

ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA: FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

Giovanna C. Oliveira do Nascimento, Marina Mancini e Veridiana Petenati da Rovare

INTRODUÇÃO

OMEPRAZOL

CIPROFLOXACINO

CLARITROMICINA

CONCLUSÃO



MEDICAMENTOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA

“Formulações farmacêuticas capazes de modificar a taxa ou o local onde a substância ativa é liberada.”



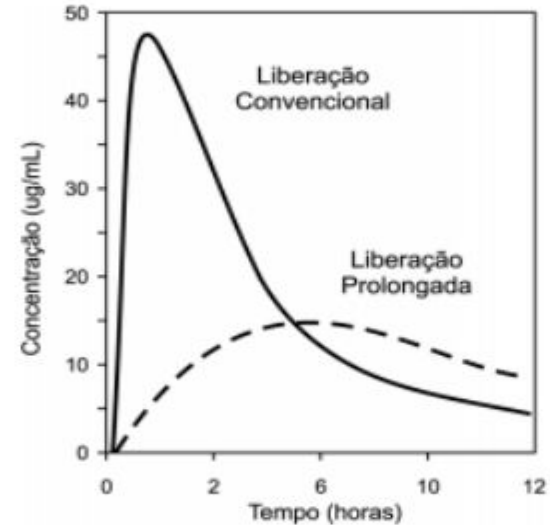
- ▶ liberação retardada → o fármaco é liberado após um certo período de tempo da administração;
- ▶ liberação prolongada → liberação gradual do fármaco e manutenção de sua concentração plasmática em níveis terapêuticos por um período prolongado de tempo

MEDICAMENTOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA



- ▶ ↓ frequência de administração
- ▶ ↑ eficácia e segurança
 - ↓ flutuação de níveis plasmáticos

↑ adesão do paciente



- ↑ variabilidade de biodisponibilidade
 - “dose-dumping”
- velocidade do esvaziamento gástrico

ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA

- ▶ **Brasil** → RE nº 896, de 29 de maio de 2003
 - Além dos estudos em jejum, devem ser feitos **estudos com alimentação**
 - 30 minutos após a alimentação altamente calórica
 - Dose única
 - Desenho randomizado
 - Dois períodos
 - Duas sequências
 - Cruzado
 - Não ingerir alimentos por 4 horas



Comprovação da bioequivalência entre o medicamento teste e o referênciade liberação modificada.

