

BIOFARMACOTÉCNICA

*Histórico, Definições, Relação com
o Desenvolvimento
Farmacotécnico e Aplicações na
Área Farmacêutica*

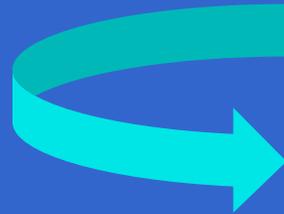


Profa. Associada Sílvia Storpirtis

- *Departamento de Farmácia - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP*

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*



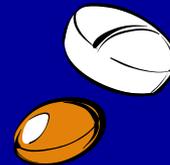
- ***Formas Farmacêuticas Tradicionais***
- ***Sistemas de Liberação***



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

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

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



Ciência

Universidade

Conhecimento



Agências Reguladoras
Regulamentação
Técnica

AGÊNCIAS REGULADORAS

Ciência da Regulação

Ética

Proteção da Saúde

Uso Racional de Medicamentos



ÁREA DE MEDICAMENTOS

Evolução da Regulamentação - USA

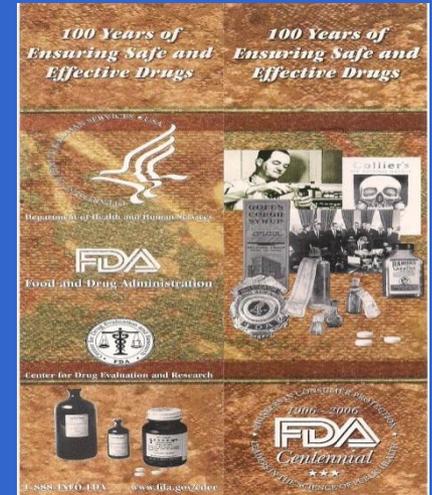
1906: Food and Drug Act - **Pureza**

1938: Federal Food, Drug and Cosmetic Act
Elixir de sulfanilamida com dietilenoglicol
- **Segurança**

1952: Durham - Humphrey Amendment - “Rx” e OTC

1962: Kefauver - Harris Amendment - (Talidomida) - **Eficácia**

1984: Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act
Genéricos (ANDA)



Biodisponibilidade e Bioequivalência
Equivalência e Terapêutica, Intercambialidade

ÁREA DE MEDICAMENTOS

Evolução da Regulamentação - Brasil

***1976 a 1996: Sem Patentes na Área de Medicamentos
Proliferação de Registro de Similares***

1996: Lei de Patentes

1998: Política Nacional de Medicamentos

1999: Criação da ANVISA

1999: Lei de Medicamentos Genéricos

***2003: Novas Resoluções da ANVISA para
Medicamentos Novos e Similares (Período de
Adequação)***

BIOFARMÁCIA ou BIOFARMACOTÉCNICA

Década de 1.960

“Os conceitos de **Biodisponibilidade e Bioequivalência** deram origem ao nascimento e desenvolvimento da nova **Ciência Farmacêutica** que se conhece como **Biofarmácia**, que pode ser considerada como a antiga **Farmácia Galênica** polarizada aos estudos **in vivo** do medicamento”.



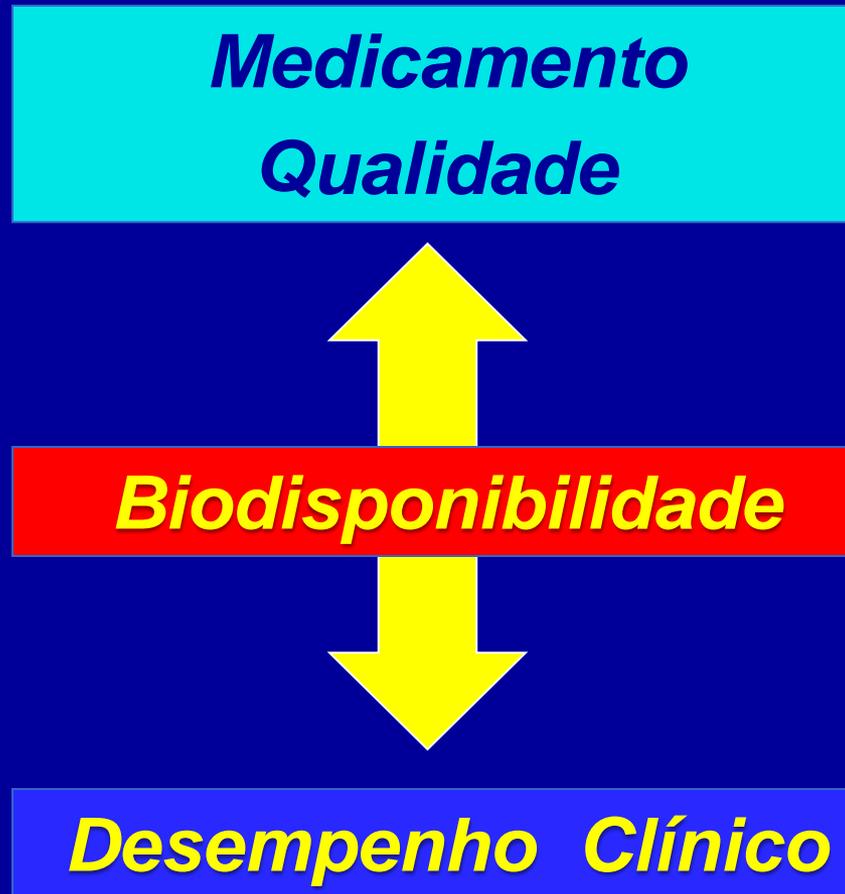
**José M^a Plá Delfina y Teresa M^a Garrigues Pelufo -
Nuevas vertientes de la Farmacia Galénica.
In: BERROZPE, J.D.; LANA O, J.M.; PLÁ DELFINA, J.M. -
Biofarmacia y Farmacocinética. Volumen I: Farmacocinética.
Editorial Sintesis. Madrid. Cap. 1, p. 17-21, 2.001.**

BIOFARMÁCIA ou BIOFARMACOTÉCNICA

“Biofarmácia é a Ciência que estuda a **Biodisponibilidade dos Fármacos em suas Formas Farmacêuticas e o modo de alcançar seu ótimo por meio do estudo das Interações entre: Fármaco - Forma Farmacêutica - Substrato Biológico”.**



*José M^a Plá Delfina y Teresa M^a Garrigues Pelufo -
Nuevas vertientes de la Farmacia Galénica.
In: BERROZPE, J.D.; LANA O, J.M.; PLÁ DELFINA,
J.M. - Biofarmacia y Farmacocinética. Volumen I:
Farmacocinética. Editorial Sintesis. Madrid. Cap. 1, p. 17-21, 2.001.*



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.

