


**BIODISPONIBILIDADE e BIOEQUIVALÊNCIA  
de MEDICAMENTOS**

**Conceitos e Aplicações**



**Profa. Associada Sílvia Storpirtis**  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
Universidade de São Paulo (USP)

---

---

---

---

---


---

---

---

**CONTEÚDO DA APRESENTAÇÃO**

- **Biodisponibilidade : Histórico, Conceitos e Relação com a Farmacocinética e a Biofarmácia (Biofarmacotécnica)**
- **Fatores que afetam a Biodisponibilidade**
- **Parâmetros Farmacocinéticos envolvidos**
- **Biodisponibilidade Absoluta e Relativa**
- **Bioequivalência e sua relação com o Desenvolvimento de Medicamentos Inovadores e Genéricos**
- **Impacto do Polimorfismo sobre a Biodisponibilidade / Bioequivalência de Medicamentos**



---

---

---

---

---

---

---

---

**BIODISPONIBILIDADE - HISTÓRICO**

**1.912**

- **Estudos sobre Absorção de Compostos Exógenos**

**1.945**

- **Absorção de Vitaminas a partir de Formas Farmacêuticas**

**Década de 1.960**

- **Disponibilidade Fisiológica**  
Conceito
- **Biodisponibilidade**

---

---

---

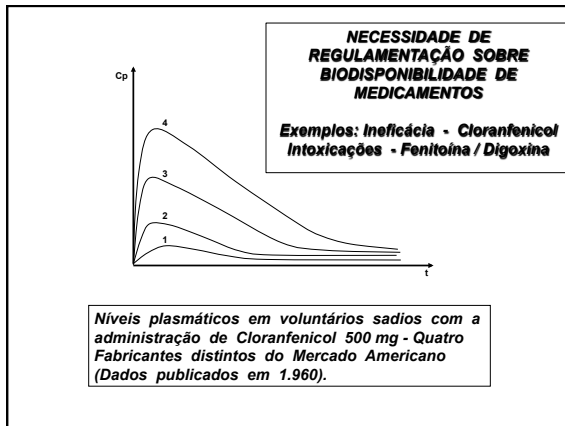
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**BIOFARMÁCIA ou BIOFARMACOTÉCNICA**

**“La Biofarmacia ha sido definida como la ciencia que estudia la biodisponibilidad de los fármacos en sus formas farmacéuticas y el modo de alcanzar su óptimo a través del estudio de las interacciones fármaco - forma farmacéutica - sustrato biológico”.**

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

---

---

---

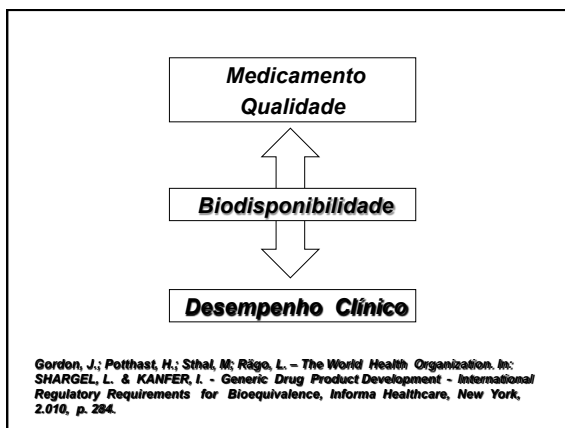
---

---

---

---

---




---

---

---

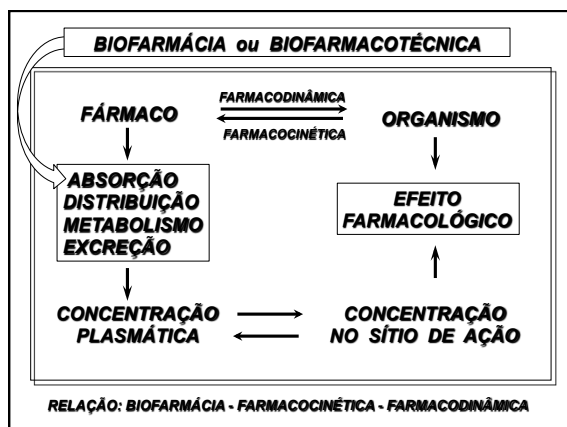
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**Aplicação dos Conceitos de Biofarmácia, Farmacocinética e Farmacodinâmica**  
 Medicamento Inovador (NDA-FDA-USA)

