

BIOFARMACOTÉCNICA

Introdução

Sílvia Storpirtis



**Professora Associada da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo
(FCF-USP)**

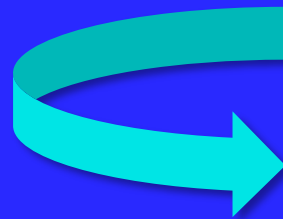
Conteúdo

- *Biofarmacotécnica (Biofarmácia): Definições e Aplicações na Área Farmacêutica*
- *Medicamento Inovador, Referência, Genérico e Similar*
- *Equivalência Farmacêutica*
- *Biodisponibilidade, Biodisponibilidade Absoluta, Biodisponibilidade Relativa, Bioequivalência de Medicamentos*
- *Equivalência Terapêutica*
- *Intercambialidade entre Medicamentos*



BIOFARMACOTÉCNICA

- **Área: Ciências Farmacêuticas**
- **Subárea: Medicamentos**
- **Biofarmácia ou Biofarmacotécnica**



“Biopharmacy – Biopharmaceutics”

O MEDICAMENTO SEGUNDO SUA ORIGEM

- *Fase Botânica - Desde o início da civilização*
- *Fase Química - Século XX (Química Fina)*
- *Biotecnologia - Século XXI*



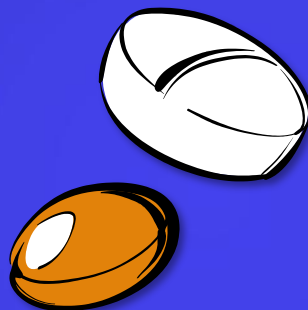
- *Formas Farmacêuticas Tradicionais*
- *Sistemas de Liberação*

DESAFIOS

- *Liberação do Fármaco no Local de Ação*
- *Modulação do Intervalo da Administração, a Velocidade de Liberação e a Duração do Efeito Farmacológico*

REQUISITOS FUNDAMENTAIS DO MEDICAMENTO

Qualidade, Eficácia Terapêutica e Segurança do Uso pelo Paciente



Via de Administração



**Princípio Ativo
Fármaco**
IFA - Ingrediente
Farmacêutico
Ativo

Forma Farmacêutica
IFA + Excipientes +
Processo
de Fabricação

**Desenvolvimento
Farmacotécnico**

DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO DE MEDICAMENTOS

- *Objetivo Terapêutico*
- *Formulação*
- *Processos de Fabricação*
- *Via de Administração*



