

Genéricos: reflexos no desenvolvimento de novos medicamentos

JOSÉ CARLOS SARAIVA GONÇALVES,

Professor doutor, Titular do Departamento de Medicamentos da Faculdade de Farmácia da UFRJ
Cx Postal 68036 CEP 21944 Rio de Janeiro - diretor@pharma.ufrj.br

O tema *genéricos* tem sido abordado sob vários aspectos, sobretudo os sociais e econômicos. Neste trabalho, buscamos relacionar os genéricos com o desenvolvimento da tecnologia farmacêutica, considerando fatos ocorridos nos Estados Unidos da América, por ocasião do aparecimento dos genéricos naquele mercado, e o desenvolvimento científico e tecnológico da indústria farmacêutica. Esta análise, de caráter especulativo, pode ser útil aos que planejam políticas de desenvolvimento e inovação na área dos medicamentos.

As exigências da nova lei de vigilância sanitária, ao estabelecer a definição de genéricos, requer uma mudança no comportamento da indústria farmacêutica instalada, no País, que deverá, ao registrar um genérico, demonstrar a bioequivalência da formulação em relação a uma outra tomada como referência ou padrão¹. O princípio da bioequivalência considera os parâmetros farmacocinéticos, área sob a curva das concentrações plasmáticas (ASC) e concentração máxima alcançada (C_{max}) como parâmetros associados com a eficácia terapêutica, o que é imprescindível na Farmácia contemporânea.

A evolução da Biofarmácia e da Farmacocinética promoveu mudanças na forma de se pensar sobre a eficácia e segurança de medicamentos. A *Food and Drug Administration* (FDA) traduz este pensamento nas suas normas, quando considera um novo medicamento, como sendo uma formulação que não precisa ter necessariamente uma estrutura química inédita. Um fármaco bem conhecido formulado de maneira diferente ou contendo excipientes, revestimentos etc., diferentes de uma formulação previamente aprovada pelo FDA, é um novo medicamento e, por consequência, deverá demonstrar sua segurança e sua eficácia, antes de ser comercializado². Este procedimento deve ser igualmente observado por ocasião do registro de um genérico.

No mercado norte-americano, os genéricos surgiram, na década de 80, por ocasião em que um grande número de patentes de produtos farmacêuticos caíram em "domínio público". Nessa

mesma década, a FDA intensificou a normatização dos estudos envolvidos no desenvolvimento de novos medicamentos.

No caso de desenvolvimento de novos fármacos, tão logo o produto é isolado ou sintetizado, caracterizado estruturalmente, ele é submetido a testes farmacológicos e toxicológicos, de acordo com a suas potencialidades terapêuticas. Estudos de pré-formulação são iniciados, buscando definir as propriedades físico-químicas do produto e da formulação. O produto é submetido avaliação numa sequência progressiva pré-clínica (tecidos, órgãos, animais) e clínica (humanos)³.

A pesquisa de novos fármacos caracterizou-se por um período de grandes investimentos na pesquisa de novas moléculas, através da investigação das relações entre estrutura química e atividade (QSAR). Entretanto, o decréscimo no lançamento de novos fármacos foi inevitável, ao longo dos anos (Fig. 1). Este decréscimo pode ser atribuído a diversos fatores, entre eles às exigências da FDA quanto a caracterização da segurança e eficácia do produto, que se refletiram no aumento de prazos e custos das várias fases do desenvolvimento de um novo fármaco.

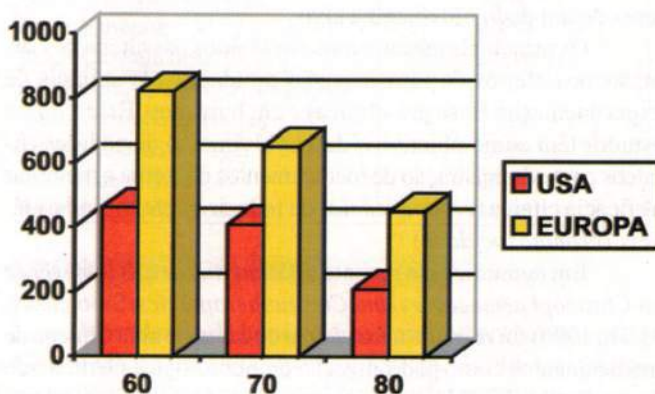


Fig. 1 - Lançamento de novos fármacos nas décadas de 60, 70 e 80⁴.

É interessante observar que o decréscimo no lançamento de novos fármacos, nos Estados Unidos, coincide com desenvolvimento de genéricos. Na década de 80, surgem empresas criadas com o objetivo específico de desenvolver genéricos, cujo atrativo era o risco mínimo. Para classificar um medicamento como genérico é necessário que a formulação apresente bioequivalência a uma outra de referência ou padrão.

