



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
Campus Universitário, Trindade, Bloco D/CCB,
Caixa Postal 476, Florianópolis, SC, 88049-970, Brasil
Tel: (048) 3721 2471 Fax: (048) 3721 9813
email: ppgf@farmaco.ufsc.br



Programa de Disciplina

Código: FMC 410005

Nome da disciplina: FARMACOCINÉTICA

Nº de Créditos: 3,0 _____ **Total Horas-Aula: 45 h**

Docentes: Responsável: Thereza Christina Monteiro de Lima
Ministrante: Anicleto Poli

Semestre/Ano: 2º semestre de 2016

Período: _ 14 _ / _ 09 _ / _ 2016 _ a _ 16 _ / _ 11 _ / _ 2016 _

Horário: 4ª feira – 8:20 – 11:50 h

Número de vagas: 10

Local das aulas: A definir

Horário e local de atendimento a alunos:

- Será feito agendamento de horário por demanda e o local será em sala apropriada do Depto.

Pré-requisitos:

- Não há. Será dada prioridade aos alunos do programa de pós-graduação em Farmacologia da UFSC.

Ementas:

Vias de administração de drogas. Absorção de drogas pelo organismo. Distribuição das drogas no organismo. Excreção de drogas. Biotransformação (Metabolismo) de drogas. Fundamentos matemáticos: Conceituação e revisão. Princípios da farmacocinética. Análise compartimental. Modelo aberto monocompartimental. Modelos farmacocinéticos multi-compartimentais. Análise não-compartimental. Análise dos dados de concentração urinária. Farmacocinética da administração intravenosa rápida (in bolus). Farmacocinética da administração oral de dose única. Farmacocinética da administração de dose múltipla IV in bolus. Farmacocinética da administração oral de dose múltipla. Farmacocinética da Infusão Intravenosa. Biodisponibilidade e bioequivalência. Medicamentos genéricos. Modelos farmacocinéticos não-Lineares. Aplicações clínicas da farmacocinética.

Metodologia de ensino:

- **Aulas teóricas:** Serão desenvolvidas pelos professores através de técnica de exposição oral e discussão dos assuntos com os alunos, utilizando-se diversos recursos didáticos: quadro, projetor multimídia e programas de computador. Os alunos realizarão vários exercícios para reforçar o aprendizado.
- **Aulas práticas:** Serão executadas pelos alunos com a orientação do professor na utilização de recursos como: . papel monolog, fórmulas, calculadora, planilhas de cálculos, programas de cálculos.
- **Critérios de Avaliação:** A avaliação e os critérios detalhados serão discutidos entre alunos e professor no início do curso, quando da apresentação do Plano de Ensino. Planejamos e propomos a realização de avaliações contínuas através da realização de exercícios elaborados em sala de aula e extra classe para cada um dos tópicos principais de atividade. A nota final será a média aritmética dos exercícios. **De acordo com normas vigentes da UFSC (Resolução 017/CUn/97), a média da nota para aprovação é 6,0, ficando para recuperação o aluno que obtiver média entre 3,0 e 6,0.**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
Campus Universitário, Trindade, Bloco D/CCB,
Caixa Postal 476, Florianópolis, SC, 88049-970, Brasil
Tel: (048) 3721 2471 Fax: (048) 3721 9813
email: ppgf@farmaco.ufsc.br



- **Recuperação:** A recuperação consistirá de atividades didático-pedagógicas executadas pelo aluno, sob orientação do professor, durante um período de tempo, destinadas a adquirir competências sobre conteúdos em que não obteve rendimento suficiente, de modo a capacitá-lo para realizar uma nova avaliação.
- **Nova avaliação:** Após as atividades de recuperação uma nova avaliação será realizada onde o alunos deverá resolver uma série de exercícios sobre os conteúdos para os quais não obteve suficiência anteriormente.

Conteúdo Programático e Cronograma:

1. Introdução ao Curso

Apresentação do Plano de Ensino: Objetivos, conteúdo programático, bibliografia e avaliação.

2. Vias de administração de drogas. Absorção de drogas pelo organismo. (Revisão atualizada)

Principais vias de administração de drogas e suas características. Aspectos fisiológicos na absorção de drogas. Lei de difusão de Fick. A liberação do fármaco da forma farmacêutica. Teste de dissolução (in vitro) para prever a velocidade de absorção. Velocidade de absorção (k_{abs}) e meia-vida de absorção ($t_{1/2_{abs}}$). Como calcular os parâmetros de absorção. Método dos residuais. Método de Wagner-Nelson. Taxa de absorção do fármaco da forma farmacêutica de dosagem (Biodisponibilidade – F).