Ciência

Universidade

Conhecimento



Agências Reguladoras

***Regulamentação
Técnica***

Registro e Pós-Registro

AGÊNCIAS REGULADORAS

Ciência da Regulação

Ética

Proteção da Saúde



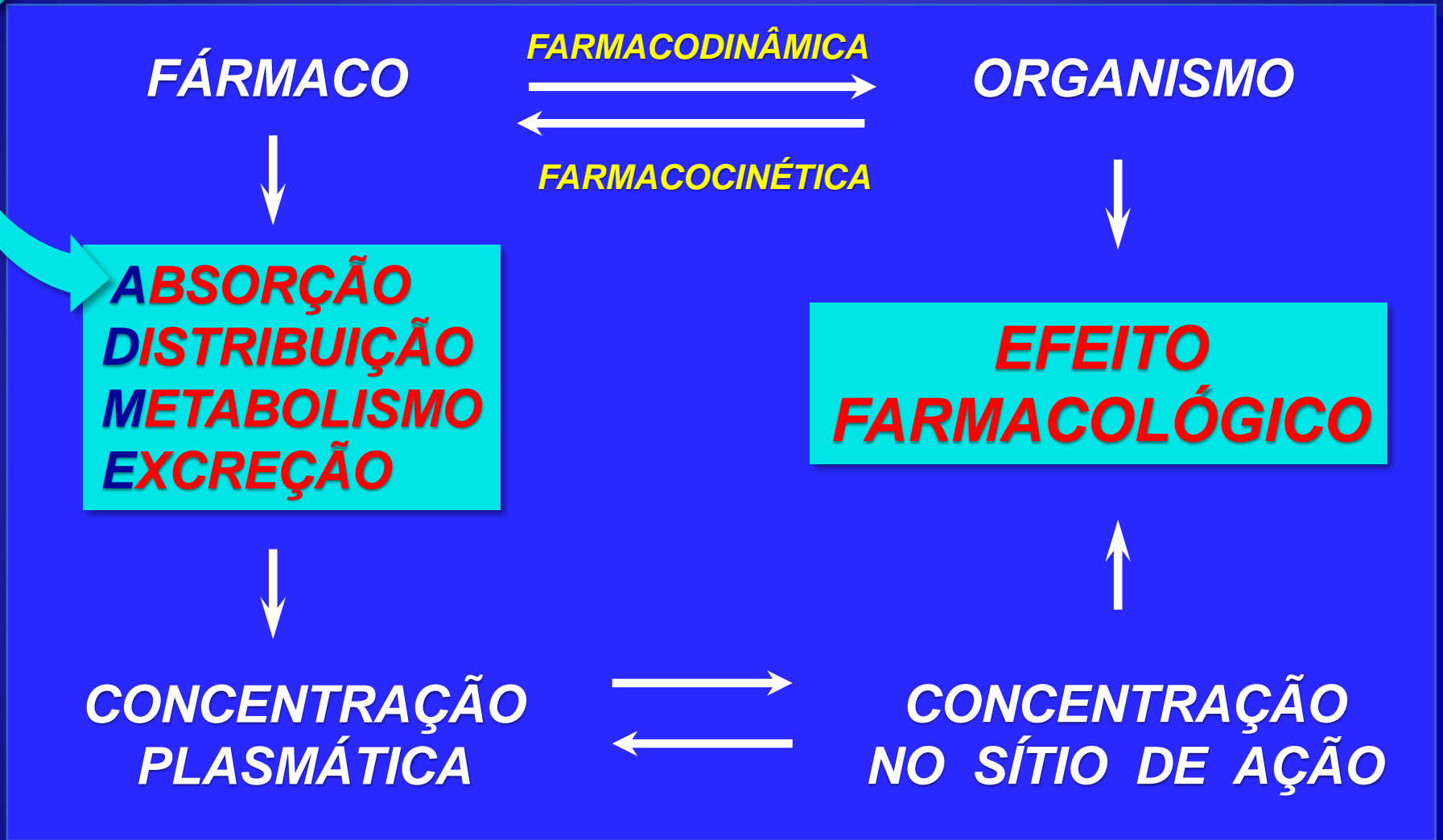
BIOFARMÁCIA ou BIOFARMACOTÉCNICA

“Ciência que Estuda a Inter-relação das Propriedades Físico-Químicas do Fármaco, da Forma Farmacêutica (FF) e da Via de Administração e sua influência sobre a Velocidade e a Extensão da Absorção Sistêmica do Fármaco”.

Envolve:

- **A Estabilidade do Fármaco na FF**
- **A Liberação do Fármaco da FF**
- **A Velocidade de Dissolução / Liberação do Fármaco no Local da Absorção**
- **Processos de Absorção do Fármaco**

BIOFARMÁCIA ou BIOFARMACOTÉCNICA



RELAÇÃO: BIOFARMACOTÉCNICA - FARMACOCINÉTICA - FARMACODINÂMICA
Ref.: STORPIRTIS, S. et al. *Farmacocinética Básica e Aplicada*. Guanabara Koogan. Cap. 1. p. 3-16. 2011.

APLICAÇÕES DA BIOFARMACOTÉCNICA NA ÁREA FARMACÊUTICA

- *Desenvolvimento Farmacotécnico de Medicamentos:*



*Inovadores
Genéricos
Similares (Brasil)*

- *Produção e Garantia da Qualidade*
- *Assuntos Regulatórios*



MEDICAMENTO INOVADOR e MEDICAMENTO GENÉRICO

Medicamento Inovador

Qualidade
Eficácia
Segurança

Biodisponibilidade Absoluta

Ensaio Não Clínicos
Ensaio Clínicos

REGISTRO
COMERCIALIZAÇÃO
FARMACOVIGILÂNCIA

Vencimento da Patente

Medicamento de Referência ou Comparador

Medicamento Genérico

Mesmo Fármaco
Mesma Dosagem
Mesma Forma Farmacêutica

Biodisponibilidade Relativa

INTERCAMBIABILIDADE ENTRE REFERÊNCIA E GENÉRICO
EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA

BPF

+

Equivalência Farmacêutica

+

Bioequivalência

BIODISPONIBILIDADE

Conceito Inicial

“Quantidade de fármaco que chega à biofase e é responsável pela ação farmacológica”.