INTRODUÇÃO

OMEPRAZOL

CIPROFLOXACINO

CLARITROMICINA

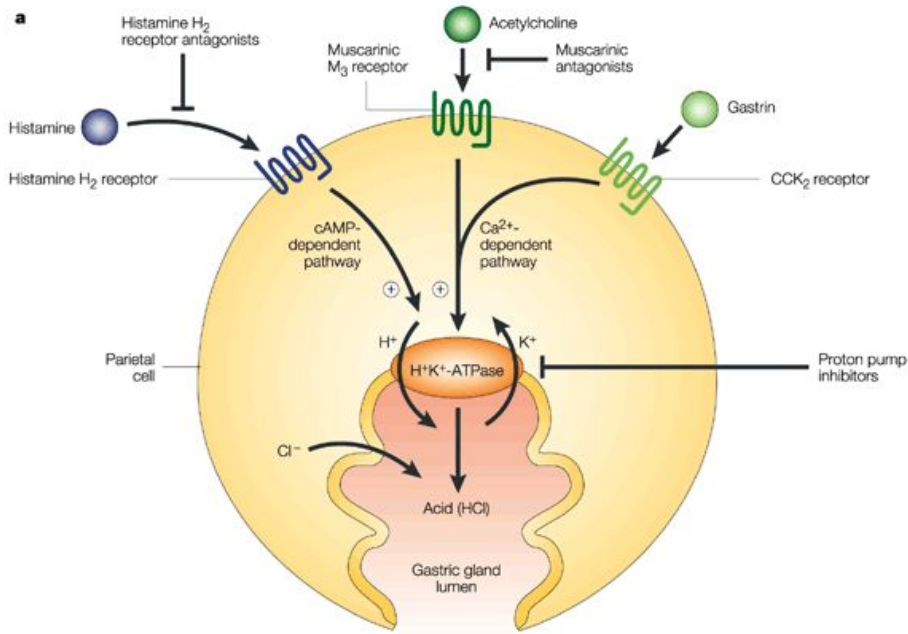
CONCLUSÃO





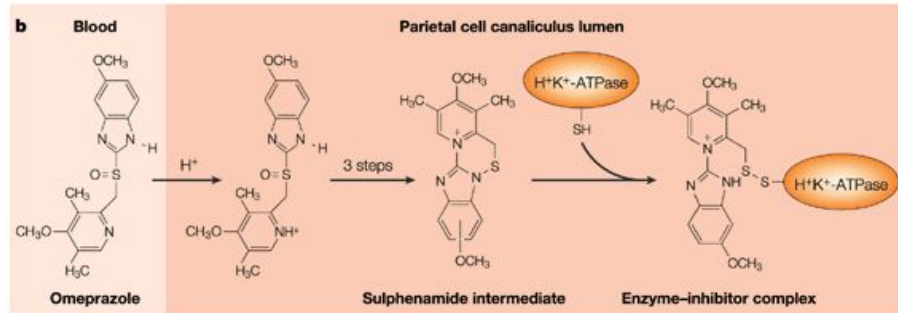
OMEPRAZOL

- ▶ inibidor da bomba de prótons
 - ↳ ativação em meio ácido
- ▶ liberação retardada → cápsulas gelatinosas duras contendo *pellets* com revestimento entérico



OMEPRAZOL

- ▶ inibidor da bomba de prótons
 ↳ ativação em meio ácido
- ▶ liberação retardada → cápsulas gelatinosas duras contendo *pellets* com revestimento entérico



OMEPRAZOL

Bioavailability and Bioequivalence of Two Enteric-Coated Formulations of Omeprazole in Fasting and Fed Conditions

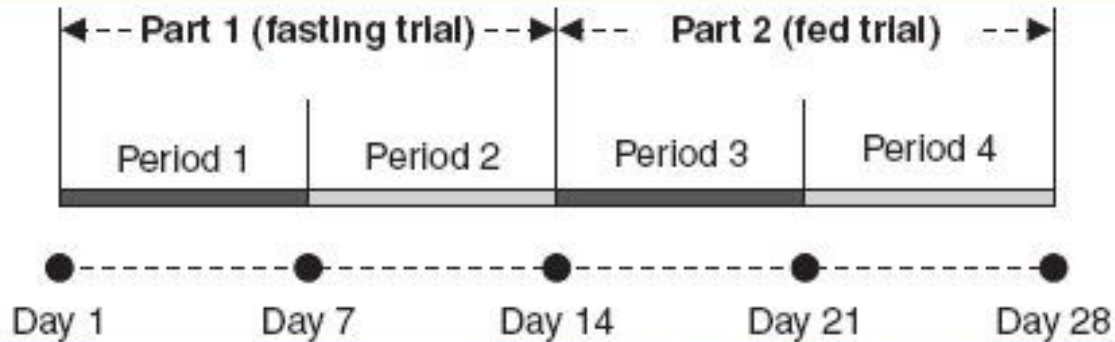
Manuel Vaz-da-Silva; Ana I. Loureiro; Teresa Nunes; Joana Maia; Susana Tavares; Amilcar Falcão; Pedro Silveira;
Luis Almeida; Patricio Soares-da-Silva

[DISCLOSURES](#) | Clin Drug Invest. 2005;25(6):391-399.

