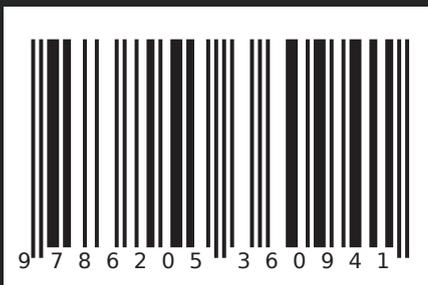


## Fabricação de Medicamentos em Biotecnologia com Nova Farmacocinética

Um biofarmacêutico, também conhecido como produto médico biológico, biológico ou biológico, é qualquer produto farmacêutico fabricado em, extraído de, ou semi-sintetizado a partir de fontes biológicas. Ao contrário dos medicamentos totalmente sintetizados, incluem vacinas, sangue, componentes sanguíneos, alergênicos, células somáticas, terapias genéticas, tecidos, proteínas terapêuticas recombinantes, e células vivas utilizadas em terapia celular. Os produtos biológicos podem ser compostos de açúcares, proteínas, ou ácidos nucleicos ou combinações complexas destas substâncias, ou podem ser células ou tecidos vivos. São (ou os seus precursores ou componentes) isolados de fontes vivas humanas, animais, plantas, fúngicas ou microbianas. Vacinas, muitas vacinas são cultivadas em culturas de tecidos. A terapia genética, a terapia genética viral envolve a manipulação artificial de um vírus para incluir um pedaço desejável de material genético. Farmacocinética (PK), o estudo da disposição de um medicamento. A disposição de um medicamento inclui os processos de ADME. Farmacodinâmica, as ações do medicamento nos locais receptores e os efeitos fisiológicos/químicos produzidos por estas ações. Estudos dos mecanismos de acção do fármaco a nível molecular.



É doutorada em Biotecnologia, com um doutoramento em microbiologia, Engenharia Genética, Genética Molecular e Engenharia de Proteínas, investigadora, criadora, inventora e autora, professora no Colégio Universitário da Universidade de Al-Turath, licenciada em Microbiologia e um mestrado em Biologia Molecular em Microbiologia pela Al-Mustan.



## Fabricação de Medicamentos em Biotecnologia com Nova Farmacocinética

*Biotecnologia de Medicamentos com Aplicações Médicas*

**Nebras Rada Mohammed**

**Nebras Rada Mohammed**

**Fabricação de Medicamentos em Biotecnologia com Nova Farmacocinética**

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

**Nebras Rada Mohammed**

**Fabricação de Medicamentos em  
Biotecnologia com Nova  
Farmacocinética**

**Biotecnologia de Medicamentos com Aplicações Médicas**

FOR AUTHOR USE ONLY

**ScienciaScripts**

## **Imprint**

Any brand names and product names mentioned in this book are subject to trademark, brand or patent protection and are trademarks or registered trademarks of their respective holders. The use of brand names, product names, common names, trade names, product descriptions etc. even without a particular marking in this work is in no way to be construed to mean that such names may be regarded as unrestricted in respect of trademark and brand protection legislation and could thus be used by anyone.

Cover image: [www.ingimage.com](http://www.ingimage.com)

This book is a translation from the original published under ISBN 978-620-5-50920-3.

Publisher:

Scientia Scripta

is a trademark of

Dodo Books Indian Ocean Ltd. and OmniScriptum S.R.L Publishing group  
Str. Armeneasca 28/1, office 1, Chisinau MD-2012, Republic of Moldova,  
Europe

Printed at: see last page

**ISBN: 978-620-5-36094-1**

Copyright © Nebras Rada Mohammed

Copyright © 2022 Dodo Books Indian Ocean Ltd. and OmniScriptum S.R.L  
Publishing group

FOR AUTHOR USE ONLY

**Fabrico de medicamentos em Biotecnologia  
com nova Farmacocinética e  
Farmacodinâmica**

**Subtítulo**

**Biotecnologia de Medicamentos com  
Aplicações Médicas**

**Por**

**Nebras Rada Mohammed**

**Universidade de Al-Turath**

**Departamento de Engenharia Biomédica**

**Iraque**

# Conteúdos

Prefácio.....	4
Biofarmacêuticos e Farmacêuticos .....	6
Esboços.....	8
Ensaio actual de terapia genética por indicação .....	28
Farmacocinética e farmacocinética farmo-codinâmica de fármacos.....	35
Fabrico de medicamentos .....	44
Referências .....	49

FOR AUTHOR USE ONLY

## Sobre o Autor



### **Nebras Rada Mohammed**

Ela é doutorada. em Biotecnologia, com um mestrado em Microbiologia, Engenharia Genética, Genética Molecular e Engenharia de Proteínas, uma investigadora, criadora, inventora e autora, uma professora no Colégio Universitário da Universidade de Al-Turath, uma licenciatura em Microbiologia e um mestrado em Biologia Molecular em Microbiologia da Universidade Al-Mustansiriya, uma árbitro, residente internacional e consultora Em laboratórios médicos, uma perita em laboratórios médicos e detentora do título de um projecto cientista, um árbitro, uma editora distinta, um apoiante de prata de plataformas científicas, um presidente de um comité numa sociedade científica, recebendo elogios da propriedade intelectual internacional, o Prémio da Melhor Mulher Árabe 2020, também o Prémio da Melhor Personalidade Comunitária, o Prémio da Melhor Investigação 2019, também o Prémio da Melhor Investigação 2020 e um Prémio Americano pela invenção de 2020 pelo GUIA Americano a Comissão Mundial de Investimento na América.

## Prefácio

Um biofarmacêutico, também conhecido como produto médico biológico, biológico ou biológico, é qualquer produto farmacêutico fabricado em, extraído de, ou semi-sintetizado a partir de fontes biológicas. Ao contrário dos medicamentos totalmente sintetizados, incluem vacinas, sangue, componentes sanguíneos, alergênicos, células somáticas, terapias genéticas, tecidos, proteínas terapêuticas recombinantes, e células vivas utilizadas em terapia celular. Os produtos biológicos podem ser compostos de açúcares, proteínas, ou ácidos nucleicos ou combinações complexas destas substâncias, ou podem ser células ou tecidos vivos. Elas (ou os seus precursores ou componentes) são isoladas de fontes vivas humanas, animais, vegetais, fúngicas ou microbianas.

Vacinas, muitas vacinas são cultivadas em culturas de tecidos.

Terapia genética, terapia genética viral envolve a manipulação artificial de um vírus para incluir um pedaço desejável de material genético.

Farmacocinética (PK), o estudo da disposição de um medicamento

A disposição de um medicamento inclui os processos da ADME.

Farmacodinâmica, ações medicamentosas nos locais receptores e os efeitos fisiológicos/químicos produzidos por estas ações.