Estudos de Farmacologia Clínica:
<b>Fase 1</b> Voluntários Sadios: Segurança, Farmacocinética
<b>Fase 2</b> Pacientes Voluntários: Segurança, Eficácia
<b>Fase 3</b> Pacientes Voluntários: Estudo Multicêntrico Segurança e Eficácia Terapêutica (Enfermidade Específica)
<b>Fase 4</b> Vigilância Pós-comercialização (Farmacovigilância)

---

---

---

---

---

---

---

---

- ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE**  
 Aplicações Adicionais
- Liberação Modificada x Liberação Imediata.
  - Algumas alterações na Formulação / Processo.
  - Alterações de Posologia / Esquema Terapêutico.
  - Avaliação de Bioequivalência entre Medicamentos.

---

---

---

---

---

---

---

---

**Qual é a Origem do Conceito de Biodisponibilidade ?**

**E sua Definição ?**

---

---

---

---

---

---

---

**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

Quando ocorre absorção, os problemas potenciais de biodisponibilidade dependem da forma farmacêutica (formulação/processos) e da via de administração.

↓

• Via oral - ampla complexidade de processos envolvidos na absorção.



---

---

---

---

---


---

---

---

**BIODISPONIBILIDADE**  
Conceito Atual

A Biodisponibilidade se refere à Velocidade e à Extensão pelas quais um fármaco é absorvido....



... a partir de uma Forma Farmacêutica e se torna Disponível no Sítio de Ação.

---

---

---

---

---

---

---

---

**BIODISPONIBILIDADE - DEFINIÇÃO - DISTINTAS ARN**

- **FDA-USA**  
Velocidade e Extensão pelas quais um ingrediente ativo ou parte ativa ("moiety") é absorvido e está disponível no sítio de ação.
- **HEALTH CANADA**  
Velocidade e Extensão da absorção do fármaco na circulação sistêmica.
- **EMA (EUROPA)**  
Velocidade e Extensão pelas quais um ingrediente ativo ou parte ativa ("moiety") é liberada a partir de uma forma farmacêutica e se torna disponível no local de ação.

---

---

---

---


---

---

---

---

**Quais são os Fatores que Afetam a Biodisponibilidade ?**




---

---

---

---



---

---

---

---

**FATORES QUE AFETAM A BIODISPONIBILIDADE**

<b>Medicamento</b>	<b>Indivíduo</b>
 <b>Via de Administração</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Características do fármaco (físico-químicas e farmacocinéticas)</li> <li>• Formulação (excipientes)</li> <li>• Mecanismo de Liberação</li> <li>• Processo de Fabricação</li> <li>• Forma Farmacéutica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade</li> <li>• Estado de saúde</li> <li>• Sexo</li> </ul> 