3. Distribuição das drogas no organismo.

Padrões de distribuição de drogas. Velocidade de distribuição (k_d) e meia-vida de distribuição ($t_{1/2_d}$). Micro-constantes de distribuição (k_{12}) e (k_{21}). Volume de distribuição aparente (V_d). Volume de distribuição fracional. Considerações em relação ao peso corporal. Interações com a ligação às proteínas.

4. Eliminação (excreção) de drogas.

Excreção renal de drogas inalteradas. Excreção de metabólitos de drogas. Outros tipos de excreção (biliar, pulmonar, leite). Cinética de eliminação. Velocidade de eliminação (k , k_o , k_e , ou k_{el}). Meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$). Depuração (Clearance) renal. Considerações na doença renal e na hemodiálise e ajuste da dose. Cálculo de C_p média.

5. Biotransformação (Metabolismo) de drogas.

Reações cinéticas metabólicas. Cinética de Michaelis-Menten. Indução e inibição enzimática e a influência sobre a concentração plasmática da droga mãe e seus metabólitos. Depuração (Clearance) hepática. Disponibilidade sistêmica.

6. Fundamentos matemáticos: Conceituação e revisão.

Exponenciais. Logaritmos. Papel gráfico semi-log. Cálculos. Cálculo diferencial. Cálculo integral. Planilhas de cálculos. Parâmetros e unidades em Farmacocinética. Velocidade e ordem da reação. Estatística. Programas de computador.

7. Princípios da farmacocinética.

Conceituação. Medida da concentração da droga. Curva de concentração plasmática da droga *versus* tempo. Modelos matemáticos para a farmacocinética. Farmacocinética linear e não-linear.

8. Análise compartimental e não-compartimental.

Modelos compartimentais abertos. Modelos não-compartimentais. Modelos abertos monocompartimentais e multicompartmentais.

9. Modelo aberto monocompartimental no caso de administração endovenosa rápida (I. V. in bolus).

Aceitação. Cinética de primeira-ordem. Dados de concentração plasmática. Área sob a Curva (AUC). Meia-vida ($t_{1/2}$). Constante de eliminação (k_e). Volume de distribuição aparente (V_d). Clearance (CL). Análise dos dados de concentração urinária. Exercícios.

10. Modelo aberto monocompartimental no caso de administração oral de dose única.

Equação diferencial. Equação Integrada. Cálculo da meia-vida de absorção ($t_{1/2_{abs}}$) e da constante de absorção (k_{abs}) pelo método dos residuais. Cálculo dos parâmetros pelo método de Wagner-Nelson. Cálculo da AUC pelo método trapezoidal. Concentração máxima (C_{max}). Extensão da absorção (AUC e C_{max}). Velocidade de absorção (C_{max} , t_{max}). Meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$). Constante de eliminação (k_e). Volume de distribuição aparente (V_d) Oral. Clearance (CL). Exercícios.



11. Modelos farmacocinéticos bicompartimentais (multi) no caso da administração intravenosa rápida (in bolus).

Administração intravenosa. Diagrama do modelo. Equação diferencial. Equação integrada. Determinação dos parâmetros. Efeito de k_{12} e k_{21} . Fase de eliminação (fase beta). Meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$). Constante de eliminação (β). Fase de distribuição (fase alfa). Meia-vida de distribuição ($t_{1/2d}$). Constante de distribuição (α). Cálculo pelo método dos residuais. Volume aparente de distribuição (Vd). Exercícios.

12. Farmacocinética da administração de dose múltipla IV in bolus.

Sumário sobre dose múltipla. Infusão IV. Dose múltipla IV in bolus. Doses Independentes. Doses Acumulativas. Equação geral. Flutuação da concentração plasmática. Equações de $C_{p_{max}}$ and $C_{p_{min}}$.

13. Farmacocinética da administração oral de dose múltipla.

Intervalos de dosagem uniformes e não-uniformes. Dose de carga (ataque), Estado de equilíbrio, flutuações plasmáticas ($C_{p_{min}}$, $C_{p_{max}}$). Equação de $C_{p_{min}}$. Equação de C_p média. AUC de dose múltipla.

14. Farmacocinética da Infusão Intravenosa.

Infusão Contínua - estado de equilíbrio. Infusão combinada e administração IV in bolus. Infusão lenta e rápida combinadas. Pós-infusão.

