

ORLISTAT PELLETS

NOVA GERAÇÃO DO ORLISTAT

Propriedades

Muitos fármacos necessitam de tratamentos especiais quer seja visando sua proteção contra as ações do meio ambiente e/ou do meio biológico ou controlar sua liberação em função do tempo ou local de absorção ou ação, para que possam atuar farmacologicamente com eficácia e segurança (VOIGT et al., 2000).

Um dos artifícios tecnológicos mais utilizados nestes casos é a aplicação de revestimentos, que pode ser feita diretamente sobre as partículas do fármaco, ou então sobre a forma farmacêutica final (KRATZ, et al., 2001)

Insumos farmacêuticos na forma de grânulos (*pellets*) têm ganhado crescente atenção nos últimos anos. Eles apresentam melhorias na segurança da liberação do fármaco, sem perda de seu perfil biofarmacêutico.

Em 1981, foi identificado um composto com uma elevada atividade inibitória sobre a lipase gastrointestinal. Esse composto, produzido pelo *Streptomyces toxytricini* e denominado lipstatina, foi subsequentemente isolado, sintetizado (Polimorfo B) e purificado originando Orlistat (tetra-hidrolipstatina), um análogo mais estável e parcialmente hidrogenado da lipstatina.

No entanto, Orlistat na forma pó é altamente lipofílico e praticamente insolúvel em água. É um pó "pegajoso" que pode sofrer instabilidades farmacotécnicas durante a manipulação e armazenagem, comprometendo a qualidade e eficácia do insumo.

Na forma pellets, além da maior estabilidade e facilidade durante o processo de manipulação, Orlistat apresenta uma liberação mais homogênea e rápida no trato gastrointestinal, garantindo assim a eficácia com conseqüente sucesso nas dietas para perda de peso. Além disso, o Orlistat pellets é mais termodinamicamente estável, podendo assim, ser armazenado à temperatura ambiente e, devido sua alta estabilidade, dispensa o uso de excipientes durante o processo de manipulação.

Orlistat pellets é quimicamente sintetizado (Polimorfo B) através de métodos estereoespecíficos que resultam um insumo com alta pureza ($\geq 99,5\%$), sendo a mesma forma utilizada na fabricação do medicamento de referência. Essa estratégia tecnológica foi desenvolvida mediante diversos problemas de instabilidade química do fármaco durante o armazenamento, dificuldade de manipulação e redução do tempo de prateleira do produto final (TAYLOR, 2010).

O resultado deste processo originou um fármaco termodinamicamente mais estável, de alta qualidade e eficácia garantidas.

Propriedades

Garanta a qualidade das suas formulações:

- Ativo mais estável
- O Orlistat pellets na forma sintética (Polimorfo B) é o fármaco utilizado na produção do medicamento de referência
- Pode ser armazenado à temperatura ambiente
- Não necessita do uso de excipientes durante o processo de manipulação
- Liberação mais homogênea e rápida do fármaco no trato gastrointestinal.

Mecanismo de ação.

Orlistat é um potente inibidor seletivo das lipases gastrointestinais, enzimas-chave envolvidas na digestão da gordura dos alimentos. As lipases catalisam a remoção hidrolítica de ácidos graxos dos triglicérides para produzir ácidos graxos livres e monoglicérides. Esses são subsequentemente absorvidos pela mucosa da parede intestinal. Orlistat inibe irreversivelmente a hidrólise dos triglicérides através de uma ligação covalente no sítio ativo da lipase, reduzindo a absorção da gordura alimentar em 30%. A quantidade de gordura excretadas nas fezes está relacionada com a quantidade de gordura ingerida.

