

---

---

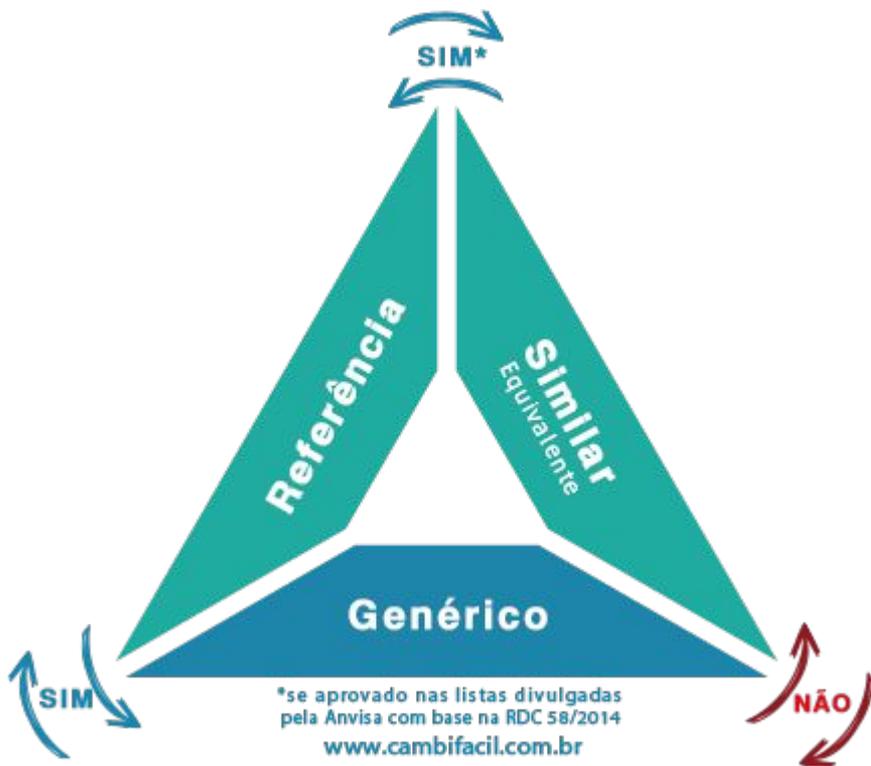
**ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS  
QUE CONTEM FÁRMACOS DE ALTA VARIABILIDADE:  
PLANEJAMENTO E REALIZAÇÃO**

— Camila Flues e Lucas Casulli —

---

---

# Intercambialidade



Equivalência Terapêutica

=

Equivalência Farmacêutica

+

BPF

+

Bioequivalência

# Critério de aceitação

Para IC 90%,

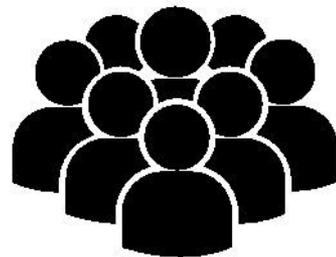
$$\frac{\log ASC (T)}{\log ASC (R)} \text{ entre } 80\% \text{ e } 125\%$$

$$\frac{\log C_{m\acute{a}x} (T)}{\log C_{m\acute{a}x} (R)} \text{ entre } 80\% \text{ e } 125\%$$

- Critério aceito internacionalmente
- Pode sofrer alterações mediante justificativa científica

# Fármacos de alta variabilidade

- Coeficiente de variação intra individual  $> 30\%$
- Motivos  $\rightarrow$  extenso metabolismo, ligação à proteínas plasmáticas.



# Opções

- Critério de aceitação:  $C_{máx}$  70-143%. (FDA e AAPS)
- Utilizar estado de platô (steady state) para diminuir a variabilidade. (CEE)
- Estudo baseado no critério de bioequivalência individual.
- Dosar fármaco + metabólitos. (CEE e FDA)

## RE nº 478, 2002

*“Outros limites de IC de 90% para  $C_{max}$ , previamente estabelecidos no protocolo, poderão ser aceitos mediante justificativas científicas.”*



# Etapas de um estudo de bioequivalência



# Etapa clínica

- Seleção dos participantes
- Desenho experimental
- Aspectos éticos
- Coleta das amostras



# Etapa Analítica

- Preparação das amostras
- Análise das amostras
- Quantificação do fármaco



# Etapa Estatística

- Cálculo dos parâmetros farmacocinéticos
- Estabelecimento do IC 90%
- Teste de hipóteses