---

---

---

---

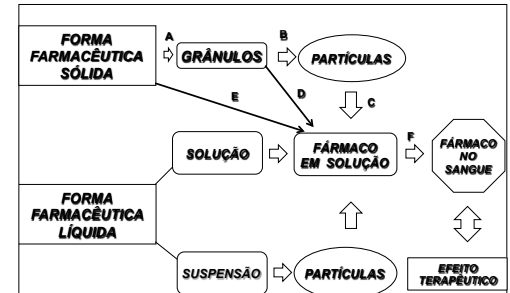
---

---

---

---

**FATORES QUE AFETAM A BIODISPONIBILIDADE**  
Dependentes da Forma Farmacéutica



A = Desintegração    B = Desagregação    C, D, E = Dissolução    F = Absorção

---

---

---

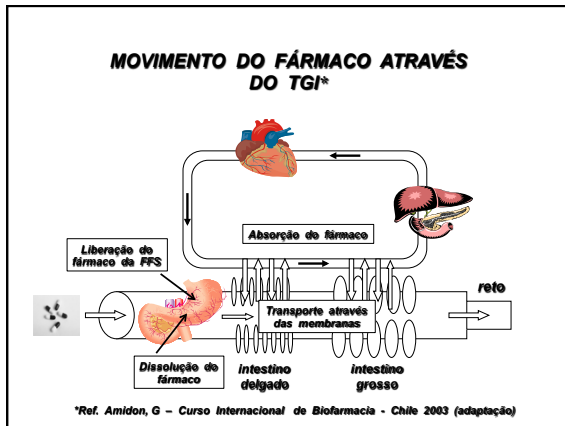
---

---

---

---

---




---

---

---

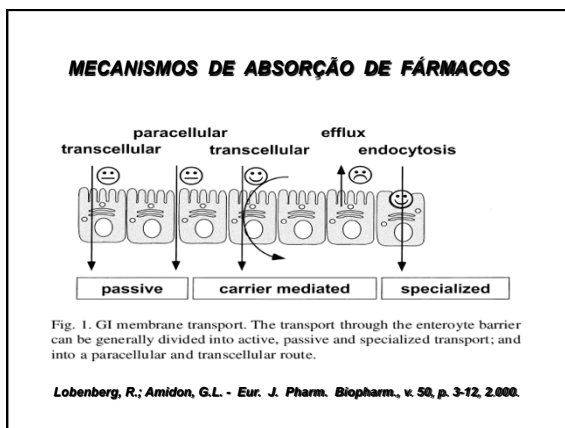
---

---

---

---

---




---

---

---

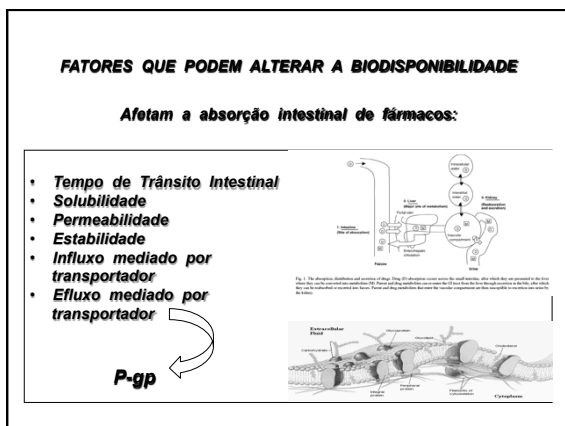
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

FATORES QUE PODEM ALTERAR A BIODISPONIBILIDADE	
<p><b>Afetam o efeito de primeiro passo intestinal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transporte mediado por carreador</li> <li>• Metabolismo Fase I (CYP3A4)</li> <li>• Metabolismo Fase II (UGTs)</li> <li>• Indução ou Inibição</li> <li>• Janelas de absorção</li> <li>• Motilidade intestinal / tempo de trânsito</li> <li>• Perfis de expressão genética</li> </ul>	<p><b>Afetam o efeito de primeiro passo hepático:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transporte mediado por carreador</li> <li>• Metabolismo Fase I (CYP3A4)</li> <li>• Metabolismo Fase II (UGTs)</li> <li>• Indução ou Inibição</li> <li>• Fluxo sanguíneo</li> <li>• União a proteínas</li> <li>• Perfis de expressão genética</li> </ul>

---

---

---


---

---

---

---

---



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

---

---

---

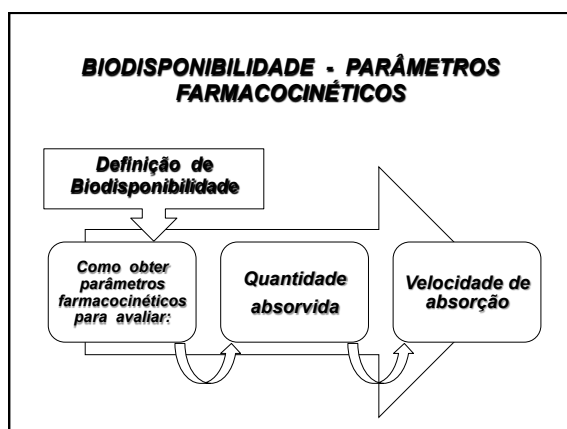
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---



**BIODISPONIBILIDADE**  
Parâmetros Farmacocinéticos

The graph shows a typical pharmacokinetic curve. The y-axis is labeled 'Cp' and the x-axis is 'tempo'. The curve starts at the origin, rises to a peak at time  $T_{max}$  with concentration  $C_{max}$ , and then gradually declines. A horizontal line from the peak to the y-axis is labeled  $C_{max}$  with an arrow pointing to the text 'Velocidade do processo de absorção'. A horizontal line from the x-axis to the curve at a specific time  $t$  is labeled  $ASC_{0-t}$  with an arrow pointing to the text 'Quantidade absorvida (extensão da absorção)'. Below the graph, a box contains the equation:  $ASC_{extravasacular} = \frac{F \cdot Dose}{Cl}$ .