Orlistat pellets não possui ação sistêmica e a absorção através do trato gastrointestinal é mínima. Em estudos de dose única realizada em indivíduos saudáveis, as concentrações plasmáticas do Orlistat foram de <5ng/mL após a administração de doses máximas de até 800mg. Estudos clínicos demonstraram que mesmo após 2 anos de administração concomitante, Orlistat foi detectado no plasma somente esporadicamente após doses terapêuticas de 120mg, administradas três vezes ao dia. As concentrações plasmáticas foram extremamente baixas (<10ng/mL) e não houve indícios de acúmulo sistêmico (ZHI, et al., 1995; SHEPARD, 2000).

Praticamente, a dose oral total de Orlistat (~97%) é eliminada nas fezes, sendo que 83% são na forma inalterada do fármaco (GUERCIOLINI, 1997).

Segurança e pureza

Existem duas formas cristalinas distintas da substância: o polimorfo A apresentando-se na forma fermentada e o polimorfo B disponível na forma sintética. O polimorfo B na forma pellets é a forma mais termodinamicamente estável e purificada dos dois polimorfos, sendo a substância de escolha patenteada utilizada nos estudos clínicos no medicamento de referência, constituindo, portanto, a forma desejável e prevista para a comercialização (EMA, 2005; Taylor et al., 2010).

O Orlistat sintetizado quimicamente (polimorfo B) envolve métodos estereoespecíficos e resulta no produto com pureza $\geq 99,5\%$ em relação ao Orlistat na forma pó produzido por processo fermentativo (polimorfo A), um processo mais econômico, mas que resulta na formação de consideráveis quantidades de impurezas. Estas impurezas podem não ser assimiladas pelo organismo, podendo gerar desde reações adversas e alergias, caso o organismo apresente predisposição.

Na forma pó, Orlistat sofre mudanças químicas e instabilidades farmacotécnicas, afetando assim a liberação e eficácia do ativo no trato gastrointestinal. Isto já não ocorre se o fármaco estiver disponível na forma pellets.

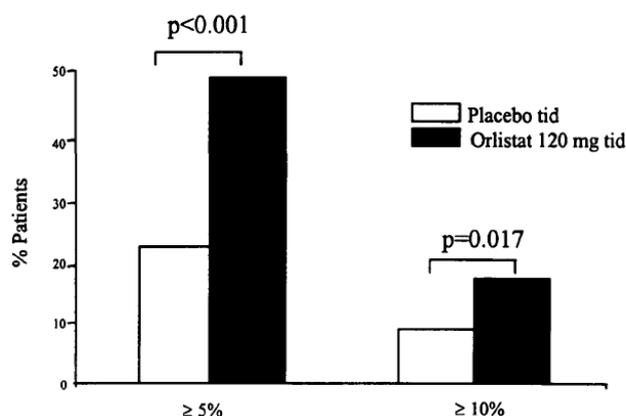
Eficácia comprovada

A obesidade é um fator de risco importante para diabetes tipo 2. Perda de peso em pacientes com diabetes tipo 2 está associada ao controle glicêmico e redução dos fatores de risco para doenças cardiovasculares. No entanto, é notavelmente difícil de alcançar e sustentar a dieta para perda de peso, apenas com restrição calórica e exercícios físicos.

A equipe de Hollander, *et al*, 1998, realizou um estudo multicêntrico, randomizado por 57 semanas duplo-cego controlado por placebo, que avaliou o impacto da administração do Orlistat na perda de peso e controle glicêmico, e os níveis séricos em pacientes obesos portadores de diabetes tipo 2 em uso de medicações a base de sulfoniluréias. Foi administrado 120mg de Orlistat ou placebo via oral, três vezes ao dia com uma dieta moderadamente hipocalórica em 391 homens e mulheres obesos com Diabetes tipo 2 estáveis e sob uso de sulfoniluréias orais. Alterações no peso corporal, controle glicêmico e os níveis de lipídeos e tolerabilidade da droga foram medidos.

