
Estudos de bioequivalência de medicamentos de liberação modificada: formas farmacêuticas sólidas

—
Marianne de Souza
Susanna Silvi
—

Instruções

Apresentar 3 exemplos distintos de estudos de bioequivalência com medicamentos de liberação modificada, considerando a necessidade de utilizar um desenho especial para contemplar a avaliação da influência do alimento (medicamentos genéricos versus seus respectivos medicamentos de referência), incluindo as etapas clínica, analítica e estatística.

Formas Farmacêuticas de Liberação Modificada: conceitos

Definição: Liberação do fármaco em intervalo de tempo e/ou sítio de ação específico

Racional: vantagens terapêuticas em relação à forma convencional. Exemplo:

Proteção do fármaco frente ao pH estomacal (estabilidade);

Efeito rápido e duradouro (analgésico);

Ação alinhada aos ciclos circadianos (hipnóticos).

Produção: design diferenciado da formulação ou técnicas de produção

Desvantagem: maior sensibilidade às alterações fisiológicas, em especial à alimentação. Por exemplo: liberação específica em pH mais básico.

Tipos de liberação modificada:

- **Retardada;**
- **Prolongada;**
- Multifásica;
- Pulsátil;
- Múltiplas-unidades (pellets);
- Depósitos subcutâneos/intramusculares;
- Sistema transdérmico.

Estudos de Bioequivalência: Etapa Clínica

Varia por agência regulatória.

Em comum: Estudos comparativos dose-única em jejum e após alimentação.

Diferenças:

EMA: varia por tipo de liberação. Recomenda também doses-múltiplas para alguns tipos.

FDA e ANVISA: definições apenas para liberação retardada e prolongada. Recomendam apenas dose-única (maior sensibilidade).

Estudos de Bioequivalência: Etapa Analítica

- Sem recomendações específicas.
- Entende-se que aplicam-se as mesmas diretrizes das formas farmacêuticas de liberação convencional.
- Atentar-se para estabilidade das amostras pós-alimentação (hiperlipêmica).

Estudos de Bioequivalência: Etapa Estatística

Parâmetros

AUC(0-t)

AUC(0- ∞)

Área residual

Cmax

tmax

AUCparcial (apenas para formas multifásicas)

Critério de aceitação

$80\% \leq \log \text{par teste} / \log \text{par referência} \leq 125\%$

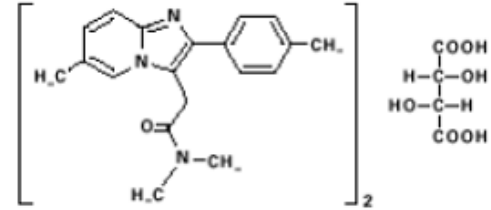
I.C. > 90%

Exemplos

1. Estudo de Bioequivalência Zolpidem

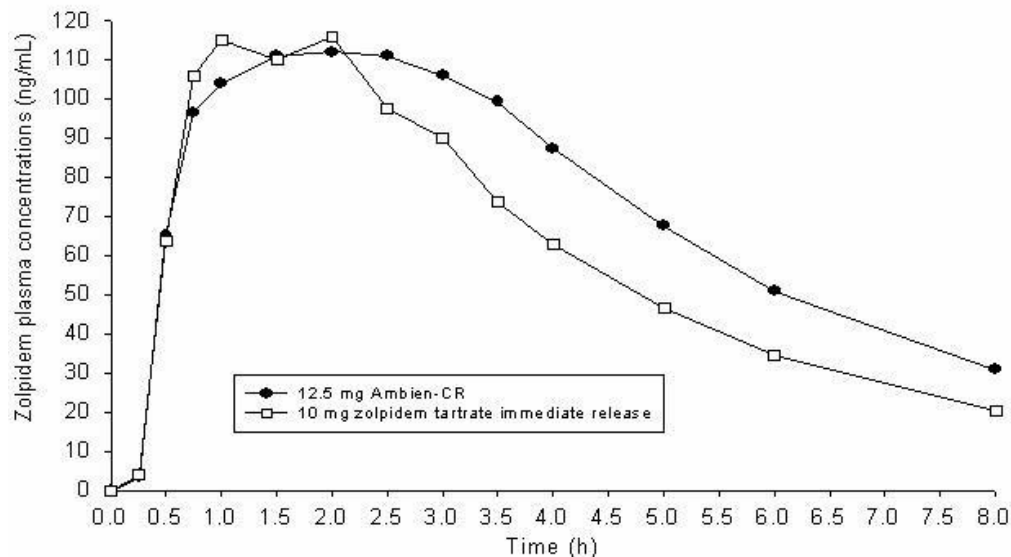
- Tartarato de Zolpidem
- **Agonista gabaérgico** indicado para tratamento de insônia
- É classificado como um produto multifásico e possui **uma camada de liberação imediata e outra camada de liberação lenta**
- Forma genérica do medicamento **Ambien CR®**
- No Brasil: genérico comercializado pela Sandoz