DEFINIÇÃO

BIOFARMÁCIA ou BIOFARMACOTÉCNICA

“Biofarmácia pode ser definida como a Ciência que Estuda a Inter-relação das Propriedades Físico-Químicas do Fármaco, da Forma Farmacêutica e da Via de Administração sobre a Velocidade e a Extensão da Absorção Sistêmica do Fármaco”.

Portanto, envolve os fatores que influenciam:

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



SHARGEL, L.; WU-PONG, S.; YU, A.B.C. Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. 5a. ed., New Baskerville: McGraw Hill, 2005.

BIOFARMÁCIA ou BIOFARMACOTÉCNICA

FÁRMACO

FARMACODINÂMICA

ORGANISMO

FARMACOCINÉTICA

ABSORÇÃO
DISTRIBUIÇÃO
METABOLISMO
EXCREÇÃO

EFEITO
FARMACOLÓGICO

CONCENTRAÇÃO
PLASMÁTICA

CONCENTRAÇÃO
NO SÍTIO DE AÇÃO

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:*

Novos (Inovadores)

Genéricos

Adequação dos Similares (Brasil)

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



**MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA
(Inovador)**

(Síntese / Purificação / Caracterização)



**Ensaio Pré-Clínico
(animais)**



**Ensaio Clínico - Fase I, II e III
(voluntários saudáveis e pacientes)**

**Desenvolvimento
Farmacotécnico
Em Paralelo**

**Farmacocinética
Biodisponibilidade
Eficácia Clínica
Efeitos adversos**



**Informações (bula): Posologia para
determinada Indicação Terapêutica**

**IND* = Investigational New Drug Application
(fármaco)**

NDA* = New Drug Application (medicamento)

**MEDICAMENTO GENÉRICO (G) OU
SIMILAR (S)**

**ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS E CLÍNICOS
NÃO SÃO REQUERIDOS**

**DESENVOLVIMENTO
FARMACOTÉCNICO**



- **Mesmo Fármaco**
- **Mesma Dosagem**
- **Mesma Forma Farmacêutica**



**MESMA POSOLOGIA E INDICAÇÃO
TERAPÊUTICA**

ANDA* = Abbreviated New Drug Application

* Nomenclatura adotada nos EUA (FDA)

BIOFARMACOTÉCNICA - METODOLOGIA

A Biofarmacotécnica baseia-se em Princípios Científicos fundamentais e em Métodos Experimentais:



- ❖ *Avaliação do Impacto das Propriedades Físico-Químicas do Fármaco, Estabilidade e **Produção Industrial** sobre o Desempenho do Medicamento no organismo.*
- ❖ *Avaliação dos Requisitos do Fármaco e da Forma Farmacêutica no Ambiente Fisiológico, relacionados ao **Uso Terapêutico Pretendido** e à Via de Administração.*

TIPOS DE ESTUDOS MAIS EMPREGADOS EM BIOFARMACOTÉCNICA

- *DISSOLUÇÃO (In Vitro)*
- *FARMACOCINÉTICOS (In Vivo)*
- *BIODISPONIBILIDADE ABSOLUTA (In Vivo)*
- *BIODISPONIBILIDADE RELATIVA (BIOEQUIVALÊNCIA) (In Vivo)*
- *SOLUBILIDADE E PERMEABILIDADE (BIOISENÇÃO) (In Vitro)*
- *CORRELAÇÃO (In Vitro - In Vivo)*

BIOFARMACOTÉCNICA



❖ *Ensaio In Vitro*

Avaliação da Liberação e da Dissolução do Fármaco a partir da Forma Farmacêutica:

- ❖ *Métodos Oficiais (Farmacopeicos)*
- ❖ *Métodos Não Oficiais*

FORMA FARMACÊUTICA SÓLIDA



FORMA FARMACÊUTICA LÍQUIDA

GRÂNULOS

PARTÍCULAS FINAS

FÁRMACO EM SOLUÇÃO

FÁRMACO NO SANGUE

SOLUÇÃO

PARTÍCULAS FINAS

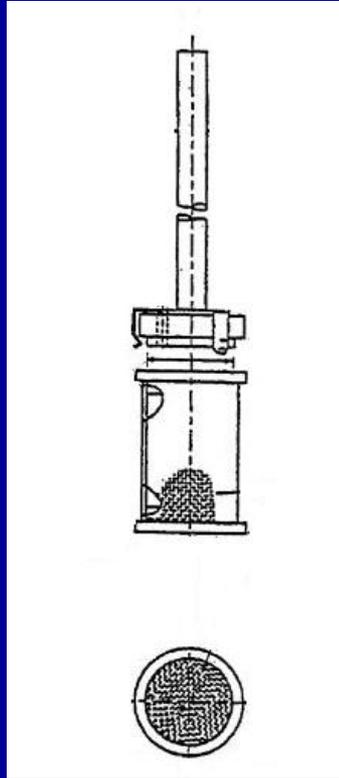
SUSPENSÃO

EFEITO TERAPÊUTICO

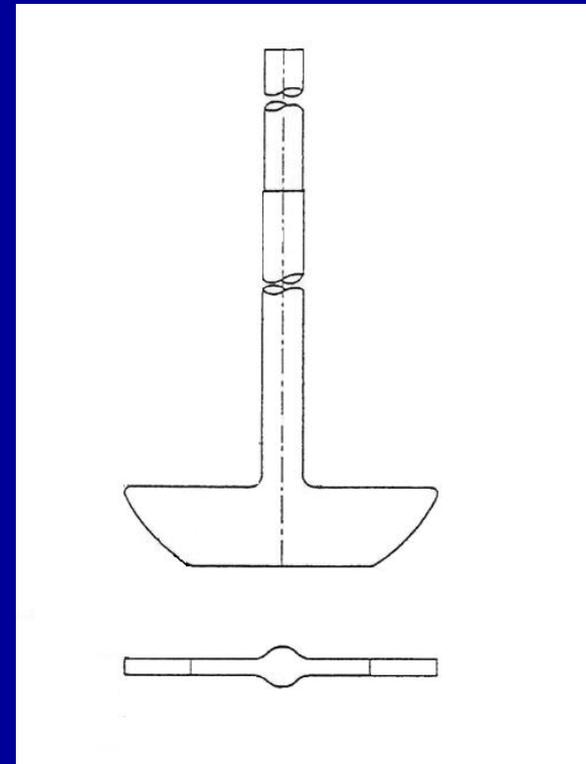


EQUIPAMENTO PARA ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO





Aparelho de Dissolução USP 1



Aparelho de Dissolução USP 2

MARQUES, M. R. C. - Dissolução de Medicamentos. In: STORPIRTIS, S. et al., Biofarmacotécnica. Cap. 7, p. 96 – 108, Guanabara-Koogan, 2009.

Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%)

Cristina Helena dos Reis Serra*, Sílvia Storpirtis

Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo

O presente estudo reporta os resultados comparativos obtidos através da avaliação da cinética e da eficiência de dissolução da cefalexina a partir de dois lotes (1 e 2) de diferentes produtos contendo tal fármaco disponíveis no mercado brasileiro (A e B) sob a forma de comprimidos de liberação convencional. Os perfis de dissolução foram determinados utilizando as seguintes condições: aparato 1 (cesta, 40 mesh); 100 rpm; 900 mL de água destilada mantida a $37 \pm 0,5$ °C. Amostras coletadas em: 5, 7, 10, 15, 20, 30, 40, 50 e 60 minutos e a concentração de cefalexina foi determinada por espectrofotometria UV (262 nm). A partir dos perfis de dissolução determinou-se: modelo matemático de liberação da cefalexina (primeira-ordem); porcentagem de cefalexina dissolvida em 30 minutos (Q30); constante da velocidade de dissolução (k); meta-vida de dissolução ($t_{50\%}$); eficiência de dissolução (ED%). Os valores Q30 obtidos indicaram que os produtos A2 e B2 se apresentaram de acordo com as especificações farmacológicas. A comparação entre os perfis indicou diferenças estatisticamente significativa entre os produtos A2 e B1 (análise comparativa dos parâmetros cinéticos), A1 e B2 (análise comparativa pelos fatores de diferença - f_1 e similaridade - f_2) e B1 e B2 (análise comparativa dos parâmetros cinéticos e da ED%).

*Correspondência:

C. H. R. Serra
Departamento de Farmácia
Laboratório de Farmacocinética
Universidade de São Paulo
Av. Paul. César Pezoto, 100,
Cidade Universitária,
05508-000 - São Paulo, SP, Brasil
E-mail: ceras@usp.br

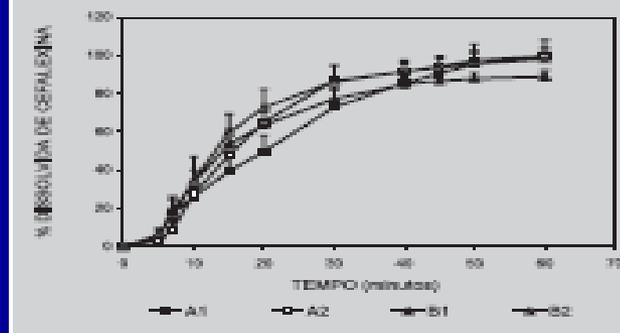


FIGURA 1 - Perfis de dissolução da cefalexina a partir dos comprimidos (300 mg), produtos A e B (lotes 1 e 2), em água a 37 °C, velocidade de agitação a 100 rpm. Os valores correspondem a média de seis determinações. As barras representam os desvios-padrão.

TABELA II - Parâmetros estatísticos dos estudos de regressão, aplicando modelo de zero ordem e primeira ordem, derivados dos perfis de dissolução dos produtos A e B (lotes 1 e 2)

Modelo	Ordem Zero		Primeira Ordem	
	r	F	r	F
A1	0,9825 *	269,78	0,9986 *	568,60
A2	0,9614 *	83,77	0,9989 *	342,18
B1	0,9345 *	48,76	0,9986 *	518,91
B2	0,9532 *	60,05	0,9971 *	543,97

r = índice de correlação; F = relação de variância maior e menor; * $p < 0,0001$

TABELA IV - Valores médios dos parâmetros cinéticos (desvios-padrão) a partir do modelo de cinética de primeira ordem, derivados dos perfis de dissolução dos produtos A e B (lotes 1 e 2)

Produtos	$t_{50\%}$ (min)	Q 30 (%)	k (min^{-1})
A1	14,22 ($\pm 4,40$)	72,62 ($\pm 9,77$)	0,05 ($\pm 0,01$)
A2	10,18 ($\pm 2,05$)	83,21 ($\pm 5,76$)	0,07 ($\pm 0,01$)
B1	15,85 ($\pm 1,01$)	73,32 ($\pm 3,20$)	0,04 ($\pm 0,00$)
B2	10,00 ($\pm 3,17$)	84,33 ($\pm 8,96$)	0,07 ($\pm 0,02$)

Os valores representam os parâmetros cinéticos calculados, em que: k = constante de velocidade de dissolução (min^{-1}); $t_{50\%}$ = tempo no qual se dissolvem 50% da cefalexina (min); Q30 = quantidade de cefalexina dissolvida aos 30 minutos (%)



Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida comercializados no Brasil

Mahle, F.¹; Goelzer, F.¹; Adriano, J.¹; Felipe, M.¹; Vier, N.¹; Carli, R.B.G.^{1,2}; Rosa, T.¹; Couto, A.G.¹; Lucinda-Silva, R.M.^{1*}

¹Curso de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas, NIQFAR, Universidade do Vale do Itajaí, UNIVALI, Itajaí, SC, Brasil

²Curso de Farmácia, União de Ensino do Sudoeste do Paraná, UNISEP, Dois Vizinhos, PR, Brasil