Teste: Ompranyl[®] (Laboratórios BIAL - Portela & C^a SA, S. Mamede do Coronado, Portugal)

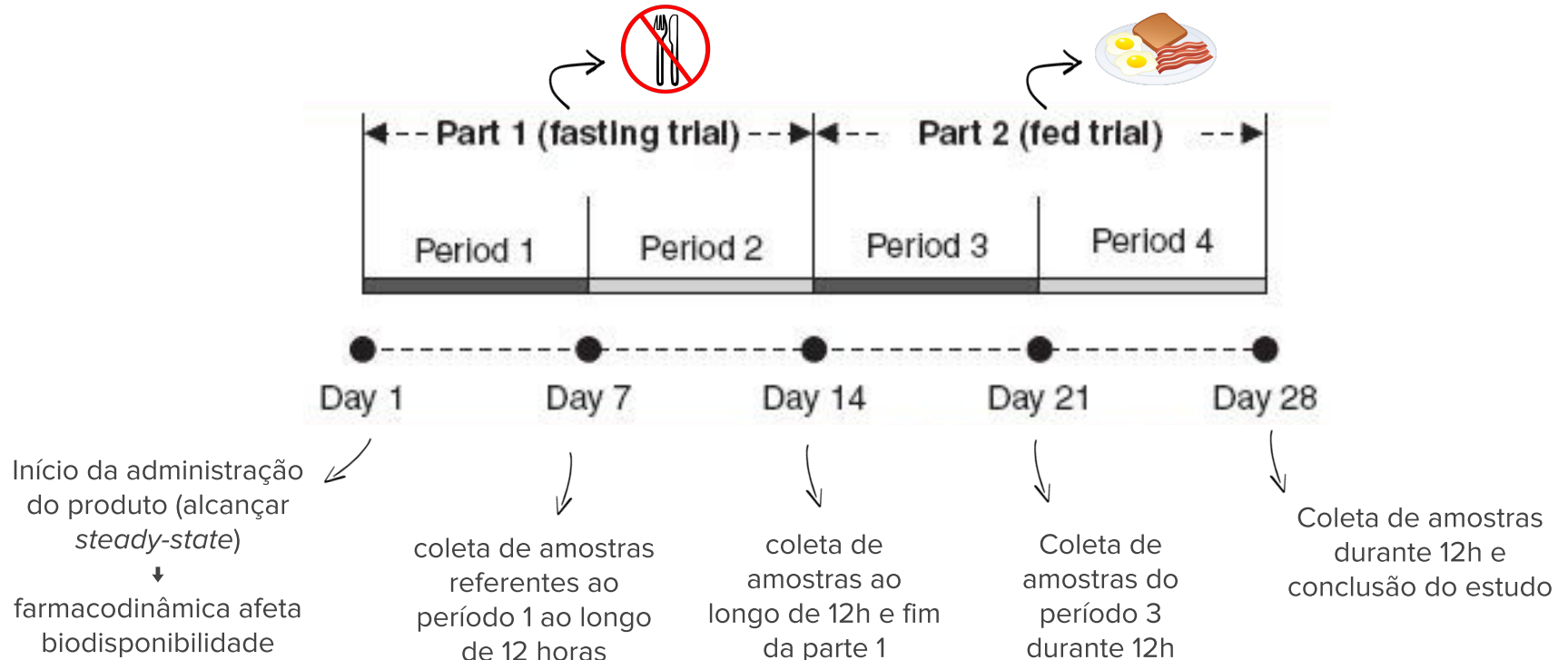
Referência: Mopral[®] (Astra Production, Sodertalje, Suécia; comercializado por AstraZeneca, Madri, Espanha)

OMEPRAZOL



- ▶ Estudo aberto, de centro único, composto de dois ensaios randomizados com delineamento cruzado 2x2 (um ensaio em jejum e um com alimentação);
- ▶ 24 voluntários (12♀ e 12♂);
- ▶ Dois períodos de tratamento sequenciais de 7 dias → dose múltipla;
- ▶ Níveis de omeprazol quantificados por HPLC de fase reversa com detecção UV.

OMEPRAZOL



- dose = 20mg; internação nas vésperas dos dias 7, 14, 21 e 28; não foi programado período de *wash-out*.