DAVIT, M. B. et al, 2010



Exemplos

1. Estudo de Bioequivalência Zolpidem



Em um estudo desenvolvido pelo FDA inicialmente **foi comparada a atividade do Zolpidem de liberação imediata com a liberação estendida** mostrando que AUC após 1,5h se mantém para forma farmacêutica de liberação modificada

Exemplos

1. Estudo de Bioequivalência Zolpidem

Proposta: Foram avaliados quatro parâmetros farmacocinéticos:

C_{max}

$AUC_{0-1.5h}$

$AUC_{1.5h-t}$

AUC_{∞} .

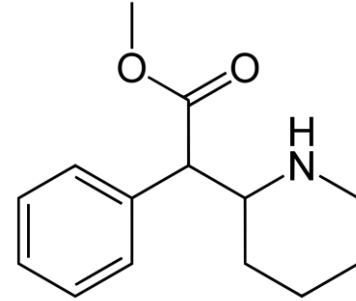
***Não foram feitos estudos após alimentação**

DAVIT, M. B. et al, 2010

Exemplos

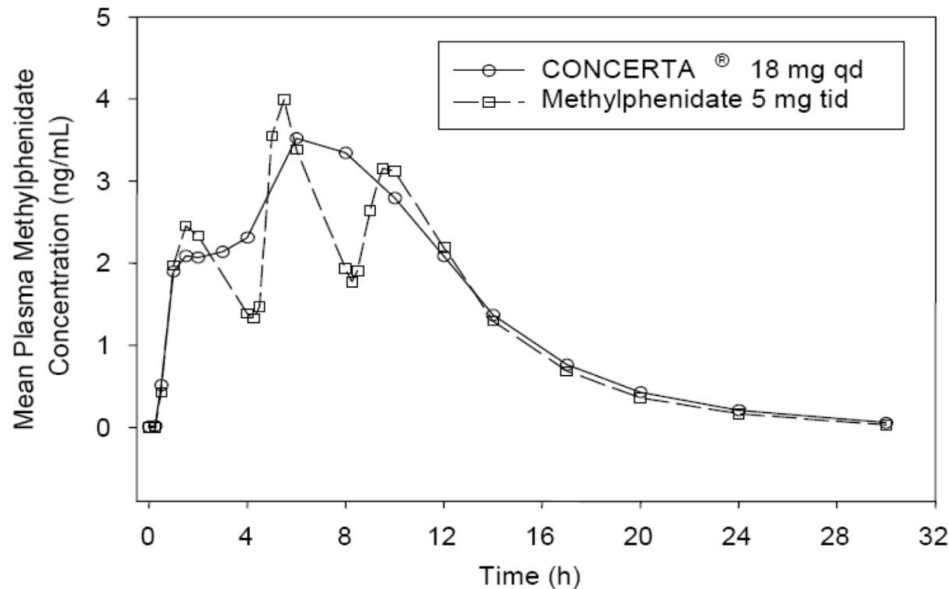
2. Estudo de Bioequivalência Metilfenidato