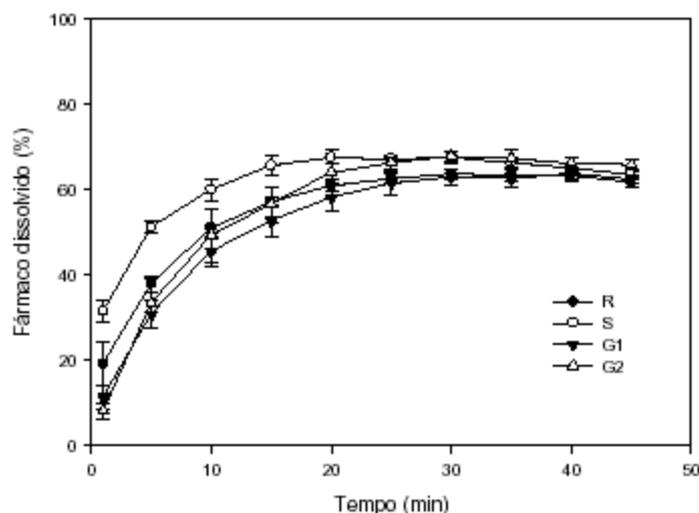
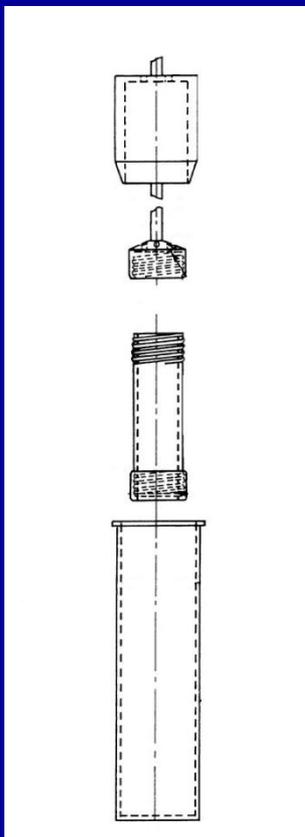


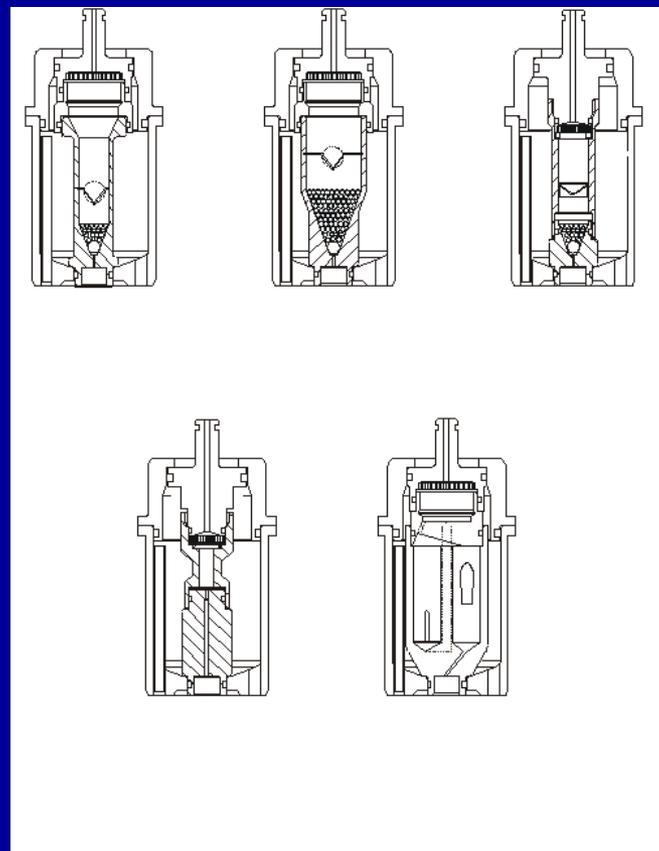
Figura 1. Perfil de dissolução das formulações contendo hidroclorotiazida. R (referência); S (similar); genéricos (G1 e G2).

Tabela 3 - Fatores de diferença (f_1) e de similaridade (f_2) dos comprimidos de hidroclorotiazida similar (S) e genéricos (G1 e G2), em relação ao referência (R).