Após 1 ano de tratamento, o grupo que recebeu Orlistat apresentou uma redução significativa de peso corporal: $6,2 \pm 0,45\%$ de seu peso corporal inicial, sendo que o grupo placebo apresentou uma redução de apenas $4,3 \pm 0,49\%$ ($P < 0,001$). O dobro de muitos pacientes recebendo Orlistat (49 vs 23%) perdeu $\geq 5\%$ do peso corporal inicial ($P < 0,001$). O tratamento com Orlistat mais a dieta em comparação com o placebo mais a dieta foi associada à melhora significativa do controle glicêmico, como refletido na diminuição da HbA1c ($P < 0,001$) e glicemia de jejum ($P < 0,001$) e em reduções de dosagem de medicamentos orais sulfoniluréia ($P < 0,01$). O tratamento com Orlistat também resultou em melhorias significativamente maiores do que o placebo em vários parâmetros lipídicos, ou seja, maiores reduções nos níveis de colesterol total, ($P < 0,001$), colesterol LDL ($P < 0,001$), triglicerídeos ($P < 0,05$), apolipoproteína B ($P < 0,001$) e a proporção de colesterol LDL para HDL ($P < 0,001$). Os níveis de vitaminas lipossolúveis permaneceram dentro do limite normal de referência e poucos pacientes necessitaram de suplementação, conforme figuras 1.

Figura 1: Percentual média da variação do peso inicial.



Fonte: Hollander P.A., *et al*, Role of Orlistat in the Treatment of Obese Patients With Type 2 Diabetes, *Diabetes Care*, vol.21, Number 8, august 1998.

A prevalência do aumento da obesidade em crianças e adolescentes vem aumentando significativamente a cada dia. Nesta população, a terapia comportamental sozinha teve um sucesso limitado no fornecimento de resultados e a redução de peso sustentada, além disso, tratamentos farmacológicos não têm sido extensivamente estudados neste público. Boldrin, *et al*, 2005 e sua equipe realizaram um estudo, a fim de determinar a eficácia e a segurança do Orlistat no controle de peso dos adolescentes. O estudo randomizado, duplo-cego foi realizado durante 54 semanas em 539 adolescentes obesos com idade entre 12 – 16 anos, em 32 centros nos Estados Unidos e Canadá. Foram administrados uma dose de 120mg de Orlistat (n=357) ou placebo (n=182) 3 vezes ao dia durante um ano, além de uma dieta moderadamente hipocalórica (30% de calorias de gordura) e exercícios físicos e terapia comportamental.

Os resultados afirmaram que houve uma diminuição do IMC em ambos os grupos de tratamento até a semana 12, sendo que o grupo que ingeriu Orlistat apresentou resultados acima do esperado, em relação ao grupo placebo. Medidas secundárias incluíram mudanças na circunferência da cintura e do quadril, perda de peso, medidas de lipídios e normalização dos níveis de glicose e insulina.

No final do estudo, o IMC diminuiu 0,55 com o Orlistat, mas aumentou de 0,31 com placebo (P=0,001). Comparado com 15,7% do grupo placebo, 26,5% dos participantes que ingeriram Orlistat teve uma diminuição de 5% ou mais do IMC (P= 0,005); 4,5% e 13,3%, respectivamente, tiveram uma redução de 10% ou mais do IMC (P= 0,002). Ao final do estudo, a circunferência da cintura diminuiu no grupo Orlistat, mas aumentou no grupo placebo (-1,33 vs 0,12 centímetros ; P < 0,05). Geralmente ligeiros a moderados eventos adversos do trato gastrointestinal ocorreu em 9% a 50% do grupo Orlistat e em 1% a 13% do grupo placebo.

Além disso, o uso do Orlistat durante 1 ano pelos adolescentes testados não provocou eventos adversos graves, embora os efeitos adversos esperados foram mais comuns no grupo que ingeriu Orlistat.

Os estudos comprovam que em combinação com alimentação balanceada, exercícios físicos e modificação comportamental, Orlistat estatisticamente promove o gerenciamento do peso em indivíduos obesos de forma segura, sem causar danos à saúde.