Prof. Leslie Benet

Goodman & Gilman – As Bases Farmacológicas da Terapêutica (1.996).

BIODISPONIBILIDADE

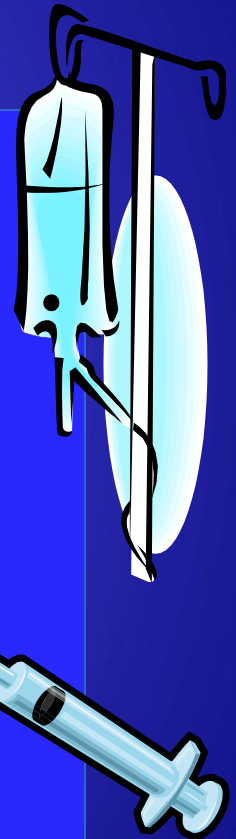
Constatações

Por definição, a Biodisponibilidade de um Medicamento Administrado por Via Intravascular é igual a 100%.



Não há Absorção.

A Dose está Totalmente Disponível no Organismo.



BIODISPONIBILIDADE

Constatações

Absorção: problemas potenciais de biodisponibilidade dependem da forma farmacêutica (formulação/processos) e da via de administração.



Via oral - Processos complexos envolvidos na absorção.



BIODISPONIBILIDADE

Conceito Atual



Velocidade e Extensão (Quantidade) pelas quais um fármaco é absorvido a partir de uma Forma Farmacêutica e se torna disponível no Sítio de Ação.

BIOFARMÁCIA ou BIOFARMACOTÉCNICA

“Ciência que Estuda a Inter-relação das Propriedades Físico-Químicas do Fármaco, da Forma Farmacêutica (FF) e da Via de Administração e sua influência sobre a **Velocidade e a Extensão da Absorção Sistêmica do Fármaco...**



... sobre a Biodisponibilidade”

**Medicamento
Qualidade**



Biodisponibilidade

Desempenho Clínico

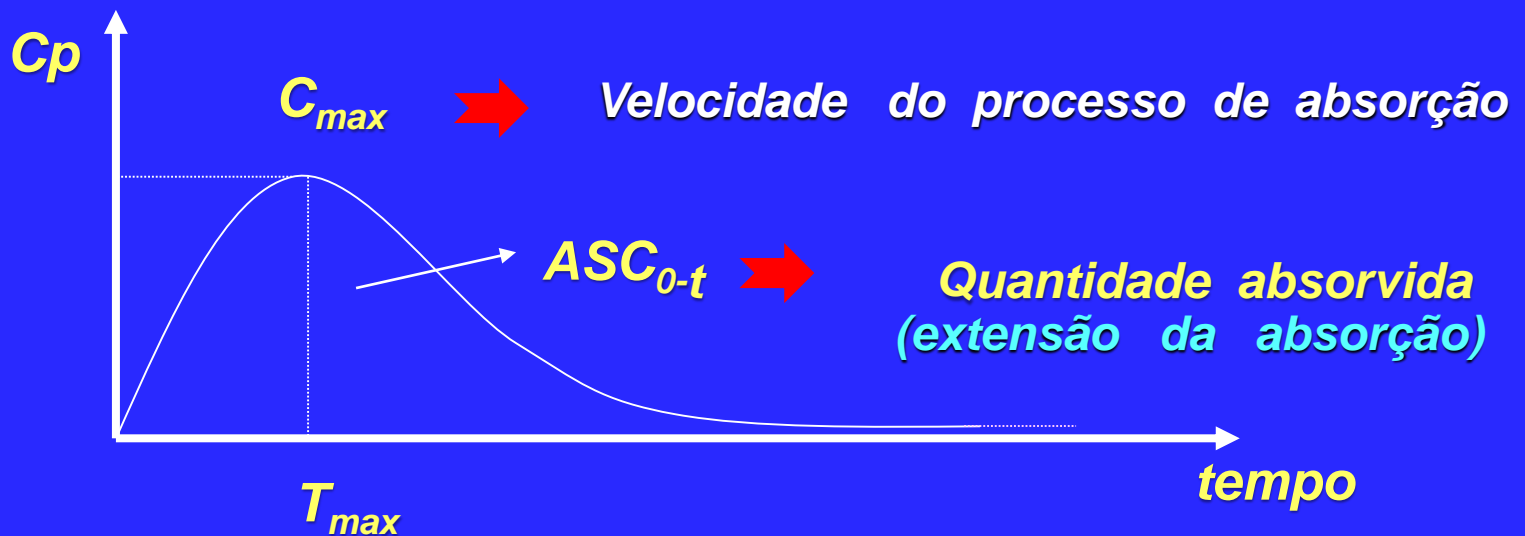
Gordon, J.; Potthast, H.; Sthal, M; Rágo, L. – The World Health Organization. In: SHARGEL, L. & KANFER, I. - Generic Drug Product Development - International Regulatory Requirements for Bioequivalence, Informa Healthcare, New York, 2.010, p. 284.