Grupos	f_1	f_2
R x S	11,94	55,79
R x G1	5,75	68,52
R x G2	0,70	65,62

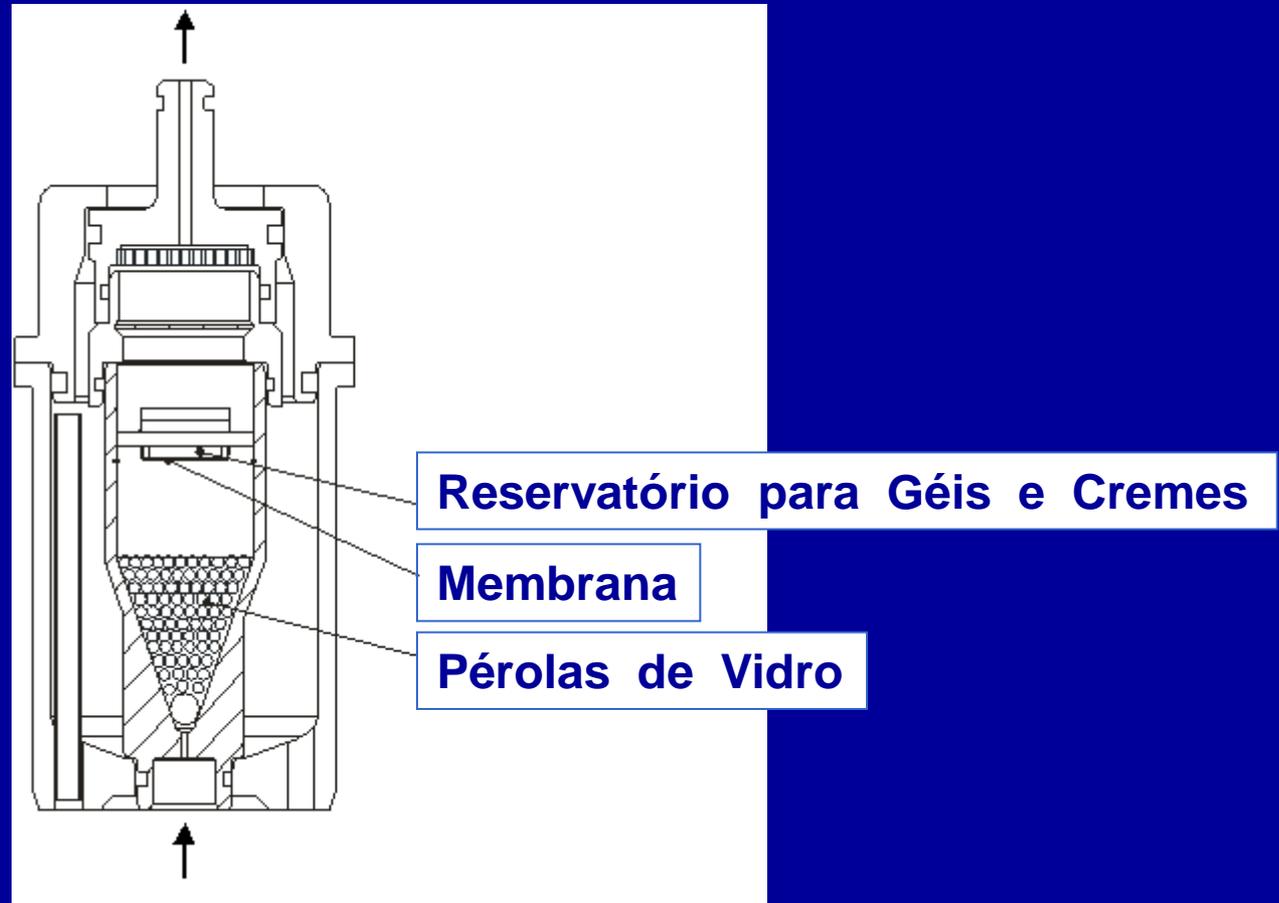


Aparelho de Dissolução USP 3
Cilindros Recíprocos
Formas Farmacêuticas de Liberação Modificada
(Grânulos Revestidos)



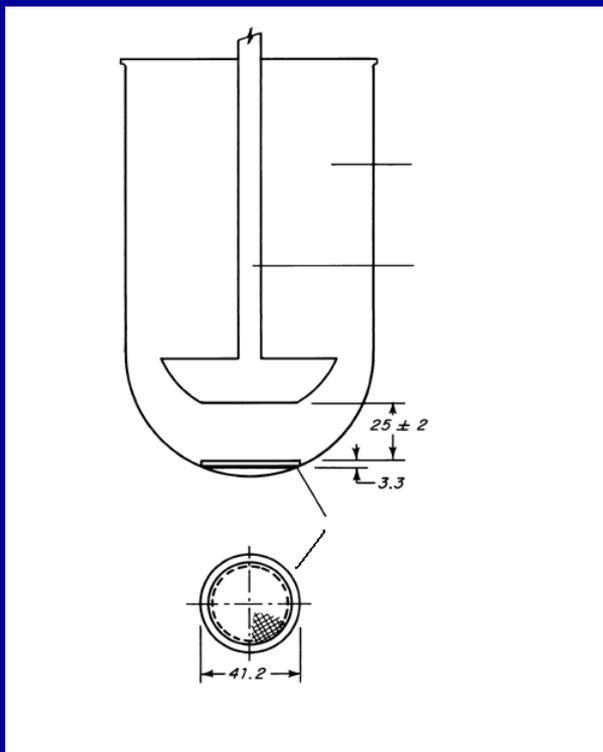
Aparelho de Dissolução USP 4
Célula de Fluxo
(Todas as Formas Farmacêuticas, exceto
Goma de Mascar e Adesivo Transdérmico)

MARQUES, M. R. C. - Dissolução de Medicamentos. In: STORPIRTIS, S. et al., Biofarmacotécnica. Cap. 7, p. 96 – 108, Guanabara-Koogan, 2009.

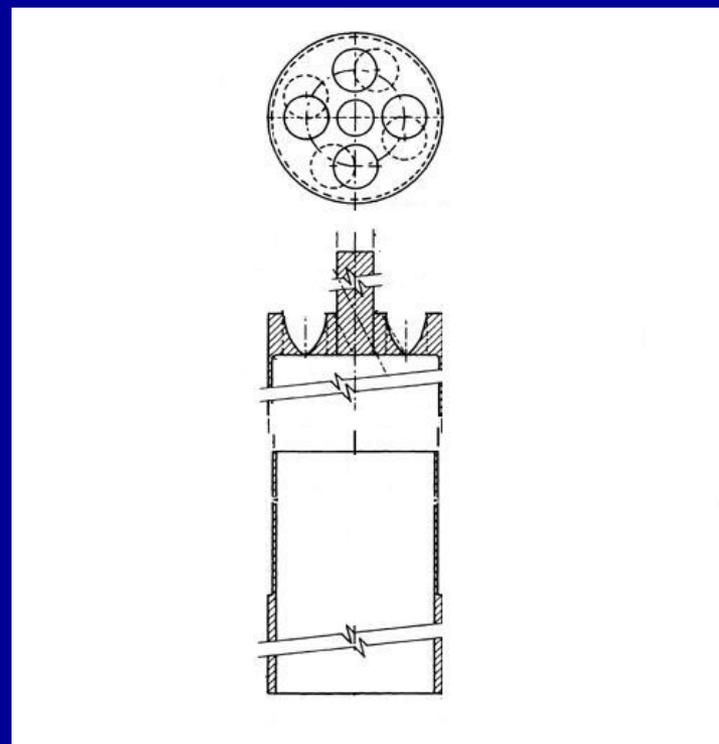


***Aparelho de Dissolução USP 4
Célula de Fluxo para Formas Farmacêuticas Semissólidas
de Uso Tópico***

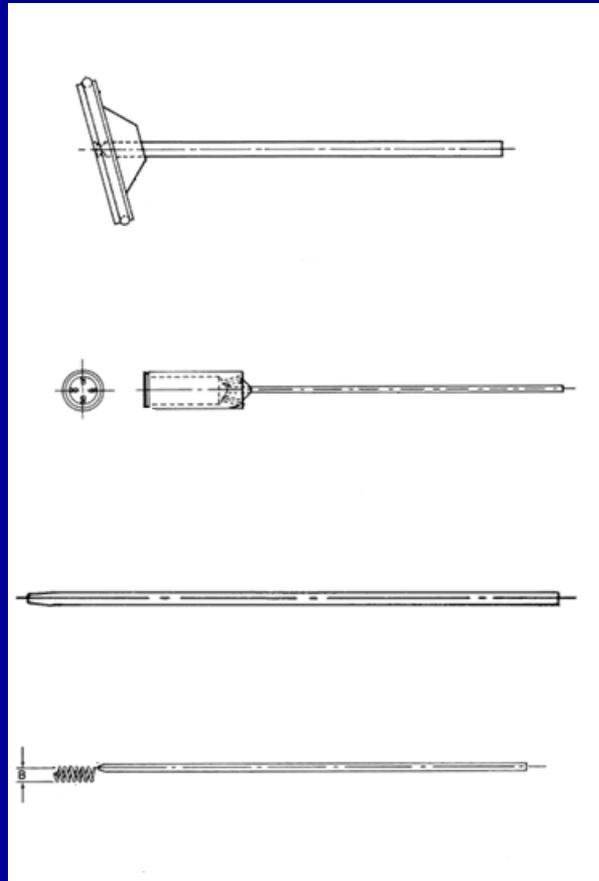
MARQUES, M. R. C. - Dissolução de Medicamentos. In: STORPIRTIS, S. et al., Biofarmacotécnica. Cap. 7, p. 96 – 108, Guanabara-Koogan, 2009.