---

---

---

---

---

---

---

---

**QUANTIDADE ABSORVIDA**

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

$$Cl = K \cdot Vd$$

$$F \cdot D = ASC \cdot K \cdot Vd$$


---

---

---

---

---

---

---

---

**O que deve ocorrer para que a comparação das ASC seja uma medida da quantidade absorvida ?**

$$F = \frac{ASC_E \cdot K_E \cdot Vd_E \cdot D_R}{ASC_R \cdot K_R \cdot Vd_R \cdot D_E}$$

$$F = \frac{ASC_E}{ASC_R}$$

**E = ensaio R = referência**

---

---

---

---

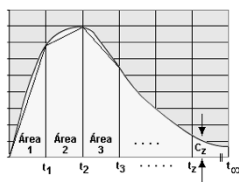
---

---

---

---

**CÁLCULO DA ÁREA SOB A CURVA  
MÉTODO DOS TRAPÉZIOS**



$$\text{Área do Trapézio} = \frac{C_1 + C_2}{2} \cdot (t_2 - t_1)$$

$$\text{Área 1} = \frac{(C_1 + 0)}{2} \cdot (t_1 - 0)$$

$$\text{Área 2} = \frac{(C_1 + C_2)}{2} \cdot (t_2 - t_1)$$

$$\text{Área 3} = \frac{(C_2 + C_3)}{2} \cdot (t_3 - t_2)$$

$$\text{Área } z \text{ a } \infty = \frac{C_z}{k}$$

$$\text{Área total bajo la curva (AUC)}_0^\infty = \text{Área 1} + \text{Área 2} + \text{Área 3} + \dots + \frac{C_z}{k}$$

---

---

---

---

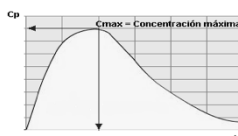
---

---

---

---

**VELOCIDADE DE ABSORÇÃO**



$$C_{\max} = \frac{F \cdot D}{Vd} \cdot e^{-k \cdot t_{\max}}$$

$$t_{\max} = \frac{\ln \frac{ka}{K}}{ka - K}$$

**Parâmetro híbrido: quantidade e velocidade**

---

---

---

---

---


---

---

---

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

**BIODISPONIBILIDADE ABSOLUTA**



**BIODISPONIBILIDADE RELATIVA**

---

---

---

---

---

---

---

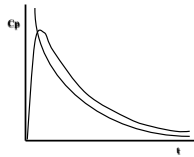
---

**BIODISPONIBILIDADE ABSOLUTA - F%**

- **Fração absorvida - via extravascular**
- **Referência: solução injetável (IV), quando possível**
- **Estudo necessário para todas as formas farmacêuticas extravasculares de medicamentos inovadores**

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

**F = 0 a 100%**




---

---

---

---

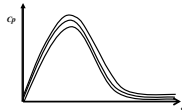
---

---

---

---

**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)**
- **Genéricas**
- **Similares**

---

---

---

---

---

---

---

---

**Qual é a Origem do Critério de Bioequivalência ?**




---

---

---

---

---

---

---

---

**BIODISPONIBILIDADE e BIOEQUIVALÊNCIA**

**Formas farmacêuticas sólidas orais apresentam os maiores problemas potenciais de biodisponibilidade.**

- **Para medicamentos genéricos e similares: importante comparar sua biodisponibilidade com o medicamento de referência.**
- **Necessidade de um critério para estabelecer a equivalência na biodisponibilidade, ou seja, a bioequivalência.**

---

---

---

---

---

---

---

**Biodisponibilidade**  
Conceito relacionado a uma propriedade biológica derivada de um medicamento.

↓

**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”.**

---

---

---

---

---

---

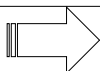
---

**BIOEQUIVALÊNCIA**

***“A Bioequivalência apresenta consideráveis vantagens práticas frente à equivalência terapêutica.***

***A determinação da biodisponibilidade é relativamente simples e, geralmente, exata dentro da relatividade biológica.***