Quais são os Parâmetros Farmacocinéticos que possibilitam o cálculo da Biodisponibilidade ?

BIODISPONIBILIDADE

Parâmetros Farmacocinéticos



$$ASC_{extravasacular} = \frac{F \cdot Dose}{Cl}$$

***Quais são os tipos
de
Biodisponibilidade ?***

***BIODISPONIBILIDADE
ABSOLUTA***



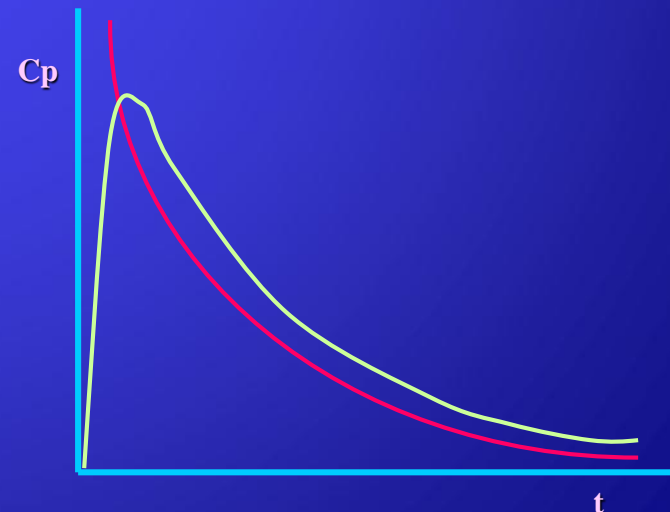
***BIODISPONIBILIDADE
RELATIVA***

BIODISPONIBILIDADE ABSOLUTA - F%

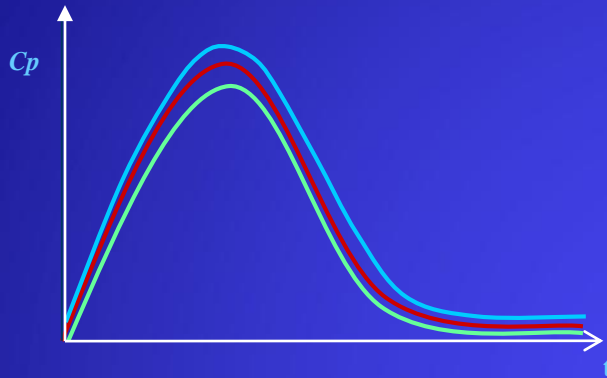
- *Fração Absorvida - Via Extravascular*
- *Referência: Solução Injetável (IV), quando possível*
- *Determinação para todas as formas farmacêuticas extravasculares de medicamentos inovadores*

$$F = \frac{ASC(T)}{ASC(R)} \times 100$$

$$F = 0 \text{ a } 100\%$$



BIODISPONIBILIDADE RELATIVA



$$F_R \% = \frac{ASC_{(T)}}{ASC_{(R)}} \times 100$$

- *Estudo comparativo - Teste x Referência com aplicações para medicamentos:*
- *Inovadores (registro - definição da forma farmacêutica definitiva e pós-registro)*
- **Genéricos**
- **Similares**

Qual é a Origem do Critério de Bioequivalência ?