Aparelho de Dissolução USP 5
Pá sobre Disco (Modificação do USP 2)
(Para Adesivo Transdérmico)

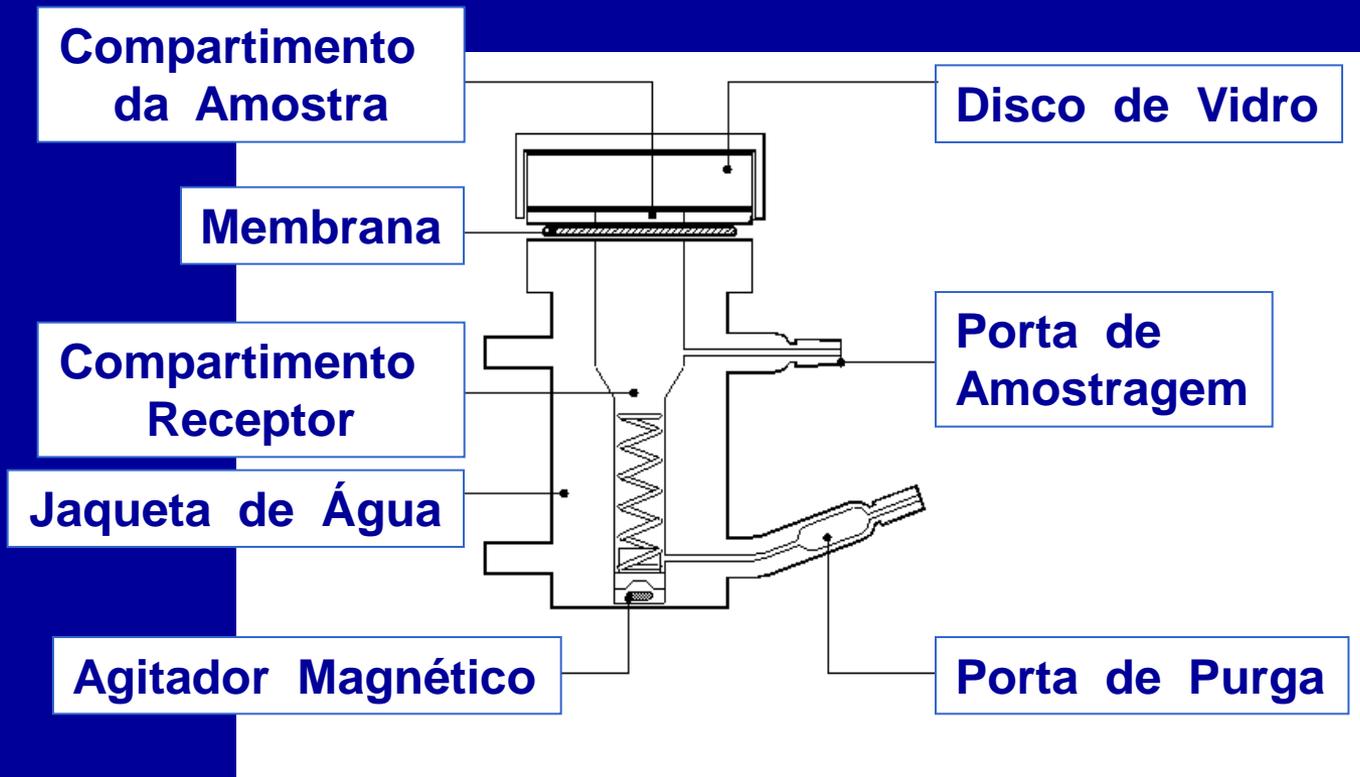


Aparelho de Dissolução USP 6
Cilindro (Modificação do USP 1)
(Para Adesivo Transdérmico)



***Aparelho de Dissolução USP 7
Suportes para Adesivo Transdérmico
e para Comprimido Tipo Bomba Osmótica***

MARQUES, M. R. C. - Dissolução de Medicamentos. In: STORPIRTIS, S. et al., Biofarmacotécnica. Cap. 7, p. 96 – 108, Guanabara-Koogan, 2009.



***Célula de Difusão do Tipo Franz
para Formas Farmacêuticas Não Convencionais
ou com Tecnologia Inovadora***

MARQUES, M. R. C. - Dissolução de Medicamentos. In: STORPIRTIS, S. et al., Biofarmacotécnica. Cap. 7, p. 96 – 108, Guanabara-Koogan, 2009.

Comparison of Bidirectional Lamivudine and Zidovudine Transport Using MDCK, MDCK–MDR1, and Caco-2 Cell Monolayers

JACQUELINE DE SOUZA,¹ LESLIE Z. BENET,² YONG HUANG,² SÍLVIA STORPIRTIS³

¹Departamento de Farmácia (DEFAR), Escola de Farmácia, UFOP, Rua Costa Sena, 171 Centro, Ouro Preto, MG, Brazil

²Department of Biopharmaceutical Sciences, University of California-San Francisco, San Francisco, California

³FCF/USP Av. Prof. Lineu Prestes, 560-Cidade Universitária, Butantã, São Paulo, SP, Brazil

Received 4 November 2008; revised 11 January 2009; accepted 11 February 2009

Published online 26 May 2009 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI 10.1002/jps.21744

Keywords: Caco-2 cells; permeability; bioavailability; P-glycoprotein; passive diffusion; MDCK cells; MDCK–MDR1 cells; lamivudine; zidovudine; efflux pumps.



