

# Métodos de aproximação da área sob a curva de concentração em bioequivalência

Roberto Molina de Souza <sup>1</sup>  
Josmar Mazucheli <sup>2</sup>  
André Luis Machado Martinez <sup>3</sup>

## 1 Introdução

A área sob a curva de concentração plasmática,  $ASC$ , versus o tempo, é um dos parâmetros farmacocinéticos mais importantes para a avaliação da bioequivalência média entre formulações de um mesmo medicamento. Uma vez obtidas as concentrações plasmáticas,  $C_0, C_1, \dots, C_k$ , em tempos de coleta pré-estabelecidos,  $t_0, t_1, \dots, t_k$ , vários métodos podem ser usados para obter-se a  $ASC$  entre zero e o último tempo,  $t_{last}$ , e zero e o tempo infinito,  $t_\infty$ . Por outro lado, os parâmetros  $C_{max}$  (concentração máxima ou o pico da concentração plasmática) e  $t_{max}$  (tempo em que a concentração é máxima) são obtidos diretamente da curva de concentração.

Uma vez calculados para cada voluntário estes e outros parâmetros farmacocinéticos, a segunda fase do estudo de bioequivalência envolve a comprovação propriamente dita da biodisponibilidade entre os fármacos Teste,  $T$ , e Referência,  $R$ . Esta comprovação basicamente se dá pela construção de limites de bioequivalência estabelecidos pelas agência reguladoras. No caso, no Brasil a ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e o FDA, *Food and Drug Administration*, nos Estados Unidos.

Métodos de construção de intervalos de confiança para a  $ASC$  entre zero e  $t_{last}$ , baseados na regra do trapézio, foram apresentados, por exemplo, em Bailer (1988), Tang-Liu e Burke (1988) e em Wolfsegger e Jaki (2005). Procedimentos baseados em outras regras de aproximação de integrais são encontrados, entre outros, em Nedelman e Gibiansky (1996) e em Gagnon e Peterson (1998). Alguns considerações sobre estudos de bioequivalência podem ser encontrados em Souza et al. (2007) e Souza et al. (2009).

Neste trabalho são apresentadas quatro estratégias propostas por He (2008) e usadas na obtenção do parâmetro farmacocinético  $ASC$ . Uma comparação destas estratégias a partir de um modelo comportamental teórico em que a  $ASC$  pode ser calculada de forma exata é conduzida.

---

<sup>1</sup>COEME, Universidade Tecnológico Federal do Paraná (UTFPR), e-mail: rmolina.souza@gmail.com

<sup>2</sup>Departamento de Estatística, Universidade Estadual de Maringá

<sup>3</sup>COEME, Universidade Tecnológico Federal do Paraná (UTFPR)

## 2 Métodos de Aproximação da ASC

### 2.1 Método dos Trapézios

Sejam  $C_0, C_1, \dots, C_k$ , as concentrações obtidas nos tempos de coleta  $t_0, t_1, \dots, t_k$ , respectivamente. O método dos trapézios aplicado à cada um dos intervalos  $[t_0, t_1], [t_1, t_2], \dots, [t_{k-1}, t_k]$  ajusta uma reta aos pontos  $(t_{i-1}, C_{i-1})$  e  $(t_i, C_i)$  e tem sua área calculada conforme a equação a seguir:

$$ASC_{(t_{i-1}, t_i)}^{(I)} = \left( \frac{C_{i-1} + C_i}{2} \right) \times (t_i - t_{i-1}). \quad (1)$$

Para todos os pontos, a  $ASC$  de 0 a  $t_k$ , denotada por  $ASC^{(I)}$ , é obtida a partir da equação (2):

$$ASC^{(I)} = \sum_{i=1}^k \left( \frac{C_{i-1} + C_i}{2} \right) \times (t_i - t_{i-1}). \quad (2)$$