- Medicamento indicado como primeira escolha no tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)
- Possui liberação estendida
- Atualmente nos EUA: **Ritalina LA®**, comprimido de **Concerta®** e cápsula de Metadate CD®.
- No Brasil: genérico comercializado pela Sandoz



Exemplos

2. Estudo de Bioequivalência Metilfenidato



Em um estudo desenvolvido pelo FDA inicialmente **foi comparada a atividade do Metilfenidato de liberação imediata com a liberação estendida** mostrando que AUC após 3h se mantém para forma farmacêutica de liberação modificada

Exemplos

2. Estudo de Bioequivalência Metilfenidato

Proposta: Foram avaliados quatro parâmetros farmacocinéticos:

Jejum: C_{max} , AUC_{0-3h} , AUC_{3h-t} , AUC_{∞} .

Após Alimentação: C_{max} , AUC_{0-4h} , AUC_{4h-t} , AUC_{∞} .

Exemplos

3. Estudo e Bioequivalência para medicamentos Antiepiléticos

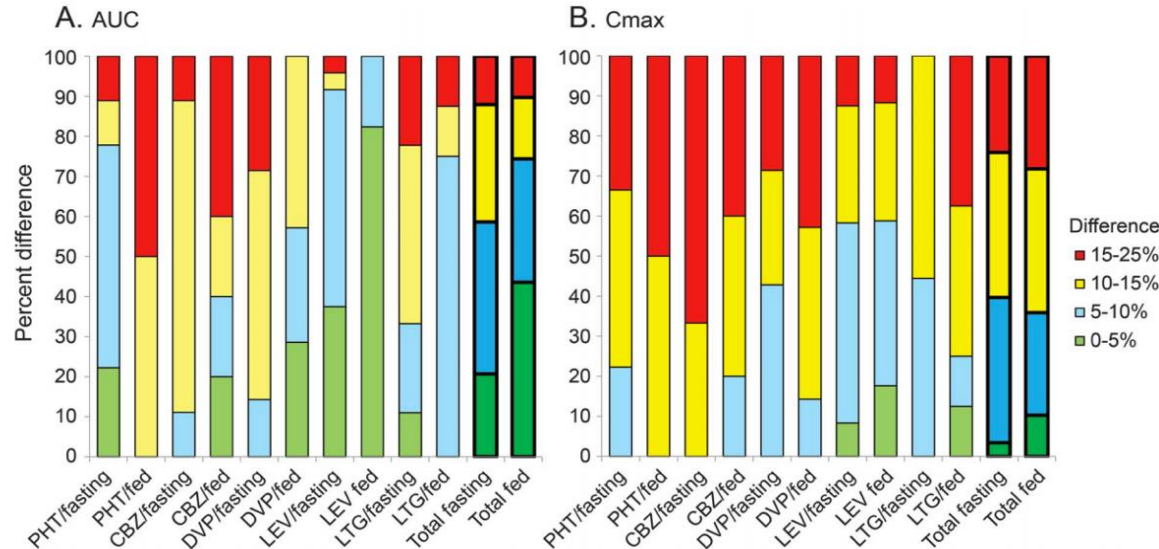
Proposta: Nesse estudo foram considerados os seguintes medicamentos: **fenitoina** (PHT) (8 produtos); **carbamazepina** (CBZ) (5 produtos); **Divalproex** (7 produtos); **Levatiracetam** (LEV) (15 produtos); e **lamotrigina** (LTG) (7 produtos)

Parâmetros: C_{max}, AUC_{0-t}, T_{max}

Exemplos

3. Estudos de Bioequivalência para medicamentos Antiepiléticos

Figure 1 Ninety percent confidence interval limits for AUC and Cmax generic/reference ratios