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 58 (2004) 145–150

European
Journal of
Pharmaceutics and
Biopharmaceutics

www.elsevier.com/locate/ejpb

Research paper

Biopharmaceutical characterization of sotalol-containing oral immediate release drug products

Axel Alt^{a,*}, Henrike Potthast^b, Juergen Moessinger^c, Barbara Sickmüller^d, Helga Oeser^b

^aMiP International Pharma Research GmbH, Muehlstrasse, St Ingbert, Germany

^bZentrallaboratorium Deutscher Apotheker, Eschborn, Germany

^cChephasaar GmbH, St Ingbert, Germany

^dBundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Berlin, Germany

Received 8 August 2003; accepted in revised form 20 February 2004

Available online 2 April 2004

Abstract

The objective of this study was replacing an in vivo bioequivalence study by generating suitable in vitro data in order to get generic marketing authorisation. Solubility and permeability of sotalol hydrochloride were determined thereby achieving classification of this compound according to the biopharmaceutical classification system. In addition comparative investigation of in vitro dissolution properties of different Sota-saar[®] formulations and the reference product provided satisfying justification to waive in vivo bioavailability (BA)/bioequivalence (BE) studies. The investigations on solubility were performed considering the highest dose strength in aqueous media (250 ml) with pH conditions between pH 1.0 and 7.5. Permeability was studied using the human colorectal carcinoma cell line Caco-2. In vitro as well as in vivo data suggest high permeability of the drug compound through the intestinal membrane. Thus, evaluation of solubility and permeability allow sotalol hydrochloride to be classified as biopharmaceutics classification system class I drug. In vitro dissolution profiles demonstrate comparable rapid dissolution (more than 85% in 15 min) for test and reference products. Summarizing, relevant prerequisites are fulfilled to waive BA/BE studies.

© 2004 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Sotalol HCl; Biopharmaceutics classification system; Dissolution; Solubility; Permeability; Caco-2

BIOFARMACOTÉCNICA



❖ *Ensaio In Vivo*

Métodos Sensíveis, Precisos e Exatos para Quantificar o Fármaco e/ou Metabólitos em Líquidos Biológicos:

❖ *Matrizes Complexas*

❖ *Farmacocinética como Ferramenta*

Ensaio In Vivo

- **Planejamento / Justificativa**
- **Protocolo aprovado por Comitê de Ética independente**
- **Seleção dos Voluntários / Pacientes**
- **Desenho adequado**
- **Administração do Medicamento**
- **Coleta de Líquidos Biológicos**
- **Quantificação do Fármaco / Metabólitos**
- **Análise Farmacocinética**
- **Análise Estatística**



Evaluation of the bioequivalence of capsules containing 150 mg of fluconazole

V. Porta*, K.H. Chang, S. Storpirtis

Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Av. Prof. Lineu Prestes, 580, São Paulo, SP 05508-900, Brazil

Received 30 April 2004; received in revised form 17 September 2004; accepted 17 September 2004

Available online 13 November 2004

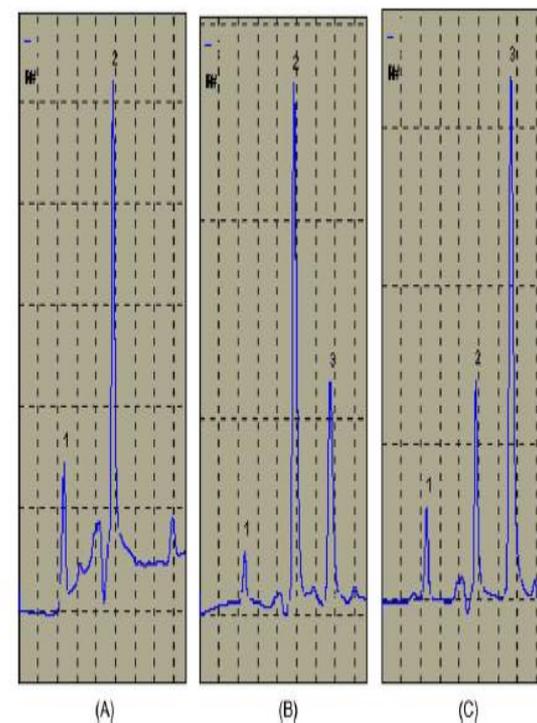


Fig. 1. Chromatograms of: (A) blank plasma obtained from healthy volunteers; (B) blank plasma spiked with fluconazole (2.00 $\mu\text{g/ml}$); (C) plasma from healthy volunteer, 3 h after administration of single dose of fluconazole (150 mg). Peak 3 = fluconazole, retention time = 3.3 min.

Table 1

Pharmacokinetic parameters after administration of reference (Zoltec® 150 mg, Pfizer) and test (Flunazol® 150 mg, Solvay Farma) products to 28 healthy volunteers

	Zoltec® 150 mg					Flunazol® 150 mg				
	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g h/ml}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g h/ml}$)	$t_{(1/2)el}$ (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g h/ml}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g h/ml}$)	$t_{(1/2)el}$ (h)
Average	3.64	2.96	135.72	153.33	29.99	3.75	2.79	137.30	154.45	29.99
S.D.	0.79	1.00	29.52	35.96	4.84	0.75	1.26	31.94	36.81	4.34
C.V. (%)	21.70	33.78	21.75	23.45	16.14	20.00	45.16	23.26	23.83	14.47

S.D., standard deviation; C.V., coefficient of variation.

Table 2

Analysis of variance (ANOVA) for the assessment of the product, group and period effects, and 90% confidence intervals (90% C.I.) for the ratio of C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ values for the test and reference products, using logarithmic transformed data, after administration of reference (Zoltec® 150 mg, Pfizer) and test (Flunazol® 150 mg, Solvay Farma) products to 28 healthy volunteers ($\alpha=0.05$)

Pharmacokinetic parameter	ANOVA (P-value)			C.I. 90%
	Variation source			
	Product	Group	Period	
C_{max}	0.087975	0.396559	0.164812	101.06–105.45
AUC_{0-t}	0.715861	0.140079	0.930681	97.11–104.69
$AUC_{0-\infty}$	0.784755	0.125261	0.884423	97.96–103.36

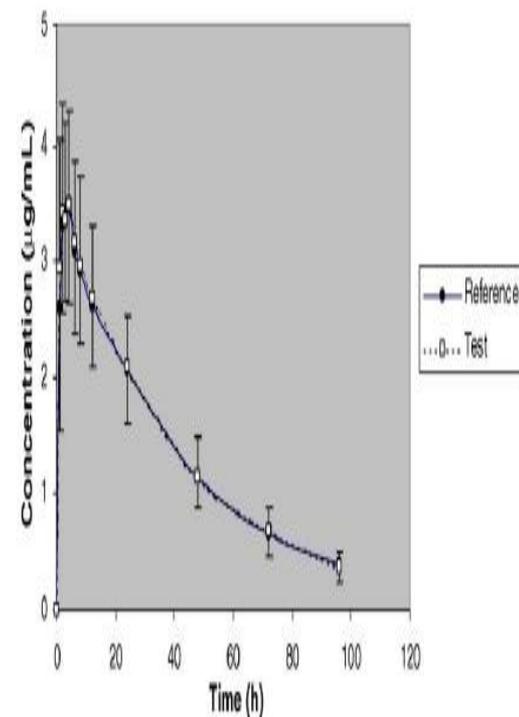


Fig. 2. Average plasma concentrations of fluconazole after administration of reference (Zoltec® 150 mg, Pfizer) and test (Flunazol® 150 mg, Solvay Farma) products to 28 healthy volunteers. Bars indicate standard deviations (lower bars for reference product and upper bars for test product).



