

## **BIOFARMACOTÉCNICA**

### **Conceitos, Definição e Aplicações na Área Farmacêutica**

**Profa. Dra. Sílvia Storpirtis**



- Professora Associada da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP
- Diretora Técnica da Divisão de Farmácia e Laboratório Clínico do Hospital Universitário da USP (1992/2010)
- Membro do Grupo de Especialistas que elaborou a regulamentação técnica para medicamentos genéricos (1999) e similares (2003) no Brasil
- Consultora Técnica da ANVISA (1999/2006)
- Membro do Grupo de Trabalho de Bioequivalência da Rede PARF-OPS/OMS (2006/2006)
- Coordenadora do Comitê Técnico Temático de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência de Medicamentos da Farmacopéia Brasileira

## **CONCEITOS - BIOFARMACOTÉCNICA**

- **Área: Ciências Farmacêuticas**
- **Sub-área: Medicamentos**
- **Biofarmácia ou Biofarmacotécnica ("Biopharmacy – Biopharmaceutics")**
- **Atualmente: Abordagem Multidisciplinar**



**Farmacêutico, Médico, Químico, Engenheiro Químico, Físico, Estatístico**

## **CONCEITOS - 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)



**Biodesponibilidade e Bioequivalência**  
**Equivalência e Terapêutica, Intercambialidade**



**CONCEITOS**  
**BIOFARMÁCIA ou BIOFARMACOTÉCNICA**  
 Década de 1.960

**"Os conceitos de Biodisponibilidade e Bioequivalência deram origem ao nascimento e desenvolvimento da nova Ciência Farmacéutica que se conhece com o nome de Biofarmácia, que pode ser considerada como a antiga Farmácia Galénica polarizada aos estudos *in vivo* do medicamento".**



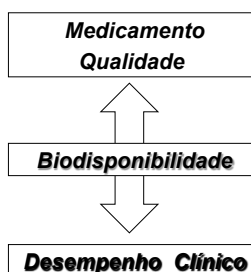
José M<sup>a</sup> Plá Delfina y Teresa M<sup>a</sup> Garrigues Pelufo -  
 Nuevas vertientes de la Farmacia Galénica.  
 In: BERROZPE, J.D.; LANAÓ, J.M.; PLÁ DELFINA, J.M. -  
 Biofarmacia y Farmacocinética. Volumen I: Farmacocinética.  
 Editorial Síntesis. Madrid. Cap. 1, p. 17-21, 2.001.

**CONCEITOS**  
**BIOFARMÁCIA ou BIOFARMACOTÉCNICA**

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



José M<sup>a</sup> Plá Delfina y Teresa M<sup>a</sup> Garrigues Pelufo -  
 Nuevas vertientes de la Farmacia Galénica.  
 In: BERROZPE, J.D.; LANAÓ, J.M.; PLÁ DELFINA, J.M. -  
 Biofarmacia y Farmacocinética. Volumen I:  
 Farmacocinética. Editorial Síntesis. 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 Interrelação 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.

---

---

---

---

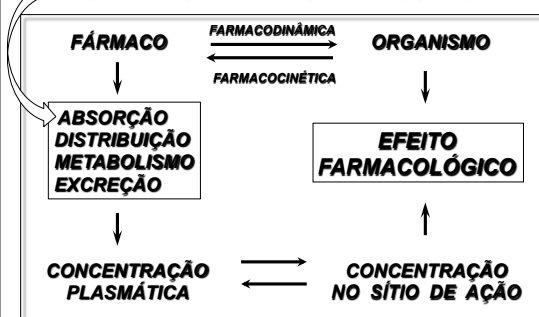
---

---

---

---

### BIOFARMÁCIA ou BIOFARMACOTÉCNICA



RELACÃO: 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




---

---

---

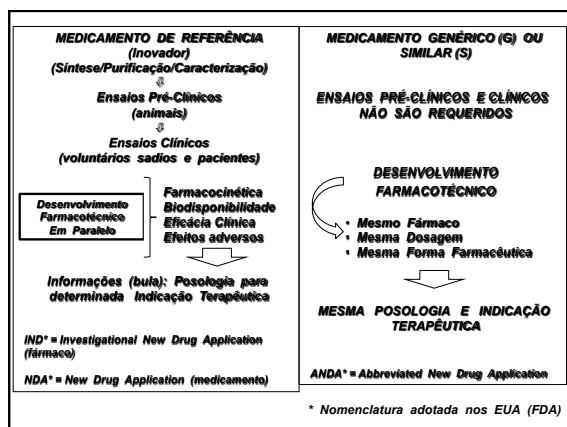
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

### 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 Biológico do Medicamento.**
- ❖ **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

- **ESTUDOS DE DISSOLUÇÃO (In Vitro)**
- **ESTUDOS FARMACOCINÉTICOS (In Vivo)**
- **ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE (In Vivo)**
- **ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA (In Vivo)**
- **ESTUDOS DE SOLUBILIDADE E DE PERMEABILIDADE (In Vitro)**
- **ESTUDOS DE BIOSENÇÃO (In Vitro)**
- **ESTUDOS DE CORRELAÇÃO (In Vitro - In Vivo)**

