

NON-BIOLOGICAL COMPLEX DRUGS (NBCDS)



**PROF. DOUTOR
ROGÉRIO GASPAR**

PROFESSOR CATEDRÁTICO
DA FACULDADE DE FARMÁCIA
DA UNIVERSIDADE DE LISBOA.
PRESIDENTE DA SOCIEDADE
PORTUGUESA DE CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS (SPCF)
E MEMBRO DO COMITÉ
EXECUTIVO
DA FEDERAÇÃO EUROPEIA
DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
(EUFPS) RESPONSÁVEL
POR SCIENCE POLICY

As NBCD incluem várias categorias de produto. Incluem medicamentos que são macromoléculas complexas, como os glatiramóides. No fundo, são produtos com várias macromoléculas, uma mistura muito complexa que não pode ser definida por uma única entidade. Por outro lado, podem ser estruturas mais ou menos nano-particuladas, como é o caso das nanopartículas de ferro, dos lipossomas ou de uma outra subcategoria a que chamamos micelas poliméricas. Todos estes produtos são NBCDs, mas cada um deles, cada uma destas subcategorias, tem também as suas particularidades próprias. Isto significa que agrupámos num mesmo “chapéu”, um *cluster* de tecnologias e de produtos que são eles também diferentes entre si. Existem dificuldades no que respeita à avaliação das segundas gerações porque a primeira geração é muito simples, ou seja, todos os medicamentos inovadores (qualquer que seja a sua categoria e/ou tecnologia) antes de irem para o mercado precisam de ter avaliação da qualidade, da segurança e da eficácia, de acordo com normativos aprovados e aceites universalmente e implementados pelas

agências reguladoras competentes em cada caso (critérios ICH na base dessa harmonização global). O que se passa é que no caso dos genéricos (uma parte dos chamados *follow-*

-on products ou “segundas gerações”), o que se faz é uma avaliação da qualidade e depois um estudo de bioequivalência (avaliando apenas as concentrações sistémicas do fármaco). Porquê? Porque se parte do princípio, segundo um paradigma fundamental da farmacologia, que se eu tiver a mesma concentração da substância ativa nos locais que são ativadores da eficácia e/ou responsáveis pela toxicidade induzida, eu vou ter exatamente a mesma eficácia e/ou a mesma segurança clínica. E é por isso que nos genéricos o que se faz é um estudo de biodisponibilidade/ bioequivalência para determinar no fundo concentrações séricas e plasmáticas do fármaco relevante. Nos biossimilares já não podemos fazer isso porque a estrutura terciária e quaternária das proteínas leva a que se possa ter a mesma quantidade de proteína, a mesma sequência de aminoácidos, mas esta pode não ter a mesma conformação e conseqüentemente o mesmo perfil de segurança e de eficácia. Nas NBCD o processo é semelhante a este último – embora sejam quase todos de síntese química – porque a estrutura

AS NBCD INCLUEM VÁRIAS CATEGORIAS DE PRODUTO. INCLUEM MEDICAMENTOS QUE SÃO MACROMOLÉCULAS COMPLEXAS, COMO OS GLATIRAMÓIDES. NO FUNDO, SÃO PRODUTOS COM VÁRIAS MACROMOLÉCULAS, UMA MISTURA MUITO COMPLEXA QUE NÃO PODE SER DEFINIDA POR UMA ÚNICA ENTIDADE

tridimensional/
/propriedades de superfície
destes complexos
determina que pequenas
modificações na superfície
impliquem diferente
eficácia e segurança.

Portanto, no fundo, são
critérios semelhantes, mas
vistos de forma diferente
em cada uma das três
categorias em virtude da
existência de contextos
científicos e clínicos
diversos.