### 2.2 Método dos Trapézios Log-Linear

Considerando que  $C_0, C_1, \dots, C_k$  são as concentrações obtidas nos tempos  $t_0, t_1, \dots, t_k$ , o método dos trapézios log-linear calcula a  $ASC$  entre  $C_i - C_{i-1}$  versus  $(t_i - t_{i-1})$  a partir da seguinte equação:

$$ASC_{(t_{i-1}, t_i)}^{(II)} = (t_i - t_{i-1}) \times \frac{C_i - C_{i-1}}{\ln \left( \frac{C_i}{C_{i-1}} \right)} \quad (3)$$

e para todos os pontos a  $ASC$  de 0 a  $t_k$ , denotada por  $ASC^{(II)}$ , é obtida a partir de:

$$ASC^{(II)} = \sum_{i=1}^k (t_i - t_{i-1}) \times \frac{C_i - C_{i-1}}{\ln \left( \frac{C_i}{C_{i-1}} \right)} \quad (4)$$

### 2.3 Método de Lagrange Polinomial

Diferentemente dos métodos dos trapézios que tem como ponto forte a simplicidade de implementação a aproximação pelo Método de Lagrange Polinomial é bem mais complexa. Para esta aproximação, um conjunto dos 4 pontos mais próximos são considerados, a saber:

$$f(t) = a_i + b_i t + c_i t^2 + d_i t^3$$

em que  $a_i; b_i; c_i$  e  $d_i$  são os coeficientes do métodos a serem estimados.

A  $ASC$  pelo Método de Lagrange é calculada então a partir da equação:

$$ASC_{t_{i-1}, t_i}^{(III)} = a_i (t_i - t_{i-1}) + \frac{1}{2} b_i (t_i^2 - t_{i-1}^2) + \frac{1}{3} c_i (t_i^3 - t_{i-1}^3) + \frac{1}{4} d_i (t_i^4 - t_{i-1}^4)$$

e somando tem-se:

$$ASC^{(III)} = \sum_{i=1}^k a_i (t_i - t_{i-1}) + \frac{1}{2} b_i (t_i^2 - t_{i-1}^2) + \frac{1}{3} c_i (t_i^3 - t_{i-1}^3) + \frac{1}{4} d_i (t_i^4 - t_{i-1}^4)$$

tem-se a estimativa da área sob a curva de concentração de 0 a  $t_k$ .

## 2.4 Método *Purve*

Este método combina o método log-trapezoidal com uma parábola que passa pela origem. A idéia básica é aproximar a primeira fase da absorção por uma parábola e após o pico, o decaimento por uma reta. Este método foi introduzido por Laub e Gallo (1996) e sua equação pode ser representada por

$$f(t) = Ct^2 + dt$$

em que a primeira parte ( $Ct^2$ ) refere-se a parábola e a segunda parte ( $dt$ ) a reta. A área sob a curva de concentração desta função pode ser calculada a partir da resolução de integrais definidas e será denotada por  $ASC^{(IV)}$  nos resultados.

## 3 Resultados

Para que os métodos apresentados possa ser comparados, foram obtidos valores exatos de  $ASC$  calculadas a partir do modelo paramétrico comportamental gama, apresentado em Weiss (1983) e dado por:

$$C(t) = At^{-a} \exp(-bt); \quad a < 1, b > 0 \quad (5)$$

em que  $t$  são os tempos em que as concentrações plasmáticas são obtidas,  $a$  é um parâmetro associado ao pico da curva,  $b$  um parâmetro associado a eliminação da droga no organismo ou decaimento da curva e  $A$  uma constante.