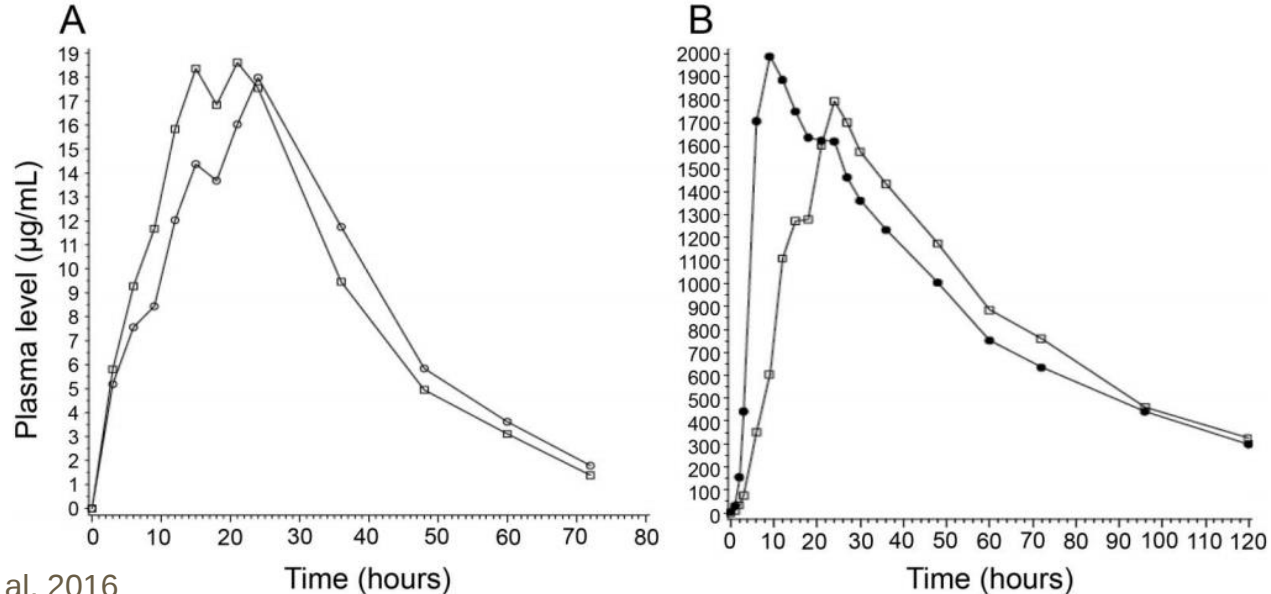


Differences in 90% confidence interval limits of total drug exposure (AUC) (A) and Cmax (B) geometric mean ratios for generic and reference modified-release antiepileptic drug formulations, classified in 5% increments. Percent of bioequivalence study results in each category are shown on the vertical axis. The majority of AUC and Cmax values differ by <15%. AUC = area under the curve; CBZ = carbamazepine; Cmax = maximum concentration; DVP = divalproex; LEV = levetiracetam; LTG = lamotrigine; PHT = phenytoin.

Exemplos

3. Estudo e Bioequivalência para medicamentos Antiepiléticos

Figure 4 Example concentration-time profiles from a single set of divalproex and a single set of lamotrigine generic and reference products



Exemplos

3. Estudo de Bioequivalência para medicamentos Antiepiléticos

Resultado:

86% das formulações apresentaram diferenças **menores que 15%** para AUC e Cmax.

Referências Bibliográficas

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1: Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms. United Kingdom, 2014.

NOEL, et al. Estudos de bioequivalência para formas de liberação modificada. Interfarma, v.16, nº 7-8, 2004. p 64-66.

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations. United States, 2001.

DAVIT, M. B. et al, Use of Partial AUC: Case Studies and BE Approaches, Pharmaceutical Science Advisory Committee Meeting, 2010 extraído de: <<https://www.fda.gov/downloads/AdvisodClinicalPharmacology/UCM209320.pdf>>, acesso em 11 de maio de 2017.

JOHNSON, L. E, et al, Assessing bioequivalence of generic modified-release antiepileptic drugs, Neurology, 2016, v. 86, nº 17, 1597-604

Dúvidas?