Quanto à avaliação para
entrada no mercado
no caso dos genéricos,
temos um sistema
muito padronizado há
várias décadas. Há uma
avaliação da qualidade
que é nova para cada novo
medicamento genérico. E
a avaliação da segurança
e da eficácia é inferida
por um estudo clínico,
que é um ensaio de
biodisponibilidade/
/bioequivalência, e que
mede concentrações séricas
e plasmáticas da substância
ativa.

Mas no caso dos
biossimilares considera-se
um conjunto de parâmetros
que são comuns a todos os
fármacos incluídos neste
grupo, mas depois existem
guidelines específicas,
por exemplo, para uma
insulina, ou para um
anticorpo monoclonal,
ou para qualquer outra
proteína recombinante.
Portanto, cada uma destas
grandes famílias tem
critérios de avaliação da
segurança e da eficácia
que pode determinar
ou não a realização de
estudos clínicos para estes
segundos produtos que
entram no mercado.

Relativamente aos NBCD,
é exatamente a mesma

coisa que acontece nos
biossimilares, ou seja, a
definição dos critérios
de qualidade, segurança
e eficácia tem a ver com
as subcategorias destes
diferentes produtos.

Nalguns casos será
necessário ter um estudo
clínico para determinação
da eficácia e da segurança,
mas não passa pela
determinação apenas da
concentração da substância
ativa, na medida em que
a substância ativa aqui
é o próprio complexo
e não uma substância
ativa independente da
forma farmacêutica, como
acontece no caso dos
genéricos.

Tomando como exemplo
as nanopartículas de
ferro: são sistemas
coloidais, complexos
macromoleculares, e para
terem estabilidade têm
que ser revestidos com
diversas macromoléculas.

Se as nanopartículas
de ferro fossem apenas
constituídas por ferro,
elas precipitavam,
aglomerando-se e nunca
poderíamos administrar
por via endovenosa a
um doente, basicamente,
porque podíamos provocar
a sua morte. Portanto,
é necessário manter
essas partículas à escala
nano em suspensão. E
elas para se manterem
estáveis em suspensão,
precisam de uma outra
molécula à sua superfície,
geralmente hidratos de
carbono, mantendo-se
essa estabilidade após
administração iv e já
em circulação. Assim as
diferenças formulações no
mercado são diferentes
quer quanto ao processo
de fabrico, composição

AS NANOPARTÍCULAS DE FERRO SÃO O PRODUTO MAIS ANTIGO DA CATEGORIA DAS NBCD, TENDO SURGIDO PELA PRIMEIRA VEZ NA CLÍNICA EM 1965 E TENDO SIDO AVALIADAS SEGUINDO OS CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE, SEGURANÇA E EFICÁCIA

em hidratos de carbono
e consequências que daí
advêm para a segurança e
eficácia.

Só que, quer a tecnologia
para a produção da
nanopartícula com o
revestimento de hidrato de
carbono, quer a natureza
do próprio hidrato de
carbono, são diferentes
de produto para produto
e a forma como se associa
ao ferro também difere de
produtor para produtor.
E essas diferenças são
significativas para os
critérios de avaliação da
segurança e da eficácia,
quer a nível pré-clínico,
quer a nível clínico. E esses
critérios são obviamente
diferentes daqueles que
devíamos seguir para
uma segunda geração de
lipossomas ou para micelas
poliméricas.

As nanopartículas de
ferro são o produto mais
antigo da categoria das
NBCD, tendo surgido pela
primeira vez na clínica em
1965 e tendo sido avaliadas
seguindo os critérios de
avaliação de qualidade,
segurança e eficácia. O que
acontece é que hoje somos
confrontados não só com
a verificação da natureza
diferente desses produtos
dentro de uma mesma
categoria, como dispomos
de tecnologia para o
fazer, até um determinado
nível. E é exatamente
por isso que nos últimos
anos, desde 2008/2009,
que a Agência Europeia
do Medicamento (EMA)
começou a aprovar normas
de orientação específicas
para as nanopartículas de
ferro, para os lipossomas
e para as micelas
poliméricas (exceto para os
glatiramóides).