Estudos dos mecanismos de ação dos fármacos a nível molecular.

O fabrico de medicamentos é o processo de síntese à escala industrial de fármacos por empresas farmacêuticas. O processo de fabrico de fármacos pode ser dividido numa série de operações unitárias, tais como moagem, granulação, revestimento, prensagem de comprimidos e outras.

A montante, processo de fermentação inicial, produz a geração inicial do produto.

A jusante, purificação do produto inicial e geração do produto acabado, seguido de selagem dos recipientes finais.

A indústria farmacêutica existe há mais de um século e melhorou drasticamente até onde está hoje. Esta indústria está presente para beneficiar os indivíduos que necessitam de medicamentos e é melhor assegurar que cada medicamento distribuído é seguro e eficaz. Embora este campo tenha desafios, no futuro a investigação será feita para superar estes desafios e para melhorar a indústria farmacêutica. A farmácia e a biotecnologia são necessárias em qualquer lugar, seja para curar a constipação comum ou para tratar uma doença potencialmente fatal.

## **Biofarmacêuticos e Farmacêuticos**

Um biofarmacêutico, também conhecido como produto médico biológico, biológico ou biológico, é qualquer produto farmacêutico fabricado em, extraído de, ou semi-sintetizado a partir de fontes biológicas. Ao contrário dos medicamentos totalmente sintetizados, incluem vacinas, sangue, componentes sanguíneos, alergénicos, células somáticas, terapias genéticas, tecidos, proteínas terapêuticas recombinantes, e células vivas utilizadas em terapia celular. Os produtos biológicos podem ser compostos de açúcares, proteínas, ou ácidos nucleicos ou combinações complexas destas substâncias, ou podem ser células ou tecidos vivos. Elas (ou os seus precursores ou componentes) são isoladas de fontes vivas humanas, animais, vegetais, fúngicas ou microbianas.

A terminologia que envolve os biofarmacêuticos varia entre grupos e entidades, com diferentes termos referentes a diferentes subconjuntos terapêuticos dentro da categoria biofarmacêutica geral. Algumas agências reguladoras utilizam os termos medicamentos biológicos ou produto biológico terapêutico para se referirem especificamente a produtos macromoleculares artificiais como medicamentos à base de proteínas e ácidos nucleicos, distinguindo-os de produtos como sangue, componentes sanguíneos, ou vacinas, que são normalmente extraídos directamente de uma fonte biológica. Os medicamentos especiais,

uma classificação recente de fármacos, são medicamentos de alto custo que são frequentemente biológicos. A Agência Europeia de Medicamentos utiliza o termo medicamentos de terapia avançada (ATMP) para medicamentos para uso humano que são "baseados em genes, células, ou engenharia de tecidos", incluindo medicamentos de terapia genética, medicamentos de terapia com células somáticas, medicamentos de engenharia de tecidos, e suas combinações.

A biologia genética e celular, por exemplo, está frequentemente na vanguarda da investigação biomédica, e pode ser utilizada para tratar uma variedade de condições médicas para as quais não existem outros tratamentos disponíveis. O termo bioparmacologia é por vezes utilizado para descrever o ramo da farmacologia que estuda os produtos biofarmacêuticos

## **Esboços**

- Principais classes
  - Extraído da vida sistemas
  - Produzido por ADN recombinante
  - Vacinas
  - Terapia génica
- Biosimilares
- Comercialização
- Produção em grande escala
  - Transgénicos
- Regulamento
  - União Europeia
  - Estados Unidos da América

## **Extraído de sistemas vivos**

Algumas das formas mais antigas de biologia são extraídas dos corpos dos animais, e especialmente de outros seres humanos. Entre as formas biológicas importantes incluem-se:

- Sangue total e outros componentes do sangue
- Transplantes de órgãos e tecidos
- Terapia com células estaminais
- Anticorpos para imunização passiva (por exemplo, para tratar uma infecção pelo vírus)
- Leite materno humano

## **Humano células reprodutivas**

Alguns produtos biológicos que anteriormente eram extraídos de animais, como a insulina, são agora mais comumente produzidos por ADN recombinante

## **Primeiro**

### **Produzido por ADN recombinante**

Como indicado, o termo "biológicos" pode ser utilizado para se referir a uma vasta gama de produtos biológicos em medicina. No

entanto, na maioria dos casos, o termo "biológicos" é utilizado de forma mais restritiva para uma classe de terapêutica (aprovada ou em desenvolvimento) que são produzidos através de processos biológicos que envolvem tecnologia de ADN recombinante. Estes medicamentos são normalmente um de três tipos:

## **Segundo**

Substâncias que são (quase) idênticas às proteínas-chave de sinalização do próprio corpo. Exemplos são as proteínas estimulantes da produção de sangue eritropoetina ou a hormona estimulante do crescimento denominada (simplesmente) "hormona do crescimento" ou insulina humana biossintética e seus análogos

Anticorpos monoclonais. Estes são semelhantes aos anticorpos que o sistema imunitário humano utiliza para combater bactérias e vírus, mas são "concebidos à medida" (utilizando tecnologia de hibridoma ou outros métodos) e podem, portanto, ser feitos especificamente para neutralizar ou bloquear qualquer determinada substância no corpo, ou para visar qualquer tipo específico de célula; exemplos de tais anticorpos monoclonais para utilização em várias doenças são dados no quadro abaixo.

O receptor constrói (proteínas de fusão), geralmente com base num receptor natural ligado à estrutura da imunoglobulina. Neste caso, o receptor fornece a construção com especificidade

detalhada, enquanto a estrutura da imunoglobulina confere estabilidade e outras características úteis em termos de farmacologia. Alguns exemplos estão listados na tabela abaixo.

## **Vacinas**

Muitas vacinas são cultivadas em culturas de tecidos.

## **Terapia génica**

A terapia genética viral envolve a manipulação artificial de um vírus para incluir um pedaço desejável de material genético.

## **Biosimilares**

São drogas sintéticas semelhantes às produzidas naturalmente. A química combinatória é utilizada para produzir tais drogas, monitorizada por instrumentos analíticos modernos (por exemplo, cromatografia líquida, imunoenaios, espectrometria de massa, etc.). Uma grande esperança ligada à introdução de biosimilares é uma redução dos custos para os pacientes e para o sistema de saúde. Quando um novo biofarmacêutico é desenvolvido, a empresa normalmente solicita uma patente, que é uma concessão para direitos exclusivos de fabrico. Este é o principal meio pelo qual o criador do medicamento pode recuperar o custo de investimento para o desenvolvimento da biofarmacêutica. As leis de patentes nos

Estados Unidos e na Europa diferem um pouco quanto aos requisitos para uma patente, sendo os requisitos europeus entendidos como mais difíceis de satisfazer.