---

---

---

---

---

---

---

---

## BIOFARMACOTÉCNICA

### ❖ Ensaios In Vitro



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

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

---

---

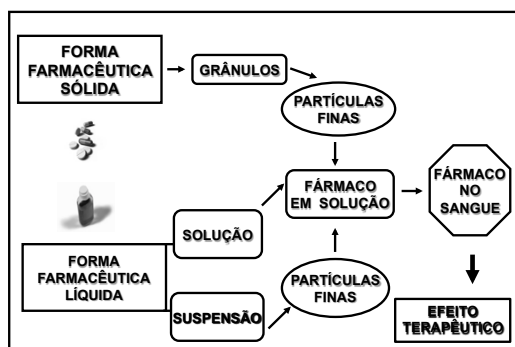
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

## EQUIPAMENTO PARA ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO




---

---

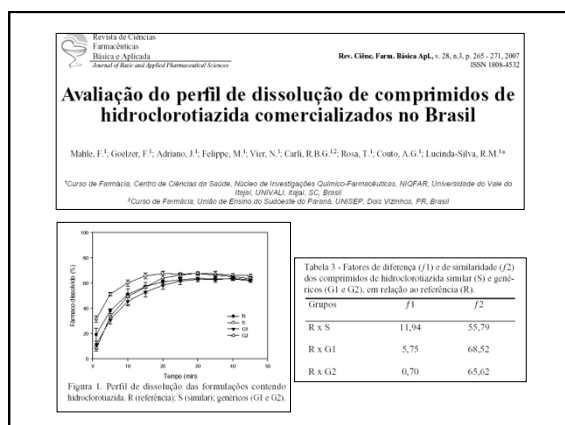
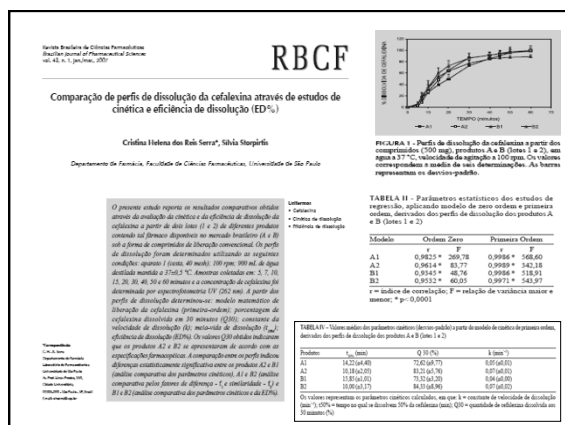
---

---

---

---

---



**BIOFARMACOTÉCNICA**

**❖ Ensaios In Vivo**

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

**❖ Matrizes Complexas**  
**❖ Farmacocinética como Ferramenta**



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

JACQUELINE DE SOUZA,<sup>1</sup> LESLIE Z. BENET,<sup>2</sup> YONG HUANG,<sup>2</sup> SÍLVIA STORPIRTIS<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Departamento de Farmácia (DEFAR), Escola de Farmácia, UFOP, Rua Costa Sena, 171 Centro, Ouro Preto, MG, Brazil  
<sup>2</sup>Department of Biopharmaceutical Sciences, University of California-San Francisco, San Francisco, California  
<sup>3</sup>CF/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.



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)  
SCIENCE @ DIRECT®  
European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 58 (2004) 145–150  
[www.elsevier.com/locate/ejph](http://www.elsevier.com/locate/ejph)

Research paper

Biopharmaceutical characterization of sotalol-containing oral immediate release drug products

Axel Alt<sup>a,\*</sup>, Henrike Pothast<sup>a</sup>, Juergen Moessinger<sup>c</sup>, Barbara Sickmüller<sup>d</sup>, Helga Oesser<sup>b</sup>

<sup>a</sup>MPF International Pharma Research GmbH, Markkleeberg, St. Ingbert, Germany  
<sup>b</sup>Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker, Eschborn, Germany  
<sup>c</sup>Cephacon GmbH, St. Ingbert, Germany  
<sup>d</sup>Bundesverband 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 authorization. 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 "Sotalol" 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 mg) with pH conditions between pH 1.0 and 7.5. Permeability was studied using the human colorectal carcinoma cell line Caco-2. In vivo as well as in vitro data suggest high permeability of the drug compound through the intestinal membrane. When 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

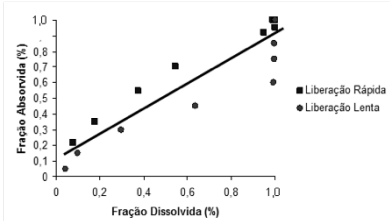


Figura 20.7 Correlação *in vitro* – *in vivo* nível A (linear) para duas formulações de liberação modificada (Liberación Lenta e Rápida). CAMPOS, D.R.; STORPIRTIS, S.; GAL, M.N.; GONÇALVES, J.E. Aplicação da Farmacocinética aos Estudos de Correlação de Dados In Vitro-In Vivo (CIVIV). In: STORPIRTIS, S. et al. Farmacocinética Básica e Aplicada. Guanabara Koogan. Cap. 20. p. 155-160, 2011.