# **Estudos de bioequivência com fármacos de alta variabilidade**

# Estudo 1 - Comparação de duas preparações de ciclosporina A em microemulsão, em voluntários sadios

Ano: 1999

País: Brasil

Teste: Sigmasporin microoral® - Sigma Pharma, Brasil

Referência: Sandimmun Neoral® - Novartis, Suíça

## **Estudo 2 - Bioequivalence evaluation of two preparations containing the highly variable compound selegiline (L-deprenyl)**

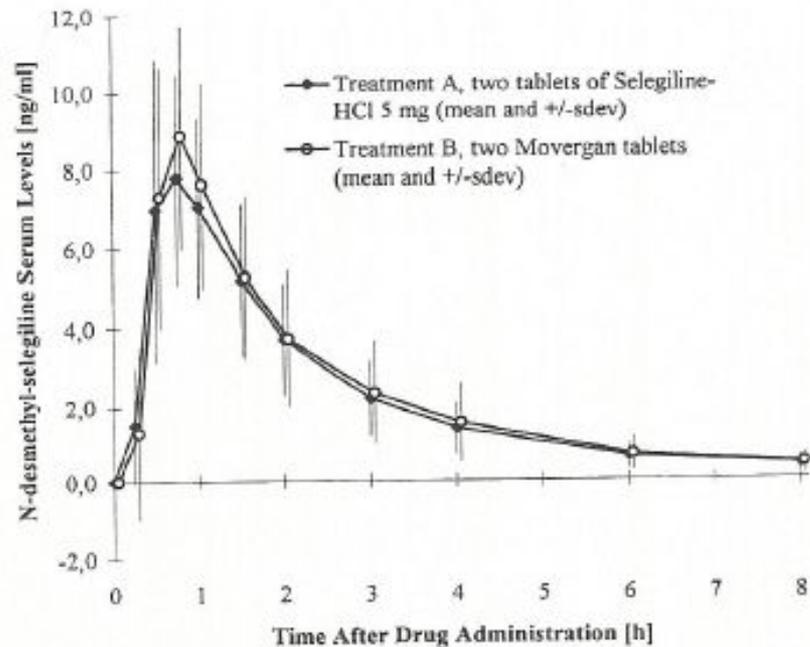
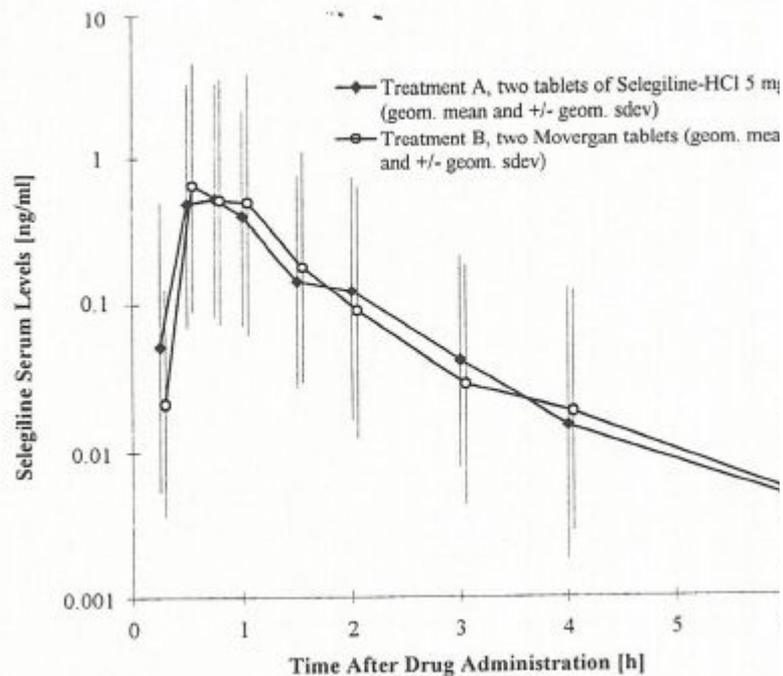
Ano: 1996

País: Alemanha

Teste: Selegiline HCl IIP

Referência: Movergan®

# Fármaco x metabólito principal - Estudio 2



# Estudo 3 - Metabolite Parameters as an Appropriate Alternative Approach for Assessment of Bioequivalence of Two Verapamil Formulations

Ano: 2014

País: Iran

Teste: tablets cloridrato de verapamil 80mg genérico

Referência: Isoptin® -tablets cloridrato de verapamil 80mg

# Fármaco x metabolito principal - Estudio 3

**Table 3.** Ratios and 90% CI for  $AUC_{0-24}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  and  $C_{max}$  for log transformed data.