Biodisponibilidade

Conceito relacionado a uma propriedade biológica derivada de um medicamento.

Absorção



Bioequivalência

Critério para comparar a biodisponibilidade entre medicamentos empregando-se um ensaio de biodisponibilidade relativa.



Uma reflexão ...

“Quando dois medicamentos dão origem a curvas de concentrações plasmáticas do fármaco versus tempo equivalentes, em termos de critérios estatísticos, não há evidência científica de que eles não geram os mesmos efeitos no organismo em relação à eficácia clínica e segurança”.

“A aplicação do ensaio de bioequivalência como um substituto dos testes de eficácia clínica e segurança representa um enorme impacto no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas, não somente para os genéricos, como também para os inovadores”.

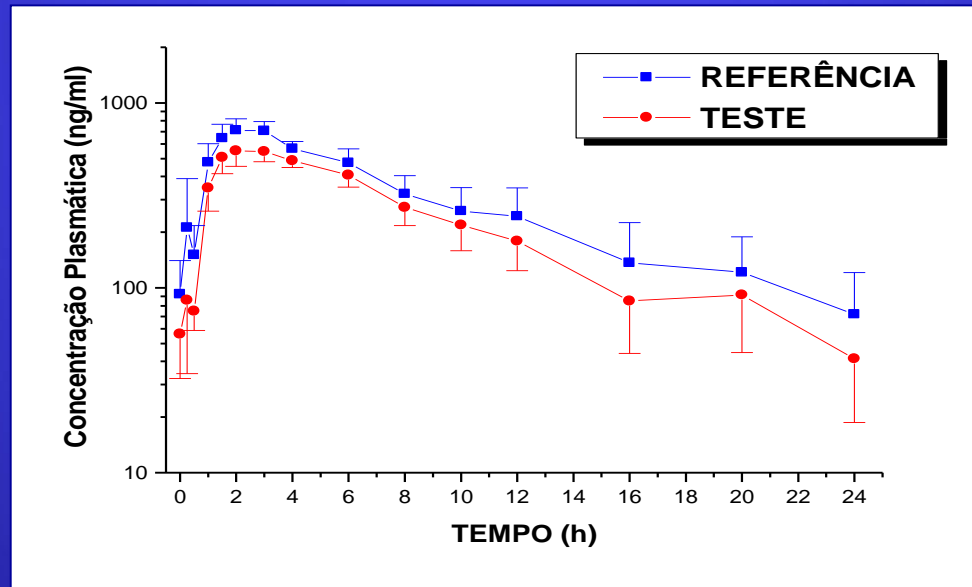
ISADORE KANFER - Introduction. In: SHARGEL, L. & KANFER, I. - Generic Drug Product Development - International Regulatory Requirements for Bioequivalence, Chapter 1, p. 1, Informa Healthcare, New York, 2.010.

“A Bioequivalência é a ferramenta para estabelecer Equivalência Terapêutica e tem especial utilidade para formas orais (absorção sistêmica relacionada com as concentrações plasmáticas e o efeito terapêutico)”.

ISADORE KANFER - Introduction. In: SHARGEL, L. & KANFER, I. - Generic Drug Product Development - International Regulatory Requirements for Bioequivalence, Chapter 1, p. 1, Informa Healthcare, New York, 2.010.