### **Produção em grande escala**

Os biofármacos podem ser produzidos a partir de células microbianas (por exemplo, *E. coli* recombinante ou culturas de leveduras), linhas de células de mamíferos (ver cultura de células) e culturas de células vegetais (ver cultura de tecidos vegetais) e plantas musgo em biorreactores de várias configurações, incluindo foto-reactores.<sup>[23]</sup> Questões importantes de preocupação são o custo de produção (produtos de baixo volume, de alta pureza são desejáveis) e a contaminação microbiana (por bactérias, vírus, micoplasma). As plataformas alternativas de produção que estão a ser testadas incluem plantas inteiras (produtos farmacêuticos de fabrico vegetal).

### **Transgênicos**

Um método potencialmente controverso de produção de produtos biofarmacêuticos envolve organismos transgênicos, particularmente plantas e animais que foram geneticamente

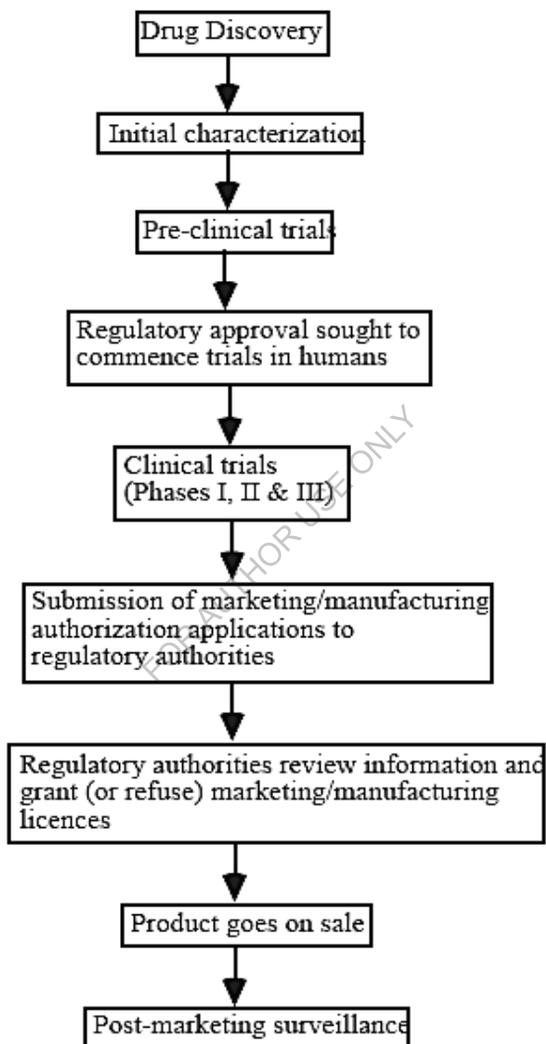
modificados para produzir medicamentos. Esta produção é um risco significativo para o investidor, devido à falha de produção ou ao escrutínio de organismos reguladores com base na percepção de riscos e questões éticas. As culturas biofarmacêuticas também representam um risco de contaminação cruzada com culturas não concebidas, ou culturas concebidas para fins não medicinais.

## **Regulamentos**

Na União Europeia, um **medicamento biológico** é uma das substâncias activas produzidas ou extraídas de um sistema biológico (vivo), e requer, para além de testes físico-químicos, testes biológicos para a sua caracterização completa. A caracterização de um medicamento biológico é uma combinação de ensaios da substância activa e do medicamento final, juntamente com o processo de produção e o seu controlo.

Nos Estados Unidos, os produtos biológicos são regulamentados pelo Centro de Avaliação e Investigação Biológica da FDA (CBER), enquanto que os medicamentos são regulamentados pelo Centro de Avaliação e Investigação de Medicamentos. A aprovação pode requerer vários anos de ensaios clínicos, incluindo ensaios com voluntários humanos. Mesmo após a libertação do fármaco, este continuará a ser controlado quanto ao desempenho e

riscos de segurança. O processo de fabrico deve satisfazer os requisitos da FDA.



**Figura (1): Patenteamento do produto, fases iniciais para a descoberta bem sucedida do trabalho de rastreio clínico em vigilância pós-comercialização.**

A indústria farmacêutica adota uma série de estratégias diferentes nos seus esforços para identificar novos produtos farmacêuticos. Estas abordagens variam desde o rastreio aleatório de uma vasta gama de materiais biológicos até à identificação de medicamentos com base no conhecimento. Uma vez identificado o potencial novo medicamento, este é então sujeito a uma série de testes (tanto in vitro como em animais) a fim de o caracterizar em termos da sua provável segurança e eficácia no tratamento da sua doença alvo. O revelador realizará também trabalhos de desenvolvimento relacionados com o fabrico (desenvolvimento e optimização inicial do processo a montante e a jusante).

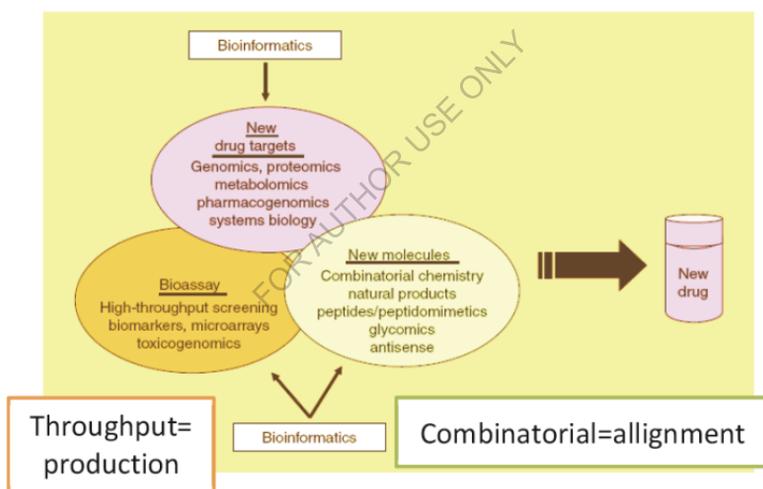
Depois de completar tais trilhos pré-clínicos, a empresa em desenvolvimento candidata-se à agência governamental nomeada apropriada. Por exemplo, a Food and Drug Administration (FDA) nos EUA, para aprovação para iniciar trilhos clínicos (ou seja, para testar o fármaco em humanos). As pistas clínicas são necessárias para provar que os fármacos são seguros e eficazes quando administrados a pacientes humanos e estas pistas podem levar 5 anos ou mais para serem concluídas. Uma vez que o fármaco tenha sido caracterizado e talvez esteja em curso um trabalho clínico precoce, o fármaco é normalmente patenteado pela empresa em

desenvolvimento, a fim de assegurar que recebe o máximo benefício comercial da descoberta.