***Seus pontos de referência (níveis plasmáticos, p. ex.) são concretos e se prestam a tratamento matemático. ...***




---

---

---

---

---

---

---

---

**BIOEQUIVALÊNCIA**

***“En el estado actual de nuestros conocimientos, y mientras no se produzca un decidido avance en la orientación, desarrollo e interpretación de las pruebas clínicas, la biodisponibilidad parece el mejor criterio de que se dispone para determinar la equivalencia de diferentes preparados de un mismo fármaco”.***

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

---

---

---

---

---

---

---

---

***“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.**

---

---

---

---

---

---

---

---

**No que consiste um Ensaio de Bioequivalência?**

---

---

---

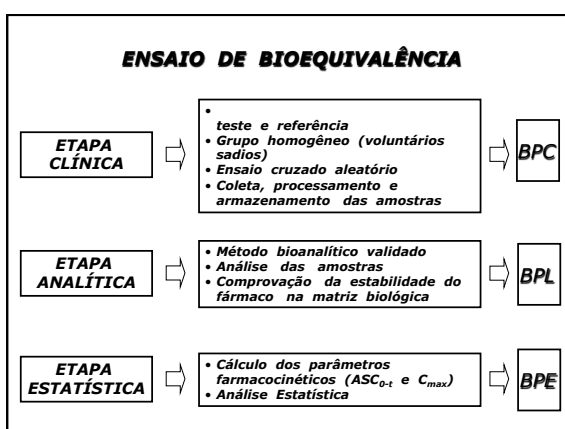
---

---

---

---

---




---

---

---

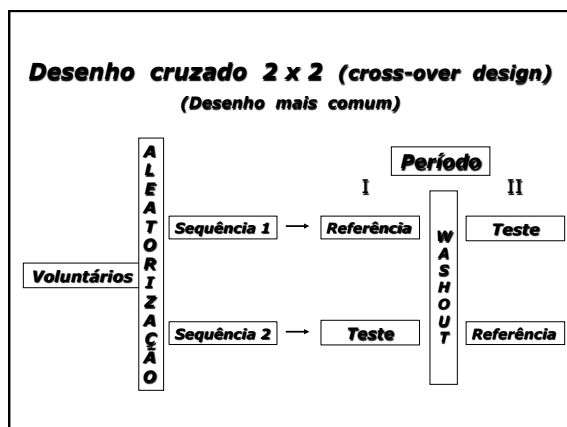
---

---

---

---

---




---

---

---

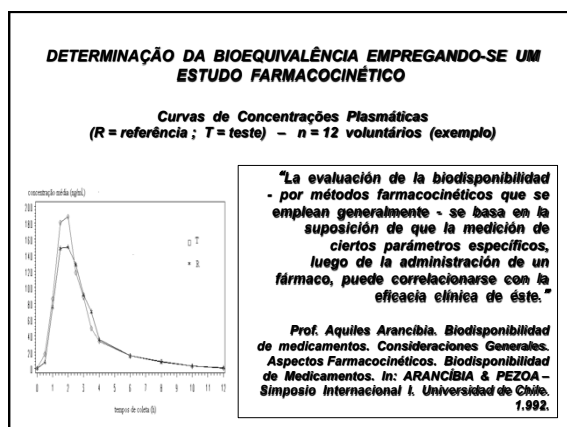
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**BIOEQUIVALÊNCIA**  
Critério de aceitação\*

Dois Medicamentos (T = teste; R = referência) são considerados Bioequivalentes quando os Intervalos de Confiança de 90% das Razões  $\log ASCo-t (T) / \log ASCo-t (R)$  e  $\log Cmax (T) / \log Cmax (R)$  estão entre 80 e 125%