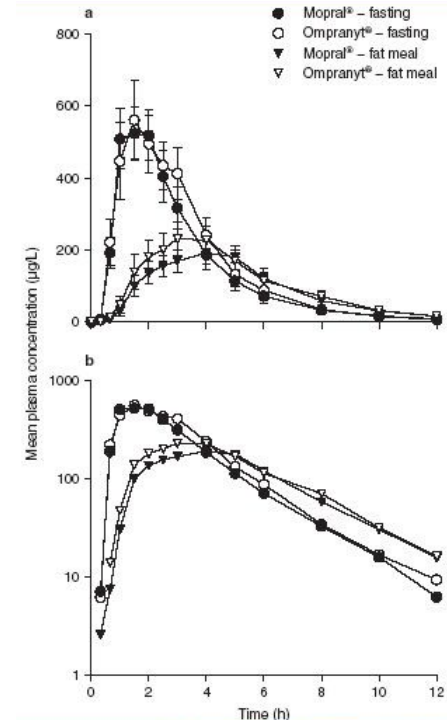
OMEPRAZOL

Formulation	Fasting			Fed		
	C _{max} (µg/L)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₁₂ (µg • h/L)	C _{max} (µg/L)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₁₂ (µg • h/L)
Ompranyl®	797 (471)	1.5 (1.0–3.0)	1932 (1611)	331 (227)	3.0 (1.0–10.0)	1250 (966)
Mopral®	747 (313)	1.0 (0.7–2.5)	1765 (1327)	275 (162)	4.0 (1.5–12.0)	1087 (861)

↪ redução significativa da velocidade e extensão de absorção no estudo com alimentação

Variable	Fasting		Fed	
	C _{max}	AUC ₀₋₁₂	C _{max}	AUC ₀₋₁₂
PE	1.01	1.09	1.21	1.16
90% CI	0.88, 1.16	0.95, 1.25	0.92, 1.59	0.92, 1.47

↪ intervalo em jejum: bioequivalência ✓
com alimentação: limite superior ultrapassa critério ✗



INTRODUÇÃO

OMEPRAZOL

CIPROFLOXACINO

CLARITROMICINA

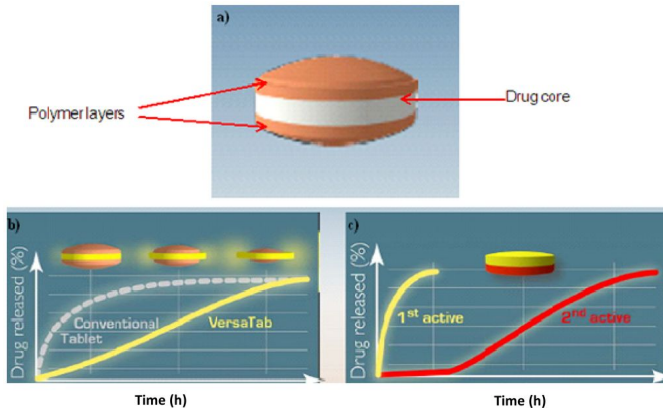
CONCLUSÃO





CIPROFLOXACINO

- ▶ antimicrobiano: inibição da topoisomerase bacteriana
- ▶ liberação prolongada → bicamada: uma de liberação imediata e a outra de liberação controlada



CIPROFLOXACINO

Bioequivalence of Two Oral Extended Release Formulations of Ciprofloxacin Tablets in Healthy Male Volunteers under Fed and Fasting Conditions