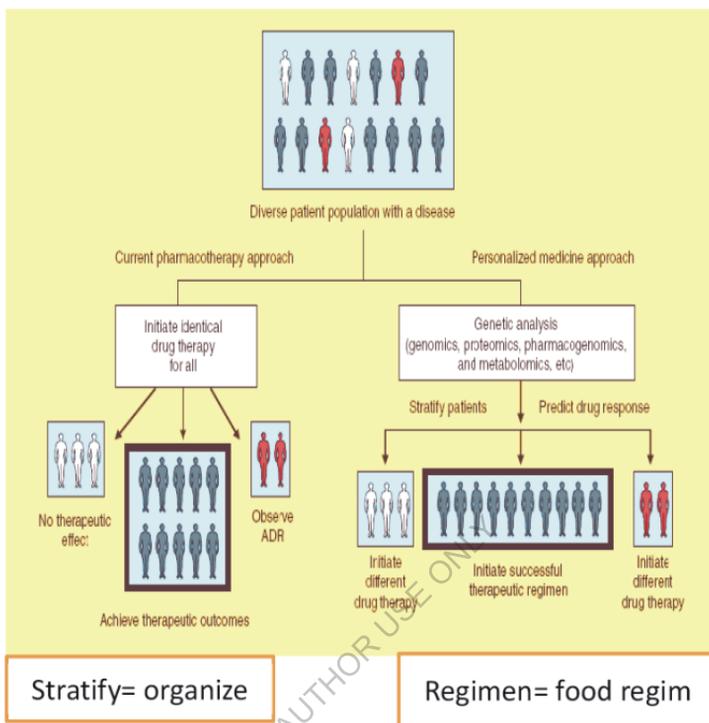
Após a conclusão dos trilhos clínicos, a empresa em desenvolvimento colige todos os dados pré-clínicos e clínicos que geraram, bem como informações adicionais pertinentes, por exemplo, detalhes do processo exacto de produção utilizado para fabricar o fármaco. Apresentam esta informação como um dossier (um trabalho de vários volumes) às autoridades reguladoras. O funcionário científico regulador acede então à informação fornecida e decide (em grande parte sobre critérios de segurança e eficácia do medicamento) se o medicamento deve ser aprovado para uso médico geral.

Se for concedida autorização de comercialização, a empresa pode vender o produto a partir daí. Uma vez que o medicamento foi patenteado, não haverá concorrência durante pelo menos alguns anos. No entanto, para vender o produto, é necessária uma instalação de fabrico e a empresa terá de obter aprovação de fabrico por parte das autoridades reguladoras. A fim de obterem uma licença de fabrico, os inspectores regulamentares irão rever as instalações de fabrico propostas. A autoridade reguladora só concederá à empresa uma licença de fabrico se estiver convencida

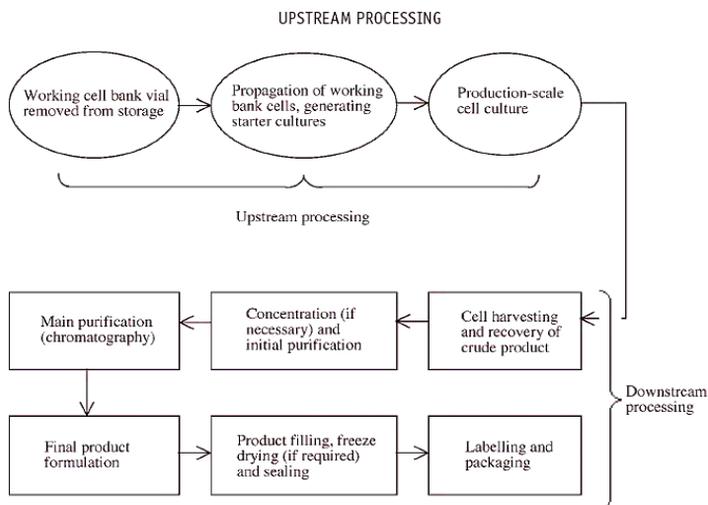
de que todos os aspectos do processo de fabrico são conducentes à produção de um produto seguro e eficaz de forma consistente. O envolvimento regulamentar não termina mesmo neste momento. A vigilância pós-comercialização é geralmente realizada, sendo a empresa obrigada a comunicar quaisquer efeitos secundários / reacções adversas posteriores induzidas por medicamentos. A autoridade reguladora inspecionará também as instalações de fabrico numa base de exigência, a fim de assegurar a manutenção de padrões de fabrico satisfatórios.



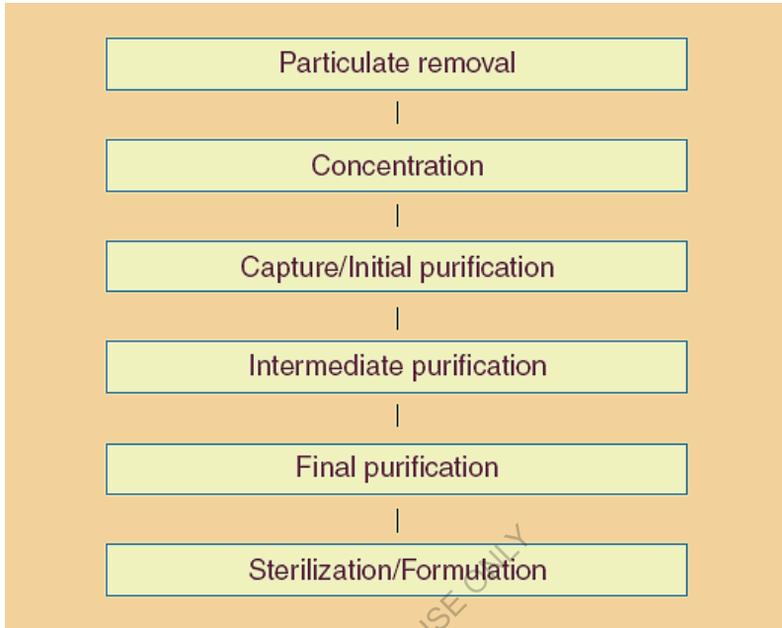
**Figura (2): Olmentos da moderna descoberta de medicamentos, impacto da biotecnologia.**



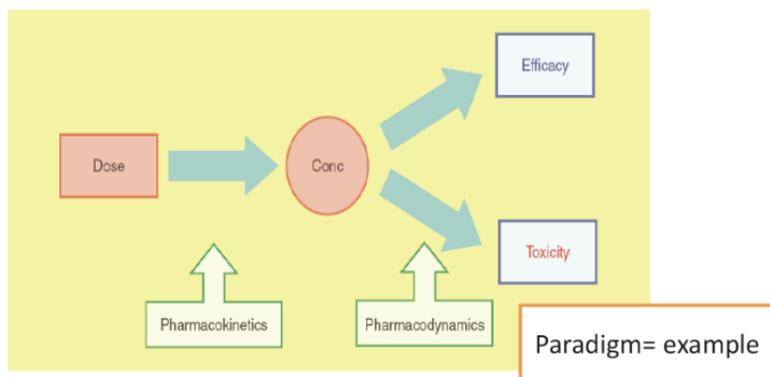
**Figura (3): O papel das tecnologias OMICS na medicina personalizada.**