\*Adotado internacionalmente

---

---

---

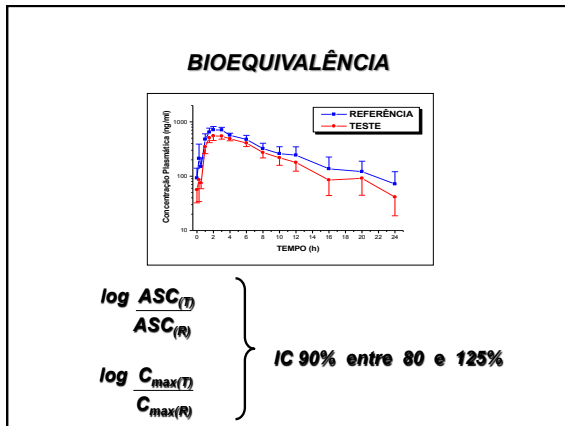
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

### BIOEQUIVALÊNCIA Exemplo

MEDICAMENTO	ASC <sub>0-t</sub> * (µg·mL·h)	C <sub>max</sub> * (µg/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

---

---

---

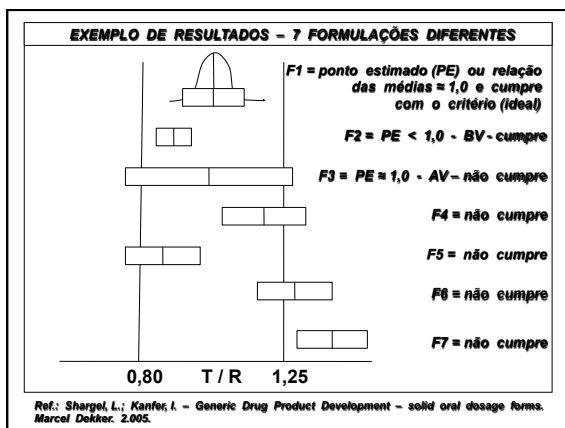
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---



**Um estudo de Bioequivalência é requerido para o Registro Sanitário de todos os Medicamentos Genéricos ?**

---

---

---

---

---

---

---

---

**NÃO REQUEREM ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA**  
(Teste e Referência com mesmo fármaco, dosagem e excipientes similares)

- Soluções aquosas - administração IV, IM, SC
- Soluções orais
- Pós ou granulados para solução oral
- Gases medicinais
- Soluções de uso ótico ou oftálmico
- Soluções aquosas para inalação nasal
- Soluções para uso tópico




---

---

---

---

---

---

---

---

**NÃO REQUEREM ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA**

- Medicamentos de um mesmo fabricante que se apresentam em várias concentrações:
  - Estudo de bioequivalência deve ser realizado com a maior concentração (maior dose).
  - Os resultados são extrapolados para as concentrações menores quando a farmacocinética do fármaco é linear, a formulação proporcional (qual e quantitativa) e o perfil de dissolução do fármaco é considerado semelhante entre todas as concentrações (empregando-se critério de comparação adequado).
  - É permitido empregar uma concentração menor por razões de segurança para os voluntários.

---

---

---

---

---

---

---

---

**REQUEREM ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA**

- Medicamentos de liberação imediata (uso oral) e de ação sistêmica quando ocorre um ou mais dos seguintes aspectos:
  - Uso crítico
  - Estreita margem de segurança (NTI)
  - Evidência documentada - problema de biodisponibilidade ou de bioequivalência
  - Evidência de que o polimorfismo afeta a biodisponibilidade
  - Evidência de que os excipientes ou os processos de fabricação afetam a biodisponibilidade
- Medicamentos de liberação modificada de ação sistêmica.

---

---

---

---

---

---

---

---

**REQUEREM ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA**

- Medicamentos para ação sistêmica não orais e não parenterais (transdérmicos - parches)
- Medicamentos para administração tópica (não sistêmica) - cremes ou suspensões, p. ex. - aplicação na pele, nasal, oftálmica, vaginal ou retal

Estudos Farmacocinéticos não são adequados

Estudos Farmacodinâmicos, clínicos ou in vitro

---

---

---

---

---

---

---

---

**BIODISPONIBILIDADE - PROBLEMAS POTENCIAIS E EXIGÊNCIA DE BIOEQUIVALÊNCIA**

Solução Injetável IV 	Solução Injetável IM 	Solução Oral 	Forma Sólida Oral Liberação Imediata 	Forma Sólida Oral Liberação Modificada 
B <sub>d</sub> = 100% BE evidente entre T e R Não exige BE	B <sub>d</sub> pode ser = 100% (aquosa) Não exige BE* *OBSERVAR FORMULAÇÃO	B <sub>d</sub> pode ser = 100% Não exige BE* *OBSERVAR FORMULAÇÃO	Exigência de BE entre T e R* *POSSIBILIDADE PARA BIOISENÇÃO	Exigência de BE entre T e R