## BIBLIOGRAFIA

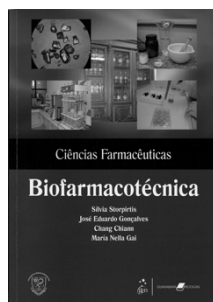
**SHARGEL, L.; WU-PONG, S.; YU, A.B.C. - Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 5ª. Ed., McGraw-Hill, 2.005, 892p.**

**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.**

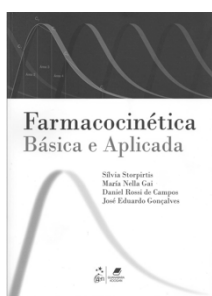
**SHARGEL, L. & KANFER, I. - Generic Drug Product Development - International Regulatory Requirements for Bioequivalence, Informa Healthcare, New York, 2.010, 309p.**

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



Publicado em 2009  
31Capítulos  
321 Páginas

- PARTE 1. Aspectos gerais relativos ao desenvolvimento farmacotécnico de medicamentos (8 capítulos):**
- 1 - Princípios da biodisponibilidade (BD), bioequivalência (BE), Equivalência Terapêutica e Intercambialidade de medicamentos;
  - 2 - Insumos Farmacêuticos: aspectos técnicos, científicos e regulatórios;
  - 3 - Polimorfismo em fármacos;
  - 4 - Análise térmica aplicada a fármacos e medicamentos;
  - 5 - Novas ferramentas farmacotécnicas para modular a BD de medicamentos;
  - 6 - Sistemas de liberação: estratégias para medicamentos eficazes;
  - 7 - Dissolução de medicamentos;
  - 8 - Equivalência Farmacêutica de medicamentos;
- PARTE 2. Estudos de biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos (9 capítulos):**
- 9 - Validação de Métodos bioanalíticos para estudos de BD relativa e BE; 10 - Planejamento e análise estatística dos estudos de BD e BE de medicamentos;
  - 11 - Etapa clínica dos estudos de BD e BE de medicamentos;
  - 12 - Etapa analítica dos estudos de BD e BE de medicamentos;
  - 13 - Influência dos alimentos sobre a BD dos medicamentos;
  - 14 - Estudos de BD e BE de medicamentos com alimentos;
  - 15 - Metabólitos em estudos de BD relativa e BE de medicamentos;
  - 16 - Estudos de BE/BD relativo para medicamentos à base de hormônios; 17 - Estudos de BD e BE de medicamentos contendo enantiômeros;
- PARTE 3. Avanços na área de Biofarmacotécnica (8 capítulos):**
- 18 - O Sistema de Classificação Biofarmacêutica e as Biosimilares;
  - 19 - Avaliação da permeabilidade de fármacos empregando culturas celulares;
  - 20 - Biofarmacotécnica e BE de formulações dermatológicas semissólidas; 21 - Equivalência Terapêutica para Sprays Nasais: testes in vitro e in vivo; 22 - Aspectos regulatórios e perspectivas para o registro e o pós-registro de medicamentos genéricos e similares no Brasil;
  - 23 - Inspeção em Centros de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência;
- PARTE 4. Estatística básica e aplicações em Ciências Farmacêuticas (8 capítulos):**
- 24 - Análise exploratória de dados;
  - 25 - A distribuição normal e o intervalo de Confiança;
  - 26 - Testes de Hipóteses;
  - 27 - Correlação Linear e Regressão Linear Simples;
  - 28 - Regressão Quadrática;
  - 29 - Testes Não Paramétricos;
  - 30 - Simulação Monte Carlo para Modelos Farmacocinéticos;
  - 31 - Introdução à Simulação Bootstrap.



Publicado em 2011  
22Capítulos  
222 Páginas

- Parte 1 - Farmacocinética Básica**
- Conceitos
  - Modelos Farmacocinéticos
  - Dose Única
  - Doses Múltiplas
  - Acúmulo
  - Farmacocinética Não Linear
- Parte 2 - Farmacocinética Aplicada**
- Ensaios Pré-Clinicos e Clínicos
  - Farmacoterapia
  - Controle Terapêutico
  - Cronofarmacocinética
  - Polimorfismo Genético
  - Altitude
  - Estudos In Silico
  - CIVIV
  - Técnicas Computacionais - Simulação
  - PK-PD
- Parte 3 - Apêndices**
- Siglas, Símbolos e Termos Relacionados com Parâmetros Farmacocinéticos
  - Conceitos Matemáticos
  - Respostas dos Exercícios