite da internação, após permaneceram em jejum por, no mínimo oito horas até a administração do medicamento. Duas horas após a administração, a ingestão de líquidos foi *ad libitum*. O estudo pós-prandial seguiu a mesma sequência de atividades do estudo em jejum, exceto que 30 minutos antes da administração do medicamento os participantes receberam um desjejum padronizado hipercalórico e hiperlipídico.

O período de coleta das amostras biológicas contemplou, aproximadamente, cinco vezes a

meia-vida da gliclazida ( $T_{1/2} = 18$  horas), conforme preconiza a legislação vigente (ANVISA, 2006). Tanto no estudo em jejum quanto no alimentado, foram previstos 22 tempos de coleta. Após a coleta de sangue, as amostras foram centrifugadas a 3500 rpm por 10 minutos a 4°C. Em seguida o plasma foi separado por pipetagem e transferido para tubos criogênicos e armazenados a -20°C até sua análise.

Os estudos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob o parecer número 547.199 (jejum) e 534.975 (pós-prandial).

#### **4. RESULTADOS E DISCUSSÕES**

Foram selecionados 48 participantes saudáveis de ambos os sexos nos dois estudos, sendo que o estudo em jejum foi concluído com 45 participantes (23 do sexo feminino e 22 do sexo masculino). O estudo pós-prandial foi concluído com 47 participantes (23 do sexo feminino e 24 do sexo masculino). Na administração em jejum, a razão entre a média geométrica da formulação teste e referência (T/R) de  $C_{máx}$  foi 88,63%, com intervalo de confiança 90% (IC 90%) de 84,22% a 93,28%. Para ASC<sub>0-t</sub>, a razão T/R foi 98,78, com IC 90% de 95,82% a 101,82%. Na administração pós-prandial, a razão T/R de  $C_{máx}$  foi 95,31%, com IC 90% de 91,72% a 99,05%. Para ASC<sub>0-t</sub>, a razão T/R foi 98,91%, com IC 90% de 94,23% a 103,83%.

Os medicamentos similares e genéricos contribuem de maneira significativa com o acesso a tratamentos com custos reduzidos. Neste contexto, faz-se necessária a busca por alternativas que reduzam o montante dos valores do tratamento, seja para o próprio paciente, para as operadoras de saúde ou para o Governo, por meio do tratamento adequado e evitando complicações do estado de saúde.

#### **5. CONCLUSÕES**

As formulações teste e referência foram consideradas estatisticamente bioequivalentes em ambas as condições de administração, jejum e pós-prandial, de acordo com os critérios exigidos pela Anvisa.

#### **AGRADECIMENTOS**

Os autores agradecem aos colaboradores do Instituto Claudia Marques de Pesquisa e Desenvolvimento Ltda. pelo auxílio na condução deste estudo.

#### **REFERÊNCIAS**

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política nacional de medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

Guyton A, Hall J. Fisiologia médica. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.

IDF. International Diabetes Federation Diabetes Atlas 2015. Disponível em: <http://www.diabetesatlas.org/>.

Lyra R, Oliveira M, Lins D, Cavalcanti N, Gross J L, Maia FFR, et al. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: 2016.

Sagreira L. Sulfonilureias. Acta Med Port. 1989;1:9–13.

Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento de Pacientes Idosos. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015. 2016.