Indicações

Indicado para pessoas que estão ou não acima do peso, porém desejam gerenciá-lo e para indivíduos que desejam não recuperar o peso perdido em dietas de emagrecimento.

Sugestão de dose usual

A dose estabelecida através de estudos científicos é de 60mg a 120mg três vezes ao dia, juntamente com cada uma das três refeições principais (durante ou até 1 hora após cada refeição).

Se determinada refeição não contém gordura, a dose pode ser omitida. Os benefícios terapêuticos (incluindo o controle de peso e a melhora dos fatores de risco) são contínuos com a administração à longo prazo.

Em relação à excreção de gordura através das fezes, o efeito de Orlistat pode ser verificado em 24 a 48 horas do início do tratamento. Após a interrupção do tratamento, o conteúdo de gordura nas fezes retorna aos níveis normais em até 72 horas.

É necessário fazer o ajuste da dose em relação ao teor descrito no laudo.

Superdosagem

Estudos revelaram que mesmo em doses únicas de 800mg e doses múltiplas de até 400mg 3 vezes por dia durante quinze dias em indivíduos com peso normal e em obesos, não houve efeitos adversos significativos. Da mesma forma, doses de 240mg 3 vezes ao dia em pacientes obesos, não causaram eventos adversos significativos. As doses superiores à recomendada (120mg três vezes por dia) não melhoraram a eficácia do medicamento, porém podem exacerbar as reações gastrointestinais. Em caso de superdosagem, recomenda-se observar o paciente durante 24 horas. Segundo estudos realizados em seres humanos e animais, qualquer efeito sistêmico atribuível às propriedades do Orlistat em função de inibição das lipases deve ser rapidamente reversível.

Reações adversas

A maioria dos efeitos adversos está relacionada à sua ação sobre a absorção das gorduras ingeridas e correspondem a fenômenos gastrointestinais como fezes gordurosas, flatulência, premência fecal, entre outros, ou manchas gordurosas na pele. Estes efeitos são mais frequentes quando o conteúdo de gorduras na dieta aumenta, sendo por isto que os pacientes devem ser aconselhados quando a este aspecto da dieta.

Precauções

A absorção de vitaminas lipossolúveis é facilitada pela presença de gordura alimentar. O efeito do Orlistat nos níveis plasmáticos das vitaminas A, D e E e β -caroteno foi avaliado em ensaios clínicos. A vitamina K foi avaliada indiretamente pela medição do tempo de protrombina. Todos os pacientes que recebiam suplementos vitamínicos interromperam o consumo pelo menos 8 semanas antes do início dos estudos.

O estudo foi realizado por um período de dois anos, onde os níveis plasmáticos médios de vitaminas permaneceram dentro dos limites clínicos normais durante o tratamento com Orlistat associado a uma dieta levemente hipocalórica. No entanto, alguns pacientes que apresentaram baixos níveis de vitaminas durante o tratamento, a administração de um multivitamínico uma vez ao dia restabeleceu os níveis até os limites normais.

Segundo Pace (1999), não houve evidência de qualquer efeito no metabolismo do cálcio ou na mineralização óssea como consequência de alterações dos níveis plasmáticos de vitamina D. outros estudos relataram que não houve qualquer modificação na renovação óssea (*turnover*) em decorrência do uso de Orlistat.

Orlistat não apresenta efeito significativo nos níveis de vitamina E: LDL-colesterol. Alguns estudos relataram um aumento desse indicador de aterogênese, indicando que não houve perda da proteção pela vitamina E (ROSSNER, 2000).

O tratamento com Orlistat, em conjunto com uma dieta levemente hipocalórica, não apresentou efeitos sobre os níveis dos seguintes minerais: cálcio, fósforo, magnésio, ferro, cobre e zinco durante o estudo de 3 semanas, randomizado, controlado por placebo, em 28 voluntários obesos (PACE, 1999).