Derar M. Omari*, Dalia Johary, Isam I. Salem, Naji Najib and Assayed A.Sallam

Faculty of Pharmacy, Alzaytoonah Private University of Jordan, Amman, Jord

Teste: Formulação feita na Jordânia pela empresa Hikma PLC

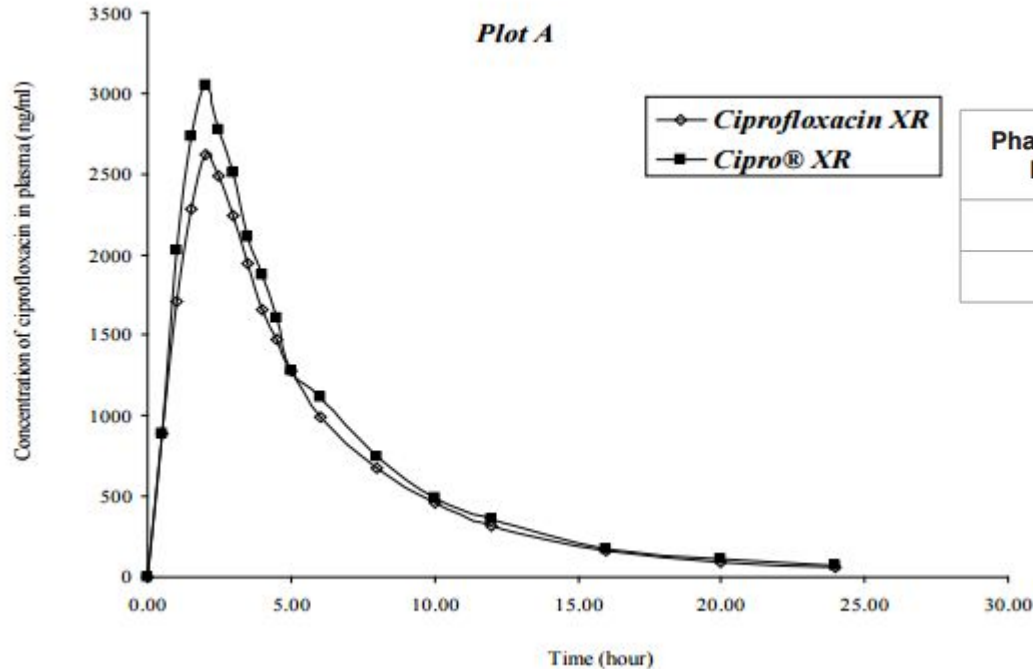
Referência: Cipro® XR, Bayer-health care, Alemanha

CIPROFLOXACINO



- ▶ Estudo aberto, de centro único, randomizado e com delineamento cruzado.
- ▶ 28 voluntários sadios (**TODOS HOMENS**)
 - 25 concluíram o estudo em jejum
 - 23 concluíram o estudo com alimentação
- ▶ *Wash-out* → 7 dias para cada um dos estudos
- ▶ Jejum de no mínimo 10 horas → ao longo da noite
- ▶ Alimentação → Café da manhã com alto teor calórico e alto teor de gordura
- ▶ Coleta de 18 amostras → 24 horas
- ▶ Níveis de ciprofloxacino quantificados por HPLC com detecção por fluorescência