**Figura (4): Visão geral do processo de produção de um produto biofarmacêutico.**



**Figura (5): Operação básica necessária para a purificação de uma macromolécula biofarmacêutica.**



**Figura (6): Farmacocinética e Farmacodinâmica do medicamento.**

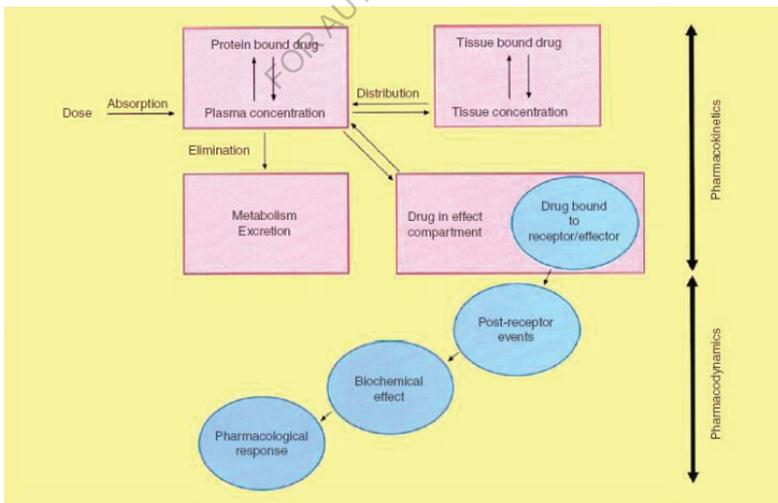
**Farmacocinética:** o que o corpo faz ao medicamento.

**Farmacodinâmica:** o que faz o medicamento ao corpo.

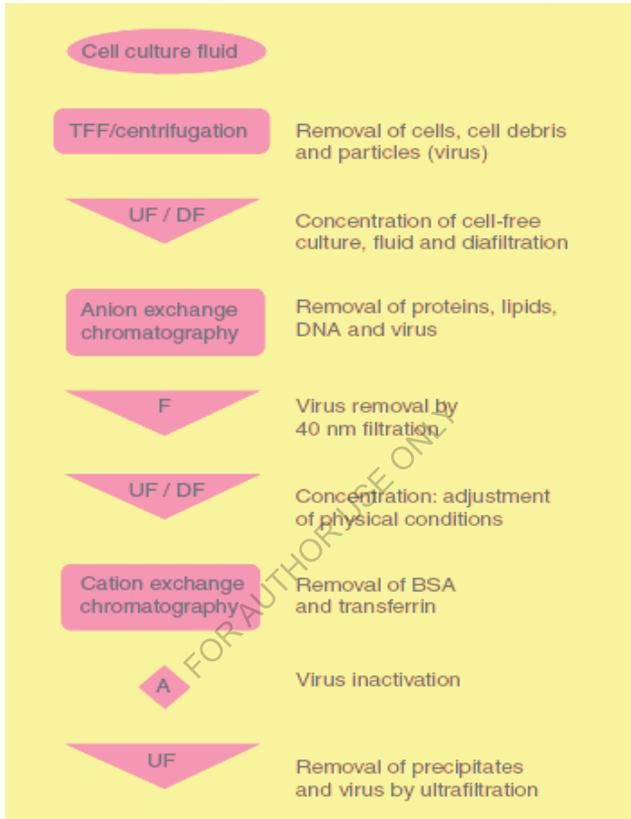
A utilização racional de fármacos e a concepção de regimes de dosagem eficazes são facilitados pela apreensão do paradigma central da farmacologia clínica de que existe uma relação definida entre a dose administrada de um fármaco, as concentrações de fármacos resultantes em vários fluidos e tecidos corporais e a intensidade dos efeitos farmacológicos causados por essas concentrações (Meibohm e Derendorf, 1997). Esta relação de resposta de exposição à dose e, portanto, a dose de um fármaco necessária para alcançar um determinado efeito são determinadas

pelas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos.

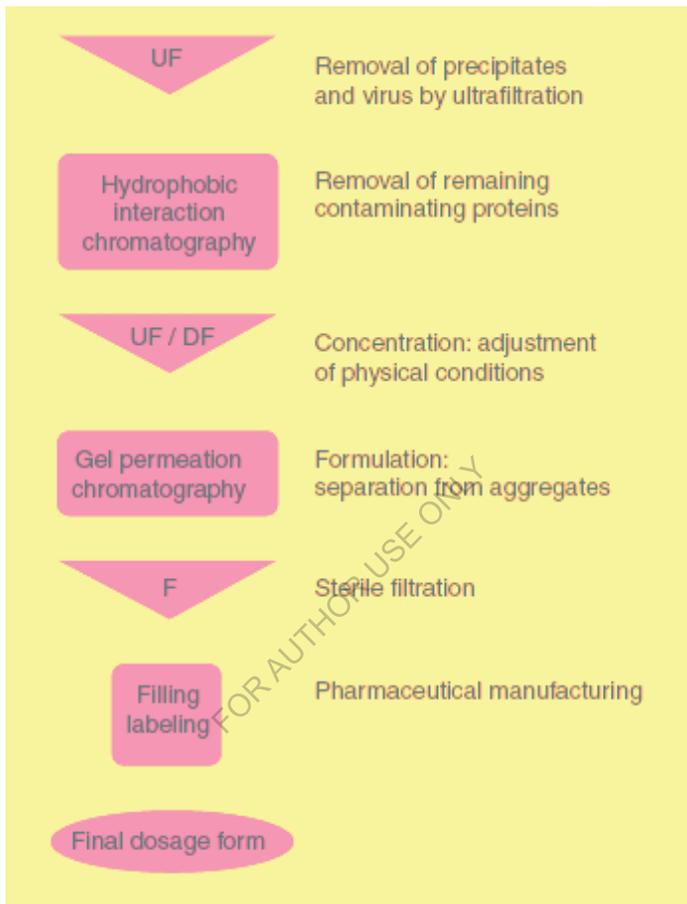
A farmacocinética descreve o curso temporal da concentração de um medicamento num fluido corporal, de preferência plasma ou sangue que resulta da administração de um determinado regime de dosagem. Compreende todos os processos que afectam a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de fármacos. Simplificada, a farmacocinética caracteriza o que o corpo faz ao fármaco. Em contraste, a farmacodinâmica caracteriza a intensidade de um efeito ou toxicidade do fármaco resultante de certas concentrações de fármacos num fluido corporal, geralmente no local presumido de acção do fármaco. Pode ser simplificado ao que o fármaco faz ao corpo.