BIODISPONIBILIDADE RELATIVA EXEMPLO

CURVAS MÉDIAS OBTIDAS
n = 24 voluntários sadios



BIOEQUIVALÊNCIA

Critério de Aceitação*

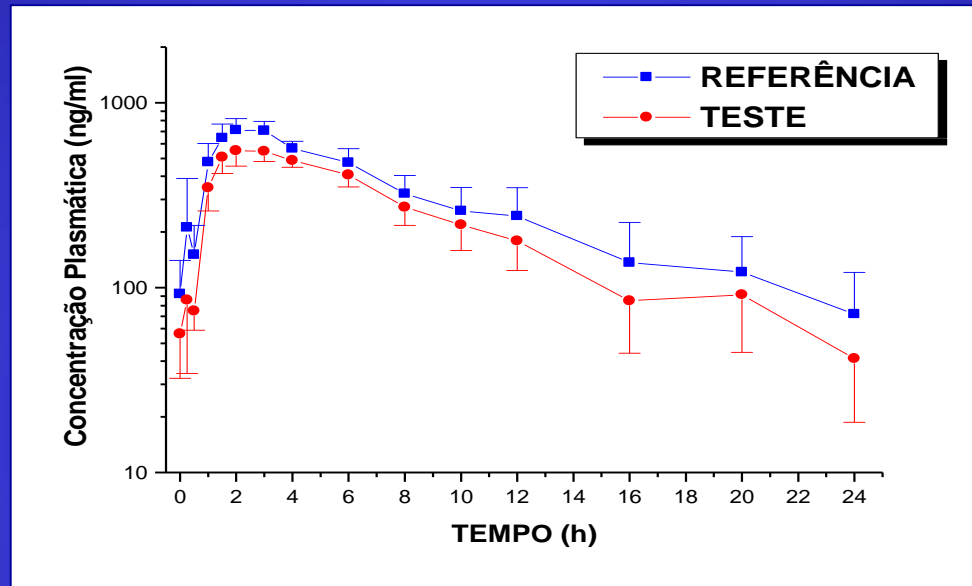
Dois Medicamentos (T = teste; R = referência) são considerados Bioequivalentes quando os Intervalos de Confiança de 90% das Razões

$\log A_{SCo-t} (T) / \log A_{SCo-t} (R)$ e

$\log C_{max} (T) / \log C_{max} (R)$ estão entre 80 e 125%

*** Adotado internacionalmente**

BIOEQUIVALÊNCIA - EXEMPLO



$$\frac{\log ASC_{(T)}}{ASC_{(R)}}$$

e

$$\frac{\log C_{max(T)}}{C_{max(R)}}$$

IC 90% entre 80 e 125%

BIOEQUIVALÊNCIA - EXEMPLO

MEDICAMENTO	ASC_{0-t}^* ($\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$)	C_{max}^* ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
TESTE (T)	651.325,03	15,05
REFERÊNCIA (R)	661.420,11	16,01
RAZÃO (PE)	98,5	94,0
IC 90%	82,5 - 101,2	80,2 - 99,5
ANOVA	NS	NS

PE = ponto estimado

***valores médios**

Exercício 1

Considerando os seguintes valores para ASC em microgramas/mL x h:

<i>Solução IV</i>	<i>Solução Oral</i>	<i>Comprimido</i>	<i>Cápsula</i>
<i>D=140 mg</i>	<i>D=700 mg</i>	<i>D=700 mg</i>	<i>D=700 mg</i>
29,0	145,0	116,0	116,0

- 1. Estimar a Biodisponibilidade Absoluta para a Solução Oral, o Comprimido e a Cápsula.*
- 2. Estimar a Biodisponibilidade Relativa do Comprimido tendo a Solução Oral como Referência.*

Exercício 2

Considerando os seguintes valores para ASC em microgramas/mL x h:

Genérico A Comprimido	Genérico B Comprimido	Medicamento de Referência Comprimido	Solução IV Referência
750,5	720,6	812,3	825,4

- 1. Estimar a Biodisponibilidade Absoluta do Medicamento de Referência.**
- 2. Estimar a Biodisponibilidade Relativa dos Genéricos A e B.**

BIBLIOGRAFIA

STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.E.; CHIANN, C.; GAI, M.N. - Biofarmacotécnica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2.009.

SHARGEL, L.; WU-PONG, S.; YU, A.B.C. - Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 5ª. Ed., McGraw-Hill, 2.005, 892p.

SHARGEL, L. & KANFER, I. - Generic Drug Product Development - Solid Oral Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, 2.005, 381p.

SHARGEL, L. & KANFER, I. - Generic Drug Product Development - International Regulatory Requirements for Bioequivalence, Informa Healthcare, New York, 2.010, 309p.