CIPROFLOXACINO

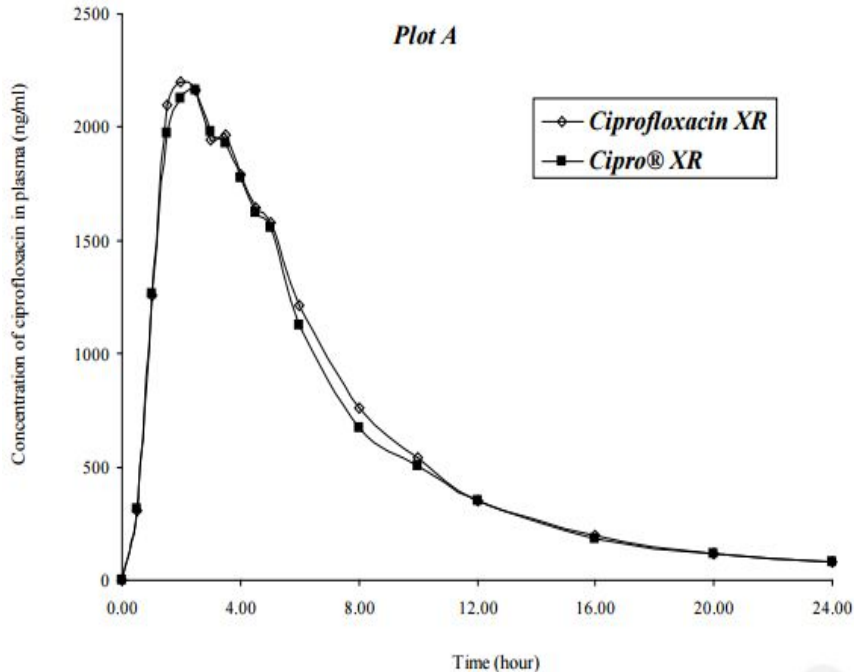


Pharmacokinetic Parameter	90% Confidence intervals of parametric means		
	Point estimate %	Lower Limit %	Upper Limit %
C_{max}	88.87	82.17	96.10
AUC_{0-t}	87.60	80.38	95.46

Estudo em jejum

↑ Biodisponibilidade do fármaco em jejum

CIPROFLOXACINO



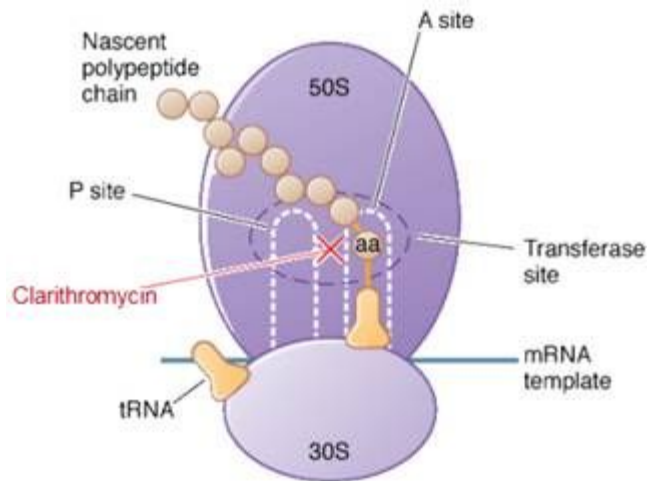
Pharmacokinetic Parameter	90% Confidence intervals of parametric means		
	Point estimate %	Lower Limit %	Upper Limit %
C_{max}	102.09	92.77	112.34
AUC_{0-t}	104.06	100.01	108.27

Estudo com alimentação

Bioequivalência
comprovada ✓

Influência do estudo com alimentação foi maior para a formulação de referência, em relação à formulação teste → Alterações na composição

INTRODUÇÃO
OMEPRAZOL
CIPROFLOXACINO
CLARITROMICINA
CONCLUSÃO



CLARITROMICINA

- ▶ antimicrobiano: inibição da subunidade 50S do ribossomo das bactérias
- ▶ liberação prolongada → maior efetividade terapêutica e diminuição do risco de desenvolvimento de resistência

CLARITROMICINA

Assessment of the Bioequivalence of Two Formulations of Clarithromycin Extended-Release 500-mg Tablets Under Fasting and Fed Conditions: A Single-Dose, Randomized, Open-Label, Two-Period, Two-Way Crossover Study in Healthy Jordanian Male Volunteers

Bashar A. Alkhalidi, PhD¹; Jaafar J. Tamimi, PhD²; Isam I. Salem, PhD^{2*}; Husain Ibrahim, PhD²; and Alsayed Alarabi I. Sallam, PhD^{3†}

¹Faculty of Pharmacy, University of Jordan, Amman, Jordan; ²Center for Bioequivalence and Pharmaceutical Sciences, The Arab Company for Drug Industries & Medical Appliances, Amman, Jordan; and ³The Arab Pharmaceutical Manufacturing Co. Ltd., Sult, Jordan

Teste: formulação disponível no Chile

Referência: -

- ▶ Estudo aberto, randomizado, de dose única, dois períodos e cruzado, separado em uma fase de jejum e outra com alimentação