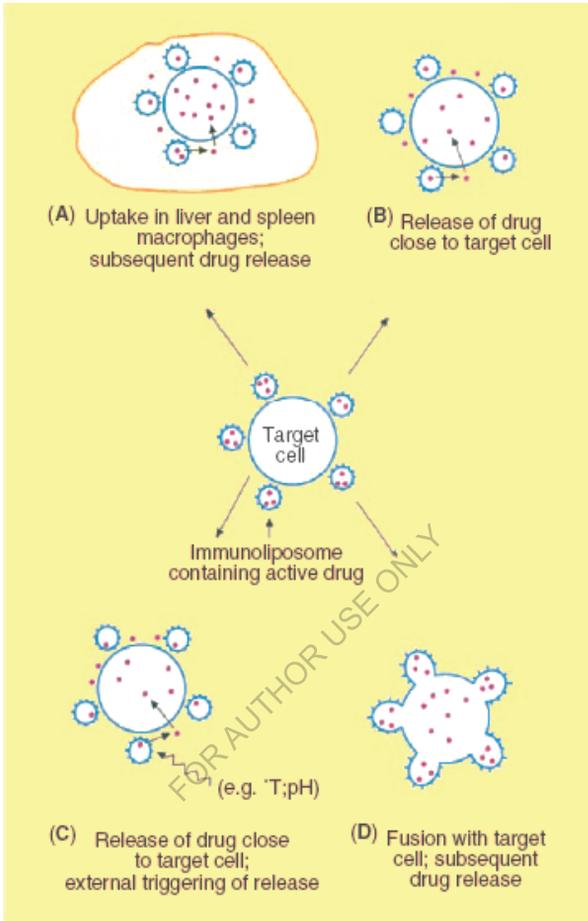


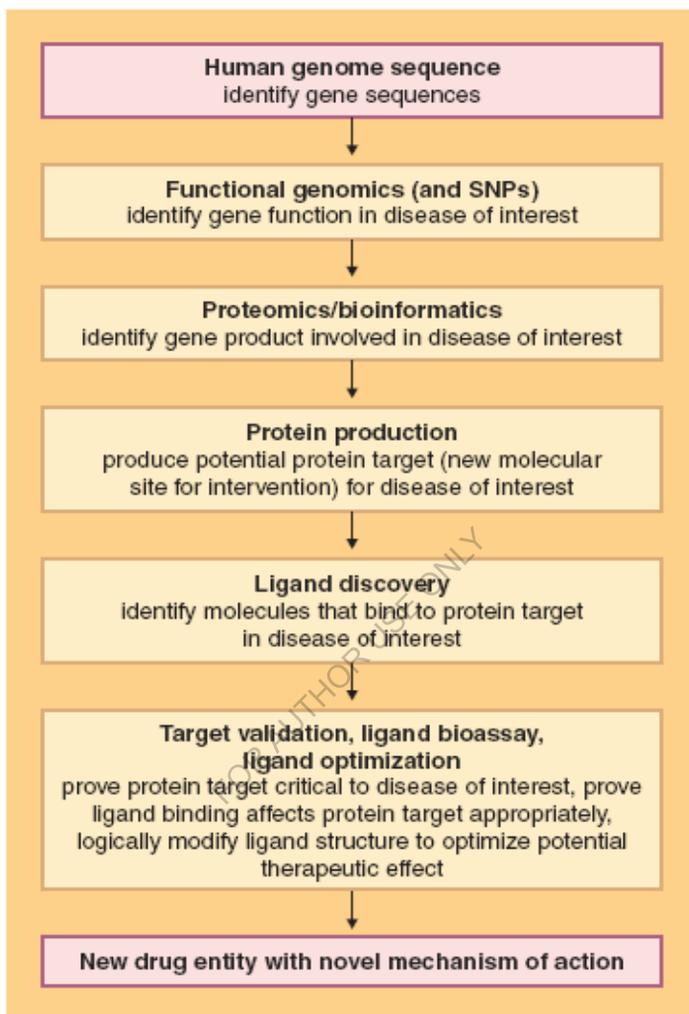
**Figura (6): Esquema fisiológico dos processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos**



**Figura (7): Processamento a jusante de um interferão recombinante glicosilado. Abreviaturas incluindo A: Adsorção, DF: Diafiltração, F: Filtração, TFF: Tangential Flow Filtration, UF: Ultrafiltração.**







**Figura (8):** A estratégia genómica para a descoberta de novas drogas.



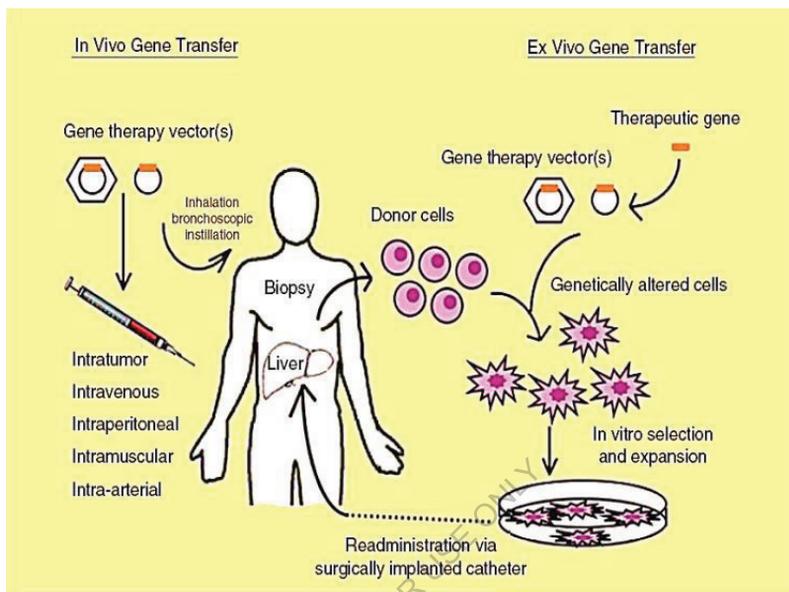
**Figura (9): O primeiro produto de terapia genética é aprovado. A 16 de Outubro de 2003, a Chinas SFDA aprovou um produto à base de adenovírus, Genticina para o tratamento do cancro da cabeça e do pescoço. O produto foi disponibilizado comercialmente em Janeiro de 2004 através da empresa SiBiono Gene Tech.**