Para a simulação dos dados  $A$  foi fixado em 50 e o conjunto de valores para  $t$  foi fixado a partir de alguns pontos observados em estudos de bioequivalência tais como:

$$t = 0 \quad . \quad .$$

Para os parâmetros  $a$  e  $b$  foi construído um *grid* de pontos, fixando valores para  $a$  e alterando valores para  $b$  conforme o esquema a seguir:

posição	$a$	$b$	posição	$a$	$b$
1	-0,9	0,1	11	-0,8	0,2
2	-0,9	0,2	.	.	.
.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.
.	.	.	169	0,9	0,7
9	-0,9	0,9	170	0,9	0,8
10	-0,8	0,1	171	0,9	0,9

A geração dos dados e a implementação dos 4 métodos de aproximação propostos para o cálculo de  $ASC$  foram realizados a partir do software  $R$ . Na Figura 1 são apresentados gráficos de Bland-Altman (BLAND; ALTMAN, 1986) que comparam ponto a ponto a  $ASC$  exata com a  $ASC^{(j)}$  aproximada por cada um dos métodos descritos anteriormente.

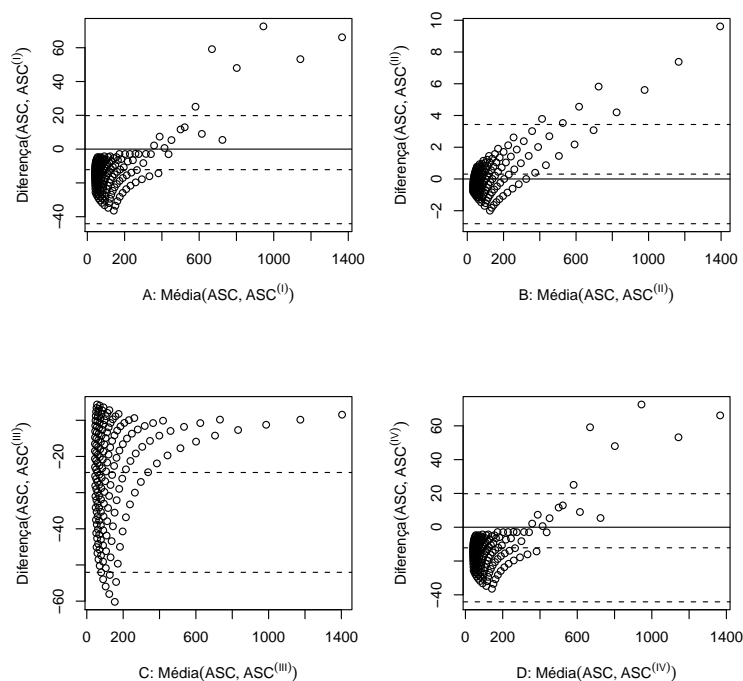


Figura 1: Gráficos de Bland-Altman.

Nos gráficos apresentados na figura 1 podemos constatar que os métodos  $I$ ,  $II$  e  $IV$  tendem a superestimar as aproximações para menores valores de  $ASC$  e subestimar para maiores valores de  $ASC$ . Já o método  $III$  superestima a aproximação para todos os valores de  $ASC$  considerados. Graficamente, o método dos trapézios log-linear apresenta uma melhor aproximação, seguido dos métodos do trapézio e *Purve*.

Calculando o coeficiente de Lin (LIN, 1989) tem-se valores em torno de 0.99 para todos os métodos, o que indica uma boa aproximação em todas as situações. O erro quadrático médio ( $EQM$ ) ponderado pela  $ASC$  apresentado a seguir também mostrou-se favorável ao método

log-linear trapezoidal.

$$\begin{aligned}EQM [ASC^{(I)}] &= 8,69 \\EQM [ASC^{(II)}] &= 0,02 \\EQM [ASC^{(III)}] &= 42,11 \\EQM [ASC^{(IV)}] &= 15,20\end{aligned}$$

## 4 Considerações finais

Dos resultados apresentados na seção anterior é importante considerar que o método dos trapézios log-linear, que nesta situação melhor adaptou-se quando comparado aos demais, tem excelente aproximação quando os dados seguem distribuição aproximadamente exponencial ((HE, 2008)). Como os dados foram gerados a partir de um modelo teórico comportamental gama que tem a distribuição exponencial como caso particular, tal eficácia era esperada.