CLARITROMICINA



▶ dose única → 500mg



▶ 38 voluntários: homens, adultos e saudáveis, entre 18 e 55 anos

▶ coleta de 18 amostras ao longo de 38 horas



▶ período de *wash-out* = 7 dias



▶ estudo em jejum

└ administração dos produtos após ao menos 12 horas de jejum



▶ estudo com alimentação

└ administração dos produtos após ingestão de café da manhã com alto teor calórico e alto teor de lipídeos



▶ níveis de claritromicina quantificados por HPLC com detecção eletroquímica

CLARITROMICINA

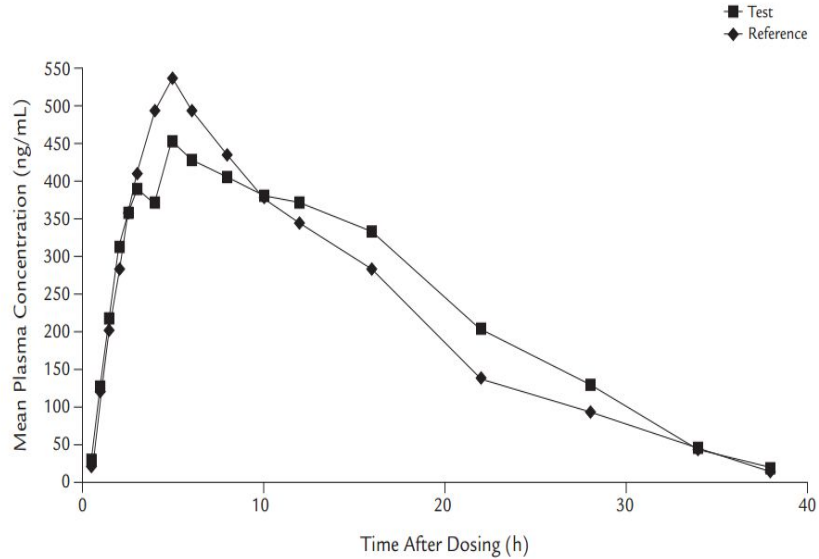


Figure 2. Fasting study: Mean clarithromycin plasma concentrations at various times after administration of the test (Klaribac® XL, The Arab Pharmaceutical Manufacturing Co. Ltd., Sult, Jordan) and reference (Klacid® XL, Abbott UK, Maidenhead, Berkshire, United Kingdom) formulations of clarithromycin extended-release 500-mg tablets (N = 38).

Parameter	Fasting
$\ln C_{\max}$	80.1–97.0
$\ln AUC_{0-t}$	92.5–121.7
$\ln AUC_{0-\infty}$	90.4–122.5