## Ensaio actuais de terapia genética por indicação

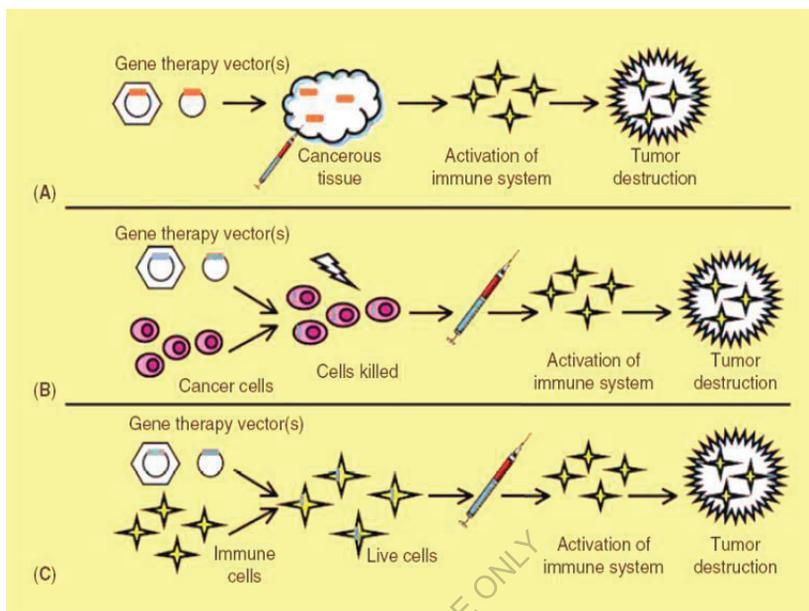
Tabela (1): Ensaio actuais de terapia genética por indicação

Disease	Gene therapy clinical trials	
	Number	Percentage
Cancer	842	67.0
Vascular diseases	113	9.0
Monogenetic diseases	104	8.6
Infectious disease	81	6.4
Gene marking	50	4.2
Healthy volunteers	21	1.7
Other diseases <sup>a</sup>	47	3.7

<sup>a</sup>Grouped in this category are treatments for: inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, chronic renal disease, carpal tunnel syndrome, Alzheimer's disease, diabetic neuropathy, Parkinson's disease, erectile dysfunction, retinitis pigmentosa and glaucoma.



**Figura (10): Métodos de administração de vetores de terapia genética. A transferência in vivo de genes envolve a administração directa do vector no tecido de interesse. A transferência de genes ex vivo requer a recolha de alvos celulares do paciente. As células são tratadas em cultura com o vector. As células que exprimem o transgene terapêutico são colhidas e devolvidas ao paciente.**



**Figura (11):** Imunoterapia baseada em genes para o cancro. A remoção eficiente de tecido maligno pelo sistema imunitário pode ser conseguida por injeção directa de um vector que exprima moléculas imunoestimuladoras ou antígenos específicos de um tumor. Uma vez que o produto transgénico é realeaseado, macrófagos, células dendríticas, células assassinas naturais e células T. B- As células isoladas das linhas celulares do paciente ou cancerosas são tratadas com o vector em cultura, mortas por irradiação e devolvidas ao paciente. Os epitopes nas células incitam o sistema imunitário a atacar e a remover células malignas. C-células T ou células da medula óssea do paciente são cultivadas com um vector e/ou antígenos

tumorais. Células vivas que atacam e removem células malignas são devolvidas ao doente.

### Bioreactor de tanque agitado

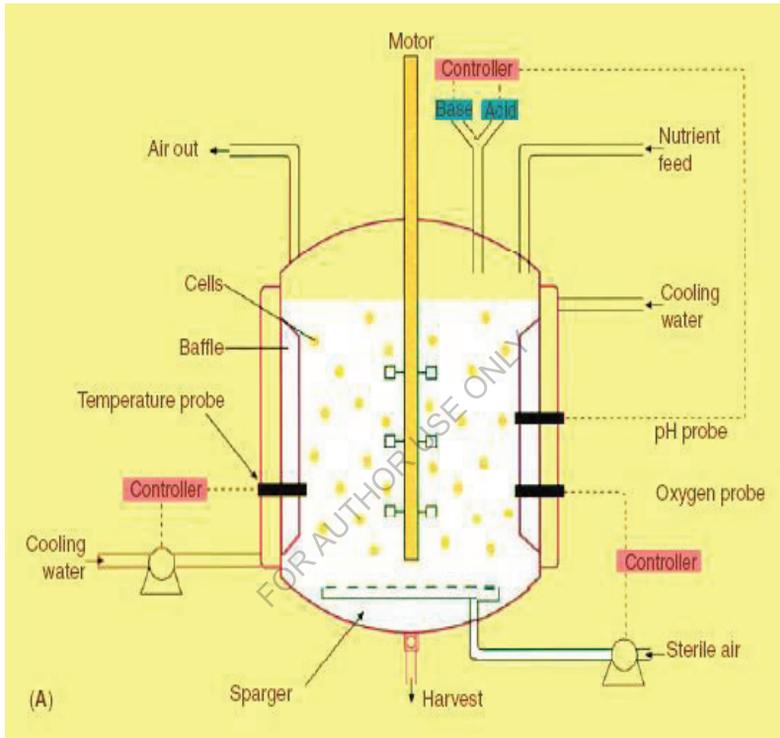
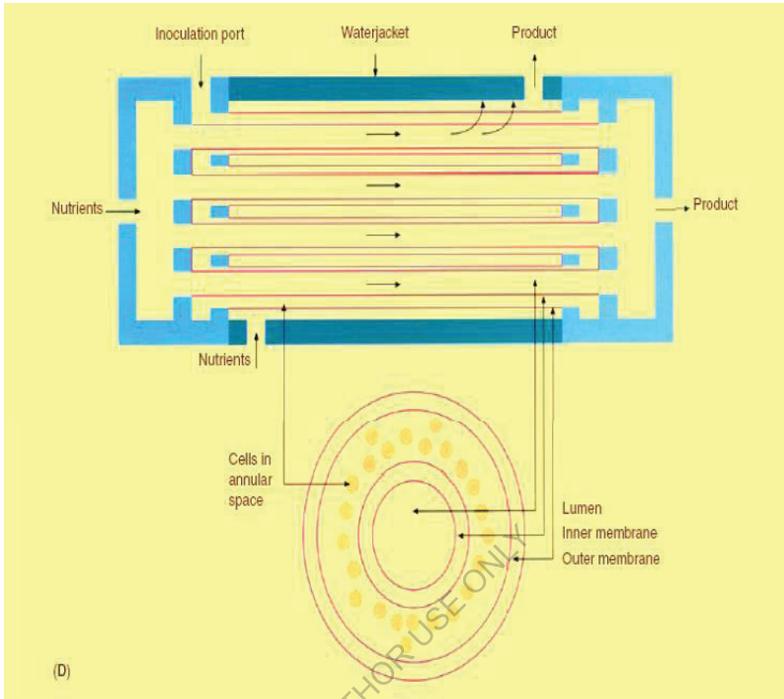