**Problemas potenciais de Biodisponibilidade (B<sub>d</sub>) e Bioequivalência (BE)**

---

---

---

---

---

---

---

---

**IMPACTO DO POLIMORFISMO SOBRE A BIODISPONIBILIDADE E BIOEQUIVALÊNCIA**

O polimorfismo deve ser considerado quando há evidências de que afeta a Bd/Be entre medicamentos: **IMPACTO NA EFICÁCIA E SEGURANÇA**

**FERRAMENTA ÚTIL:**

✓ **ÁRVORE DE DECISÕES (FLUXOGRAMAS 1, 2 e 3)**

RAW, A. S. et al. - Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in ANDAs. *Adv. Drug Deliv. Reviews*, v. 56, p.397-414, 2.004.

---

---

---

---

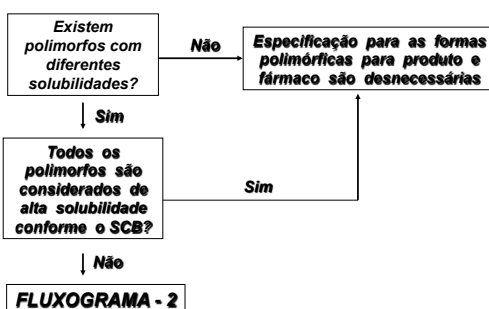
---

---

---

---

**FLUXOGRAMA - 1**




---

---

---

---

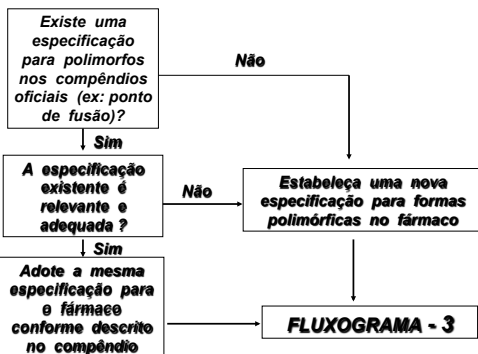
---

---

---

---

**FLUXOGRAMA - 2**




---

---

---

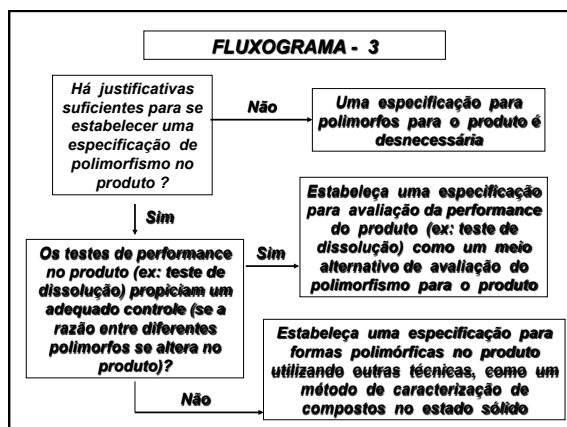
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**POLIMORFISMO  
CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS**

**Do ponto de vista dos fabricantes de medicamentos genéricos e similares: informação sobre polimorfismo para o desenvolvimento farmacotécnico / investimento (novas técnicas para caracterização e controle)**

**Do ponto de vista do órgão regulatório: o polimorfismo deve ser considerado quando há evidências de que afeta a Biodisponibilidade/Bioequivalência entre medicamentos (árvore de decisões – SCB)**

**Importante para o registro e o pós-registro de medicamentos genéricos (e similares)**

**Questão a ser considerada pelos países latinoamericanos (normatização recente ou ausente)**

---

---

---

---

---

---

---

---

**BIOEQUIVALÊNCIA**  
Outros estudos possíveis\*

**Farmacodinâmicos: efeito farmacológico mensurável**

**Estudos clínicos com pacientes**

**Estudos in vitro**

\* Casos especiais

---

---

---

---

---

---

---

---

**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.**

---

---

---

---

---

---

---

---