Parameter	Verapamil			Norverapamil		
	Log test/reference	90 % CI	WSV% <sup>a</sup>	Log test/reference	90 % CI	WSV% <sup>a</sup>
$AUC_{0-24}$ (ng.h.ml <sup>-1</sup> )	0.89	0.81 – 1.01	20.44	0.95	0.84 – 1.01	16.85
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h.ml <sup>-1</sup> )	0.90	0.80 – 1.03	24.49	0.95	0.84 – 1.03	19.94
$C_{max}$ (ng.ml <sup>-1</sup> )	0.85	0.73 – 1.01	34.35	0.90	0.80 – 1.00	21.21

<sup>a</sup>Within-subject variability expressed as the square root of the residual variance in ANOVA of natural log transformed data.

# Comparativo de estudos: Etapa Clínica

	Estudo 1	Estudo 2	Estudo 3
Delineamento	Cruzado, randomizado, dose única VO	Cruzado, randomizado, dose única VO	Cruzado, randomizado, dose unica VO
Número de voluntários	24	24	24
wash-out	14 dias	14 dias	7 dias

# Comparativo de estudos: Etapa Analítica

	Estudo 1	Estudo 2	Estudo 3
Método	HPLC	CG e EM	HPLC
Substância dosada	Ciclosporina A	Selegilina e N-desmetil-selegilina	Verapamil e Norverapamil
Parâmetros medidos	ASC0-t; ASC0-∞; Cmax e Tmax	Cmáx, tmáx, ASC0-t, ASCt-∞, ASC0-∞, t1/2, λ2	ASC0-24, ASC0-∞ e Cmax

# Comparativo de estudios: Etapa Estadística

	Estudo 1	Estudo 2		Estudo 3	
	Ciclosporina	Selegilina	Metabólito	Verapamil	Metabólito
ASC $0-\infty$	0,96	0,78-1,25	0,92-1,00	0,80-1,03	0,84-1,03
C <sub>máx</sub>	1,01	0,69-1,16	0,86-0,99	0,73-1,01	0,80-1,00

# Concessões pela alta variabilidade

Estudo 1:

- Ampliação do critério de aceitação →  $C_{m\acute{a}x}$  70% - 143%

Estudo 2:

- Dosagem do metabólito ativo

Estudo 3:

- Dosagem do metabólito ativo

# Conclusões

- Alta variabilidade tem impacto importante nos estudos
- Concessões dadas pelos órgãos regulatórios são necessárias
- Facilitar liberação x Impedir erros

# Referências Bibliográficas

- 1 - ANVISA. RDC n084 de 19 de março de 2002
- 2 - HAERI, A., JAVADIAN, B., SAADATI, R., DADASHZADEH, S. Metabolite Parameters as an Appropriate Alternative Approach for Assessment of Bioequivalence of Two Verapamil Formulations. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, Iran, v.13, n.2, p.383–389, 2014.
- 3 - MIHDA, K.K., RAWSON, M. J., HUBBARD, J.W. J. Individual and Average Bioequivalence of Highly Variable Drugs and Drug Products. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Canadá, v.86, n.11, p.1193-1197, 1997.
- 4 - NOEL, F., SANTOS, F.M., SILVEIRA, G.P.E. Teste de bioequivalência para fármacos que apresentam farmacocinética altamente variável. **Infarma**, Brasília, v.15 n.7-8, p.68-70, 2003.
- 5 - RANI S. Bioequivalence: Issues and perspectives. **Indian J Pharmacol**, India, v.39, n.5, p.218-225, 2007.
- 6 - SPADARO A., FERREIRA A.F., TANASCESCU C., SERBANESCU A., LOPES H.V., Comparação de duas preparações de ciclosporina A em microemulsão em voluntários sadios. **Rev Bras Med**. Brasil, v.56, p.1058-1061, 1999.
- 7 - WAITZINGER, J. et al., Bioequivalence evaluation of two preparations containing the highly variable compound selegiline (L-deprenyl). **International journal of clinical pharmacology and therapeutics**. Alemanha, v.34, n.10, p. 427-432, 1996.