Quanto aos demais métodos, os mesmos se comportaram de forma parecida e, neste caso, é importante ressaltar o método dos trapézios que apesar de sua simplicidade, concorreu com a mesma qualidade nas aproximações que métodos mais elaborados.

Como continuidade para este trabalho, os cálculos da *ASC* para dados reais de bioequivalência poderiam ser realizados através destes métodos a fim de verificar possíveis discrepâncias na *ASC* destes que venham interferir na conclusão ou não de bioequivalência, principalmente nos problemas em que o intervalo calculado para a diferença entre a *ASC* de dois fármacos distintos ficam próximos dos limites de bioequivalência.

Uma outra perspectiva está na utilização dos modelos comportamentais, como o bi-exponencial e multiexponencial (ver por exemplo, Sainsbury e Ashley (1986) e Niedzwiecki e Simonoff (1990)) além do modelo gama apresentado na Seção 3 para o ajuste de dados reais. A partir destes modelos é possível obter uma *ASC* teórica, além da estimação da concentração máxima e do tempo em que esta ocorre que são outros dois parâmetros farmacocinéticos de interesse em estudos de bioequivalência.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAILER, J. A. Testing for the equality of area under the curves when using destructive measurement techniques. **Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics**, v. 6, n. 3, p. 303–309, 1988.

BLAND, J. M.; ALTMAN, D. G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. **Lancet**, v. 1, n. 8476, p. 307–310, 1986.

GAGNON, R. C.; PETERSON, J. J. Estimation of confidence intervals for area under the curve from destructively obtained pharmacokinetic data. **Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics**, v. 26, p. 87–102, 1998.

HE, J. **SAS Programming to Calculate AUC in Pharmacokinetic Studies: Comparison of Four Methods in Concentration Data.** [S.l.], 2008.

LAUB, P. B.; GALLO, J. M. Ncomp - a windows-based computer program for noncompartmental analysis of pharmacokinetic data. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 85, p. 393–3955, 1996.

LIN, L. I.-K. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. **Biometrics**, v. 45, p. 255–268, 1989.

NEDELMAN, J. R.; GIBIANSKY, E. The variance of a better auc estimator for sparse, destructive sampling in toxicokinetics. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 85, p. 884–886, 1996.

NIEDZWIEEKI, D.; SIMONOFF, J. S. Estimation and inference in pharmacokinetic models: The effectiveness of model reformulation and resampling methods for functions of parameters. **Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics**, v. 18, n. 4, p. 361–244, 1990.

R Development Core Team. **R: A Language and Environment for Statistical Computing.** Vienna, Austria, 2008. ISBN 3-900051-07-0. Disponível em: <<http://www.R-project.org>>.

SAINSBURY, E. J.; ASHLEY, J. J. Curve-fitting in pharmacokinetics - a comparison between gamma and biexponential fits. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 30, p. 243–244, 1986.

SOUZA, R. M.; ACHCAR, J. A.; MARTINEZ, E. Z. Use of bayesian methods for multivariate bioequivalence measures. **Journal of Biopharmaceutical Statistics**, v. 19, n. 1, p. 42–66, 2009.

SOUZA, R. M. d. et al. Bioequivalence: the Bayesian approach. **Rev. Mat. Estatíst.**, v. 25, n. 4, p. 115–134, 2007. ISSN 0102-0811.

TANG-LIU, D. D. S.; BURKE, P. J. The effect of azone on ocular levobunolol absorption: Calculating the area under the curve and its standard error using tissue sampling compartments. **Pharmaceutical Research**, v. 5, n. 4, p. 238–241, 1988.

WEISS, M. Use of gamma distributed residence times in pharmacokinetics. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 25, p. 695–702, 1983.

WOLFSEGGGER, M. J.; JAKI, T. Estimation of auc from 0 to infinity in serial sacrifice designs. **Journal of Pharmacokinetics and Pharamcodynamics**, v. 32, n. 5-6, p. 757–766, 2005.