Bioequivalence Test Applied to a New Lamivudine/Zidovudine Combined Formulation Tablet

Jacqueline de SOUZA^{1*}; Eunice K. KANO¹; Eunice E. M. KOONO²; Simone G. SCHRAMM²; Valentina PORTA³ & Sílvia STORPIRTIS³

¹ DEFAR, Escola de Farmácia – Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP, Rua Costa Sena, 171 Centro – Ouro Preto MG – Brasil

² Laboratório BIOFAR, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP (FCF – USP);

³ Departamento de Farmácia, FCF/USP Av. Prof. Lineu Prestes, 560 Cidade Universitária – Butantã – São Paulo – SP – Brasil

SUMMARY. A double-center, open-label, two-way crossover study was conducted in 24 healthy volunteers to assess the bioequivalence of a combined lamivudine/zidovudine tablet related to a reference and test drug products. The volunteers were randomly assigned to receive one lamivudine/zidovudine combination tablet of reference or test product with 7-days washout period between. Blood samples were collected up to 36 h post dose. Pharmacokinetic parameters were estimated. Drug products were bioequivalent if 90% confidence intervals for the ratio of least squares (CI 90%) means are under plasma concentration-time curve (AUC_{0-24}) and absorption rate (C_{max}) fell within 80 to 125% for log-transformed parameters. Test and reference products present data of AUC_{0-24} , C_{max} refers to lamivudine and data of ASC_{24} refers to zidovudine, in agreement of these limits. The result of C_{max} (CI 90%) to zidovudine was: 116% (90-141%), it has confirm that the zidovudine has high individual variability of absorption.

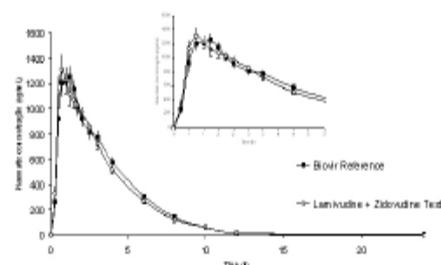


Figure 1. Mean \pm MSE lamivudine plasma concentration-time profile (linear plot) after oral administration of one tablet contained 150 mg of lamivudine and 300 mg of zidovudine to 24 healthy volunteers. In detail the profiles between 0 and 5 h are presented.

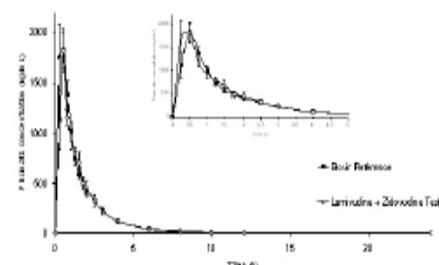


Figure 2. Mean \pm MSE zidovudine plasma concentration-time profile (linear plot) after oral administration of one tablet contained 150 mg of lamivudine and 300 mg of zidovudine to 24 healthy volunteers. In detail the profiles between 0 and 5 h are presented.

Pharmacokinetics Parameters	Reference	Test	Statistical Analysis	
			ANOVA	90% CI
AUC_{0-24} (ng.h/mL)	4936.10 \pm 1227.06	4760.07 \pm 1409.24	0.2798 (0.5653)	88 – 103%
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	5305.76 \pm 1313.97	5069.16 \pm 1386.52	0.2400 (0.4441)	88 – 102%
C_{max} (ng/mL)	1526.33 \pm 431.03	1585.61 \pm 416.34	0.5860 (0.3870)	93 – 115%
t_{max} (h)	1.04 \pm 0.54	0.97 \pm 0.53		
$T_{(1/2)}$ (h)	1.99 \pm 0.57	2.00 \pm 0.53		

Table 1. Pharmacokinetics parameters and statistic analysis (ANOVA and CI 90%) calculated for product and sequence effects of lamivudine 150 mg in associated tablets (mean \pm standard deviation, n= 24). Parenthesis value indicates analysis for sequence effects.

Pharmacokinetics Parameters	Reference	Test	Statistical Analysis	
			ANOVA	90% CI
AUC_{0-24} (ng.h/mL)	2341.32 \pm 775.00	2538.17 \pm 919.03	0.2646 (0.1842)	97 – 120%
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	2561.68 \pm 775.66	2770.21 \pm 943.22	0.2711 (0.2456)	97 – 118%
C_{max} (ng/mL)	2406.56 \pm 1139.74	2652.80 \pm 1153.55	0.3949 (0.8942)	90 – 141 %
t_{max} (h)	0.60 \pm 0.40	0.55 \pm 0.43		
$T_{(1/2)}$ (h)	1.41 \pm 0.55	1.47 \pm 0.61		

Table 2. Pharmacokinetics parameters and statistic analysis (ANOVA and CI 90%) calculated for product and sequence effects of zidovudine 300 mg in associated tablets (mean \pm standard deviation, n= 24). Parenthesis value indicates analysis for sequence effects.

BIBLIOGRAFIA

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.

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

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

STORPIRTIS, S.; GAI, M.N.; CAMPOS, D.R.; GONÇALVES, J.E. Farmacocinética Básica e Aplicada. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 222p.

EXERCÍCIOS

1. *Como podemos definir a Biofarmacotécnica?*
2. *Como os conceitos de Biodisponibilidade e Bioequivalência de Medicamentos influenciaram essa Ciência?*
3. *Quais são as principais áreas de aplicação da Biofarmacotécnica?*
4. *Como a Biofarmacotécnica se relaciona com a Farmacocinética e a Farmacodinâmica?*
5. *Quais são os principais tipos de estudos empregados em Biofarmacotécnica?*
6. *Cite e exemplifique os principais métodos e aparelhos para avaliar a dissolução/liberação de medicamentos.*
7. *Quais são os principais objetivos dos métodos in vivo empregados em Biofarmacotécnica. Exemplifique.*