Estudo em Jejum

↑ Biodisponibilidade
do fármaco com
alimentação

CLARITROMICINA

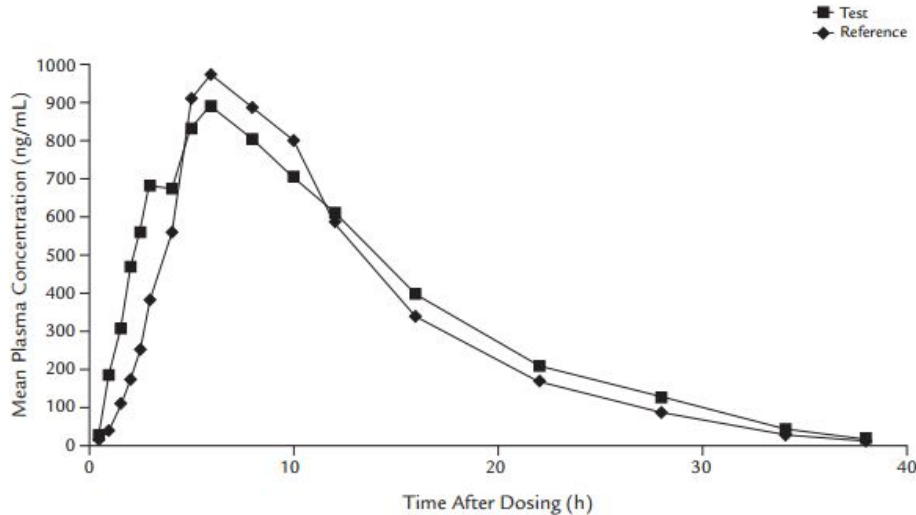


Figure 3. Fed study: Mean clarithromycin plasma concentrations at various times after administration of the test (Klaribac® XL, The Arab Pharmaceutical Manufacturing Co. Ltd., Sult, Jordan) and reference (Klacid® XL, Abbott UK, Maidenhead, Berkshire, United Kingdom) formulations of clarithromycin extended-release 500-mg tablets (N = 38).

Parameter	Fed
Ln C _{max}	82.7-105.7
Ln AUC _{0-t}	97.7-115.9
Ln AUC _{0-∞}	97.9-114.3

Estudo com Alimentação

Bioequivalência
comprovada ✓

O estudo com alimentação apresentou maior taxa e extensão de absorção, em relação ao jejum

INTRODUÇÃO
OMEPRAZOL
CIPROFLOXACINO
CLARITROMICINA
CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

Bioequivalência de FFSOLM:

↑ Variação de biodisponibilidade entre os voluntários



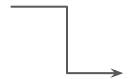
Maior probabilidade de interferência com a alimentação pelo maior tempo de permanência no TGI?



Realização de estudos farmacocinéticos em jejum e com alimentação

CONCLUSÃO

↑ Variabilidade de $C_{m\acute{a}x}$ nas FFSOLM



↑ Dificuldade de medição desse parâmetro



Possibilidade de se ampliar o critério de bioequivalência para 70-143% (como fármacos de alta variabilidade)

BIBLIOGRAFIA

ANVISA. Consulta Pública nº 78, de 4 de novembro de 2005, 07/11/2005.

BA, A. et al. Assessment of the bioequivalence of two formulations of clarithromycin extended-release 500-mg tablets under fasting and fed conditions: a single-dose, randomized, open-label, two-period, two-way crossover study in healthy Jordanian male volunteers. **Clinical therapeutics**, [S.L.], v. 30, n. 10, p. 1831-1843, 2008.

BRUNTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce A.; KNOLLMAN, Björn C.. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12 ed. Rio de Janeiro: Amgh Editora, 2012.

Cipro®: ciprofloxacino. Bayer S.A. Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura CRF-SP nº16532. Bula de remédio. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7475622014&pIdAnexo=2199608>.

Claritromicina. EMS S.A. Farm. Resp.: Dr. Ronoel Caza de Dio CRF-SP nº 19.710. Bula Remédio. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=491102015&pIdAnexo=2407528>.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms, 20/11/2014.

BIBLIOGRAFIA

MANADAS, Rui; PINA, Maria Eugénia; VEIGA, Francisco. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista brasileira de ciências farmacêuticas**, [S.L.], v. 38, n. 4, p. 375-399, 2002.

NOËL, F. et al. Estudos de bioequivalência para formas de liberação modificada. **Infarma**, [S.L.], v. 16, n. 7, p. 64-66, 2004.

OLBE, Lars; CARLSSON, Enar; LINDBERG, Per. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. **Nature Reviews Drug Discovery**. v. 2, p. 132-139, 2003.

OMARI, D. M. et al. Bioequivalence of two oral extended release formulations of ciprofloxacin tablets in healthy male volunteers under fed and fasting conditions. **Bioequivalence & bioavailability**, [S.L.], v. 3, n. 2, p. 38-42, 2011

PEZZINI, Bianca Ramos; SILVA, Marcos Antônio Segatto; FERRAZ, Humberto Gomes. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista brasileira de ciências farmacêuticas**, Cidade, v. 43, n. 4, p. 491-502, 2003.

VAZ-DA-SILVA, M. et al. Bioavailability and bioequivalence of two enteric-coated formulations of omeprazole in fasting and fed conditions.. **Clinical drug investigation**, [S.L.], v. 25, n. 6, p. 391-399, 2005.