15. Biodisponibilidade (F) e bioequivalência.

Definições e conceitos. Problemas de biodisponibilidade no passado. Propósitos dos estudos de biodisponibilidade. Biodisponibilidade absoluta e relativa. Fatores fisiológicos e tecnológicos que afetam a biodisponibilidade. Razões para a necessidade de estudos de bioequivalência. Metodologia usada nos estudos de biodisponibilidade e teste de bioequivalência de produtos farmacêuticos, incluindo os medicamentos genéricos. Normas de Regulamentação dos Estudos de Bioequivalência (FDA - USA, Comunidade Européia, CONEP - ANVS - MS - Brasil). Protocolo clínico e experimental. Parâmetros para o cálculo da biodisponibilidade: Cálculo do k_a e cálculo do F. Parâmetros para determinar a bioequivalência de produtos farmacêuticos: 1) A partir de dados da concentração sanguínea: AUC, C_{max} e T_{max} . 2) A partir de dados de excreção urinária. Tratamento estatístico.

16. Aplicações clínicas da farmacocinética.

Estudos de biodisponibilidade e bioequivalência. Estudos de interação entre drogas, entre drogas e nutrientes. Monitoramento terapêutico de drogas. Considerações na pediatria. Considerações na geriatria.

17. Atividades de Cálculo e Simulação no Laboratório de Informática

Utilização de simuladores de farmacocinética e tutoriais de metabolismo.
Modelo mono-compartimental - IV in bolus, infusão IV, Via Oral.
Simulação em computador - dose única e doses múltiplas.
Simulação em computador - modelos bi-compartimentais.
Cálculos farmacocinéticos usando o Pharmkit, Bioeqv, WinNonLin.

Bibliografia Recomendada e links de interesse:

Livros de textos gerais:

- 1) RANG, H. P. ; DALE, M. M. ; RITTER, J. M. & MOORE, P. K. **Farmacologia**. 6ª edição, Elsevier Editora, Rio de Janeiro, 2007.
- 2) KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 8ª edição, Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 2003.
- 3) CRAIG, C. R. & STITZEL, R. E. **Farmacologia Moderna**. 4ª edição, Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 1996.

Livros de textos especializados:

- 1) CID, E. C. **Introduccion a la Farmacocinetica**. Secretaria Geral da Organização dos Estados Americanos, Washington, D. C., 1982. (Com o professor)
- 2) JACKSON, A. J. **Generics and Bioequivalence**. Boca Raton, CRC Press, 1994, 203 p. (Com o professor)
- 3) SHARGEL, L. ; WU-PONG, S. & YU, A. B. C. **Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics**. Norwalk, Connecticut, USA, Appleton & Lange, 5th edition, 2005. (Com o professor)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
Campus Universitário, Trindade, Bloco D/CCB,
Caixa Postal 476, Florianópolis, SC, 88049-970, Brasil
Tel: (048) 3721 2471 Fax: (048) 3721 9813
email: ppgf@farmaco.ufsc.br



- 4) WILSON, C. G.; WASHINGTON, C. & WASHINGTON, N. Overview of epithelial barriers and drug transport. In: WILSON, C. G. & WASHINGTON, N. **Physiological Pharmaceutics. Biological barriers to drug absorption**. Chichester, Ellis Horwood Limited, 1989, p.17-68.

Artigos de periódicos especializados:

- 1) ENDRENYI, L.; FRITSCH, S. & YAN, W. C_{max}/AUC is a clearer measure than C_{max} for absorption rates in investigations of bioequivalence. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 29: 394-399, 1991.
- 2) FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. *Bioavailability and Bioequivalence Requirements* (4-1-1985 Edition), Federal Register, part 320, p. 154-173, 1985.
- 3) FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. *In vivo* bioequivalence guidances. *Pharmacopeial Forum*, 19: 6501-6508, 1993.
- 4) HAUSCHKE, D.; STEINIJANS, V. W. & DILETTI, E. A distribution-free procedure for the statistical analysis of bioequivalence studies. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 28: 72-78, 1990.
- 5) IGA, T. Current practice of bioavailability/bioequivalence requirements for immediate release products in Japan. In: MIDHA, K. K. & NAGAI, T. *Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetics Studies*. International Conferences of International Pharmaceutical Federation "Bio-International '96", Tokyo, Business Center for Academic Societies Japan (BCASJ), 1996, p. 39.
- 6) KARIM, A. Importance of food effect studies early in drug development. In: MIDHA, K. K. & NAGAI, T. *Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetics Studies*. International Conferences of International Pharmaceutical Federation "Bio-International '96", Tokyo, Business Center for Academic Societies Japan (BCASJ), 1996, p. 221-229.
- 7) LACEY, L-F.; KEENE, O. N.; DUQUESNOY, C. & BYE, A. Evaluation of different indirect measures of rate of drug absorption in comparative pharmacokinetic studies. *J. Pharm. Sci.*, 83: 212-215, 1994.
- 8) MENDES, G. B. B.; FRANCO, L. M.; MORENO, R. A.; FERNANDES, A. G.; MUSCARÁ, M. N. & DE NUCCI, G. Comparative bioavailability of two suspension formulations of potassium diclofenac in healthy male volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 26: 399-405, 1994.
- 9) MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. DOU de 11/02/99.
- 10) MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 391 (Regulamento técnico para medicamentos genéricos), de 9 de agosto de 1999. DOU de 10/08/99.
- 11) SALMONSON, T. Current practice of bioavailability/bioequivalence requirements for immediate release products in European Union. In: MIDHA, K. K. & NAGAI, T. *Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetics Studies*. International Conferences of International Pharmaceutical Federation "Bio-International '96", Tokyo, Business Center for Academic Societies Japan (BCASJ), 1996, p. 51-55.
- 12) SCHALL, R.; HUNDT, H. K. L. & LUUS, H. G. Pharmacokinetic characteristics for extent of absorption and clearance in drug/drug interaction studies. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 32: 633-637, 1994a.
- 13) SCHALL, R.; LUUS, H. G.; STEINIJANS, V. W. & HAUSCHKE, D. Choice of characteristics and their bioequivalence ranges for the comparison of absorption rates of immediate-release drug formulations. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 32: 323-328, 1994b.
- 14) STEINIJANS, V. W.; HARTMANN, M.; HUBER, R. & RADKE, H. W. Lack of pharmacokinetic interaction as an equivalence problem. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 29: 323-328, 1991.
- 15) STEINIJANS, V. W.; SAUTER, R.; DILETTI, E. & HAUSCHKE, D. Overview: Shape analysis versus rate measures. In: MIDHA, K. K. & NAGAI, T. *Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetics Studies*. International Conferences of International Pharmaceutical Federation "Bio-International '96", Tokyo, Business Center for Academic Societies Japan (BCASJ), 1996, p. 163-167.
- 16) WELLING, P. G. Effects of food on drug absorption. *Pharmac. Ther.*, 43: 425-441, 1989.

SITES NA INTERNET:

<http://www.boomer.org/c/p1/index.html>



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
Campus Universitário, Trindade, Bloco D/CCB,
Caixa Postal 476, Florianópolis, SC, 88049-970, Brasil
Tel: (048) 3721 2471 Fax: (048) 3721 9813
email: ppgf@farmaco.ufsc.br



CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

DISCIPLINA: FARMACOCINÉTICA - FMC 410005 - SEMESTRE: 2016-2

HORÁRIO: 4ª feiras – 8:20 as 11:50 h

Local das Aulas: Teóricas: Sala 14 (FMC), Práticas: Lab Morfofuncional (LMF) - Térreo - Bloco B

Professores: Anicleto Poli - Contato: Fones 3721-4861 (VOIP), email: poli.anicleto@gmail.com

Profa. Thereza C. M. de Lima

| DATA | ASSUNTO |
|----------------------|--|
| 1º dia 14/09/2016 | Absorção, distribuição, excreção e biotransformação (Metabolismo) de drogas pelo organismo, representada pelos parâmetros farmacocinéticos (Revisão Geral). |
| 2º dia 21/09 | Princípios e fundamentos matemáticos da farmacocinética. Modelos e Análise compartimental e não compartimental. Modelos farmacocinéticos lineares e não-lineares. |
| 3º dia 28/09 | Modelo aberto mono-compartimental -Administração IV. Análise de dados de concentração sanguínea e urinária. |
| 4º dia 22/10 | Modelo aberto mono-compartimental. Administração extra-vascular (Oral). Análise de dados de concentração sanguínea e urinária. |
| 5º dia 05/10 | Modelo aberto bi-compartimental. Administração IV. Análise de dados de concentração sanguínea. Farmacocinética da administração intravenosa (IV) por infusão contínua. |
| 12/10 | Feriado - Dia de N. Sra. Aparecida |
| 6º dia 19/10 | Farmacocinética da administração de doses repetidas (múltiplas) por via IV (intravenosa) ou oral (PO). |
| 7º dia 26/10 | Aplicações da Farmacocinética. Biodisponibilidade e Bioequivalência. |
| 02/11 | Feriado -Finados |
| 8º dia 09/11 | Atividades de Laboratório – Exercícios com o Programa Microsoft Excel, (Planilhas e Tabelas Apropriadas), PharmKit e BioEqv. |
| 9º dia 16/11 | Atividades de Recuperação com Exercícios sobre todos os modelos. |

Prof. Anicleto Poli

Profa. Thereza C. M. de Lima

Aprovado pelo Colegiado da PGFMC em/...../.....

Coordenadora PG