Nestes estudos, as formulações (genérico e referência) são avaliadas, quanto aos parâmetros farmacocinéticos (ASC e Cmax) e, nas mesmas condições de protocolo, devem ser comparáveis (80% - 120%). Quando os dados utilizados são transformados em logaritmos a faixa deve ser 80% - 125%, com um intervalo de confiança de 90%. Dados recentes da FDA demonstram que, em 224 formulações aprovadas, as diferenças entre a bioequivalência entre genérico e formulação padrão não chegam a 4%, o que assegura uma margem mínima de risco no investimento.

As indústrias farmacêuticas produtoras de genéricos assumiram um importante papel na saúde pública norte-americana: produzem mais de 9.000 produtos e representam 45% do total de vendas nas farmácias. Diante deste quadro, é compreensível a decisão das indústrias farmacêuticas detentoras de tecnologia em acelerar o ritmo de inovação. Devido ao fato de que o investimento na pesquisa de novas moléculas tornava-se muito longo, oneroso e de alto risco, a alternativa foi o desenvolvimento de novas formulações, formulações diferenciadas, sobretudo pelo seu perfil de biodisponibilidade.

É oportuno ressaltar que as primeiras formulações objetivando alterar o perfil farmacocinético promovendo uma liberação lenta, foram introduzidas, no mercado, em 1950, pela Smith Kline & French, porém permanecem sem despertar o interesse da comunidade médica⁵. A partir de 1960, com a fundação da ALZA Co., uma empresa dedicada a pesquisa e desenvolvimento de formulações de perfil farmacocinético diferenciado, surgem os denominados sistemas de liberação de fármacos (*Drug Delivery Systems* - DDS) e são eles que, na década de 80, vão representar uma alternativa importante para as indústrias farmacêuticas decididas a inovar.

As indústrias farmacêuticas concentram seus investimentos em P&D de sistemas de liberação diferenciada (sistemas transdérmicos, sistemas osmóticos, pró-fármacos, inclusão polímeros, etc.), o que se reflete num aumento do número de patentes registradas, entre 1965 e 1990 (Fig. 2).

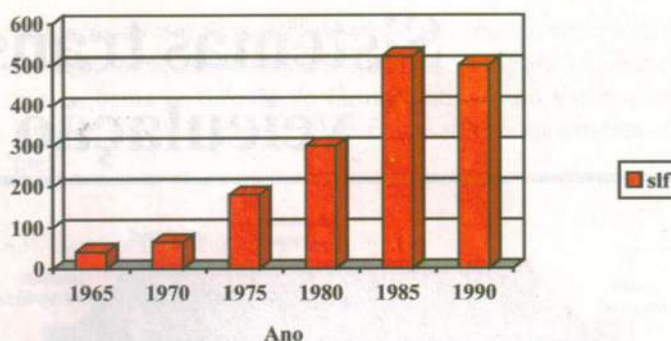


Figura 2- Registro de patentes de sistemas de liberação de fármacos (SLF)⁶.

Na busca de formulações mais eficientes, que promovam liberação de fármacos cada vez mais seletivas, em órgãos, tecidos ou células, promoveu-se um desenvolvimento científico e tecnológico da tecnologia farmacêutica e das ciências dos materiais que culminaram com uma grande inovação tecnológica na área dos medicamentos, trazendo-se mais conforto e segurança ao paciente.

O advento de genéricos e a desfavorável relação custo/benefício para o desenvolvimento de novos fármacos, entendemos ter sido um fator decisivo para o desenvolvimento de novas formulações.

Esta situação é de se esperar que se reproduza no Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diário Oficial da União - Atos do Poder Legislativo, 11 de fevereiro de 1999, pg. 1-2
2. ANSEL, HOWARD C., POPOVICH, NICHOLAS G. and ALLEN, LOYD V. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Williams & Wilkins, (1995).
3. *Code of Federal Regulations*, Title 21, Parts 300-314.
4. JOSÉ CARLOS GEREZ - Indústria Farmacêutica: Histórico, mercado e competição, *Ciência Hoje*, 21-30 (1993)
5. ROBSON, JOSEPH R. "Pharmaceutics and the evolving technology of drug delivery - a perspective", in *Directed Drug Delivery*, Ed: Borchardt, R.T., Repta, A. J. e Stella, Valentino J., Humana Press, N. Jersey (1985).
6. COUARRAZ, G. and PORTE, H. "Processes for the manufacture of systems providing modified release of active constituent" in *Powder Technology and Pharmaceutical Processes, Handbook of Powder Technology* Vol 9, Ed: Chulia, D., Deleuil, M., Pourcelot, Y., Elsevier Science, (1994).