Nos pacientes diabéticos, a perda de peso induzida pelo Orlistat é acompanhada por melhora do controle metabólico, o que pode permitir ou requerer diminuição das doses do hipoglicemiante oral (sulfoniluréias).

Contra indicações

Orlistat é contraindicado em indivíduos que apresentam colestase, síndrome da má-absorção crônica, Chrohn ou que possuem hipersensibilidade conhecida aos componentes presentes no Orlistat.

Interações

Não se produzem interações com fármacos de uso freqüente como digoxina, fenitoína, varfarina, anovulatórios orais, nifedipina GITS, nifedipina retard, gliburida, furosemida, captopril e atenolol, nem com o álcool. Não obstante o Orlistat aumenta a biodisponibilidade da pravastatina (aumento das concentrações plasmáticas em cerca de 30%), assim como seu efeito hipolipemiante. Nos ensaios clínicos foram utilizados concomitantemente uma série de medicamentos diferentes, sem que se observassem interações adversas clinicamente significativas. Nos estudos de interações farmacocinéticas, o Orlistat inibiu a absorção dos suplementos orais de alguns nutrientes lipossolúveis, como o β -caroteno (cerca de um terço) e o acetato de vitamina E (cerca da metade) se administrados concomitantemente, porém não inibiu o acetato de vitamina A, nem reduziu as concentrações da vitamina K ingerida com os alimentos.

Orlistat inibe a ação de Fabules[™] (ativo para gerenciamento do peso - óleo de palma revestido por galactolípideos de óleo de aveia que aumenta a produção do hormônio GLP₁) e, portanto o uso concomitante é contra-indicado.

Referências bibliográficas

1. Material do Fabricante
2. Data on file, F. Hoffmann-La Roche Ltda – disponível monografia medicamento referência.
3. Ferreira A O. Orlistate: Qualidade, especificação da matéria-prima e aspectos farmacotécnicos que influenciam em sua eficácia, Ortofarma Controle de Qualidade, 2011.
4. Guerciolini R. Mode of Action of Orlistat, Int J Obes 1997; 21 (Suppl.): S12-23;
5. Kratz C P, Mayorga P E, Petrovick P R. Formas Farmacêuticas Monolíticas como Sistemas Multiparticulados, Caderno de Farmácia 2001; v.17, n.1, p. 19-26.
6. Lucas K H, Kaplan-Machlis B. Orlistat – a novel weight loss therapy. *Ann Pharmacother* 2001; 35:314-328.
7. P.R. Vade-mécum 2003/2004.
8. Pace D, Guerciolini R, Haussler J, *et al.* Effect of Orlistat on mineral balance in obese subjects (abstract). *Obes Res* 1999; 7 Suppl. 1:PC9 – disponível monografia medicamento referência.
9. Rossner S, Sjostrom L, Noack R, *et al.* Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with Orlistat for obesity. *Obs Res* 2000; 8: 49-61.
10. Shepard T Y, Jensen D R, Blotner S, *et al.* Orlistat fails to alter postprandial plasma lipid excursions or plasma lipases in normal-weight male volunteers, *Int J Obes* 2000; 24:187-94.
11. Taylor P W, Arnet I, Fischer A, Simpson I N, Pharmaceutical Quality of Nine Generic Orlistat Products Compared with Xenical[®], *Obes Facts* 2010; 3:231-237.
12. Voigt R, Fahr A. Pharmazeutische Technologie. 9 aufl. Stuttgart: Deutscher Apotheker 2000.
13. Zhi J, Melia A T, Guerciolini R, Chung J, Kinberg J, Hauptaman J B, Patel I H L, Retrospective population based analysis of the dose-reponse (fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56:82-85.
14. Zhi J, Melia A T, Eggers H, *et al.* Review of limited systemic absorption of Orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 1103-8.

Última atualização: 25/03/2013 CE.