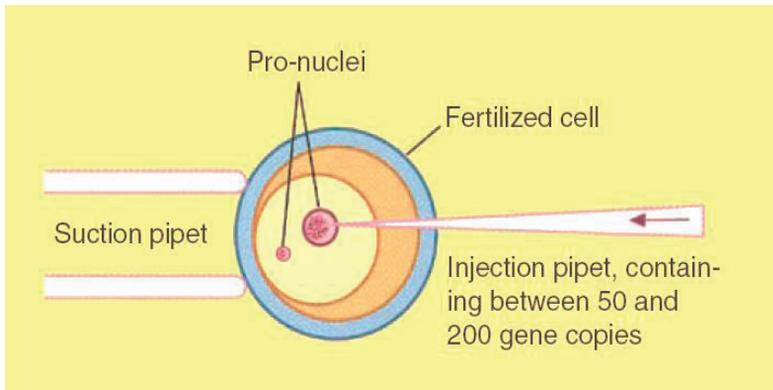
Figura (12): Bioreactor de tanque agitado

### Bioreactor de perfusão de fibra oca

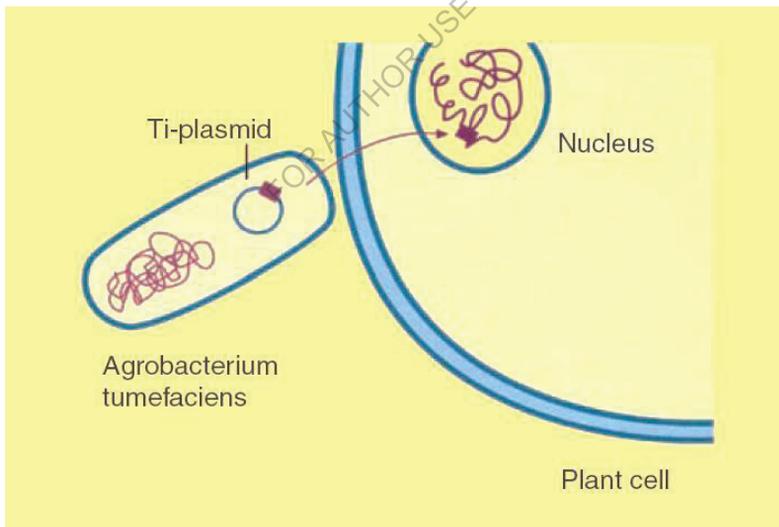


**Figura (13): Bioreactor de perfusão de fibra oca**

## Injection of foreign DNA into a fertilized cell.



**Figura (14): Injeção de ADN estranho numa célula fertilizada.**



**Figura (15): Modificação de células vegetais por Ti-plasmid. Parte da Ti-plasmid (marcada) é transferida para a célula**

vegetal e pode ser integrada de forma estável no ADN da planta.

### Síntese de cDNA, por exemplo, insulina

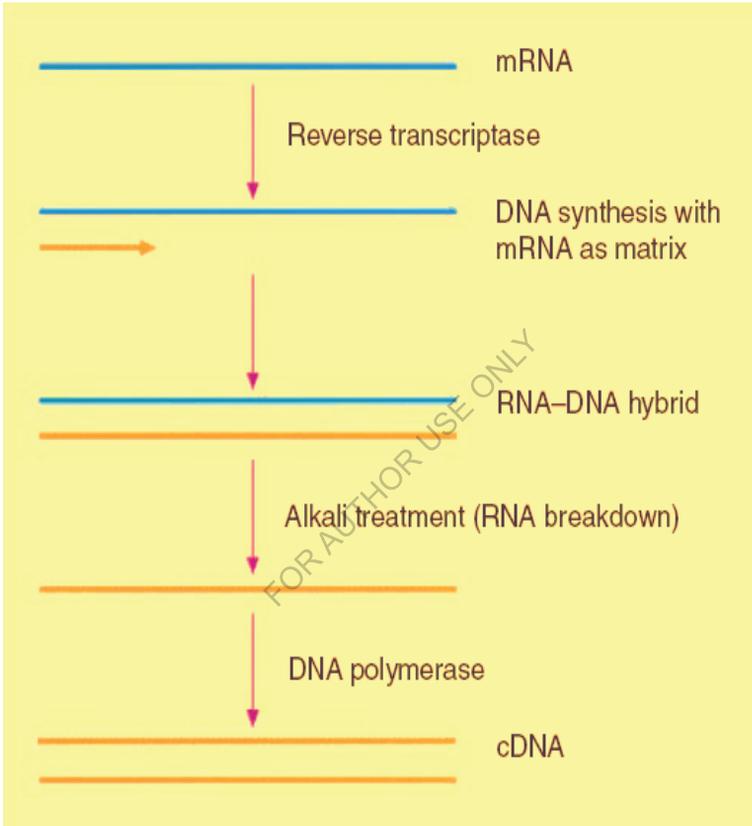


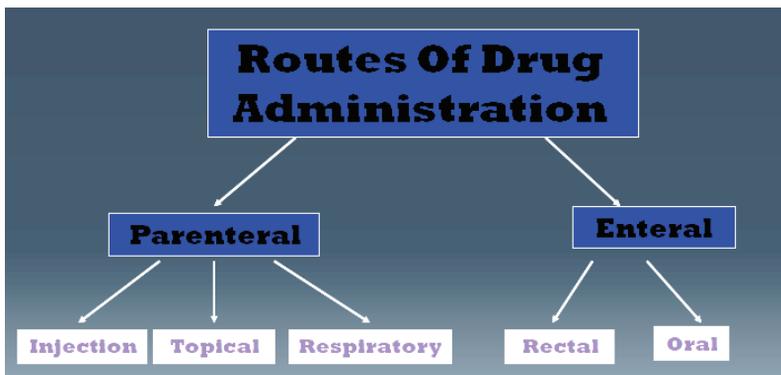
Figura (16): Síntese de cDNA, por exemplo, insulina.

# Farmacocinética e farmacocinética farmocodinâmica de fármacos

## Farmacocinética (PK)

- O estudo da disposição de um medicamento
- A disposição de um medicamento inclui os processos da ADME
  - Absorção
  - Distribuição
  - Eliminação do Metabolismo
  - Excreção

## Rotas de Administração



## Figura (16): Rotas de administração

### IV vs Oral

Tabela (2): IV vs Oral

<b>I.V Drug</b>	<b>Oral Drug</b>
<b>Immediately</b>	<b>Delayed</b>
<b>completely</b>	<b>incomplete</b>

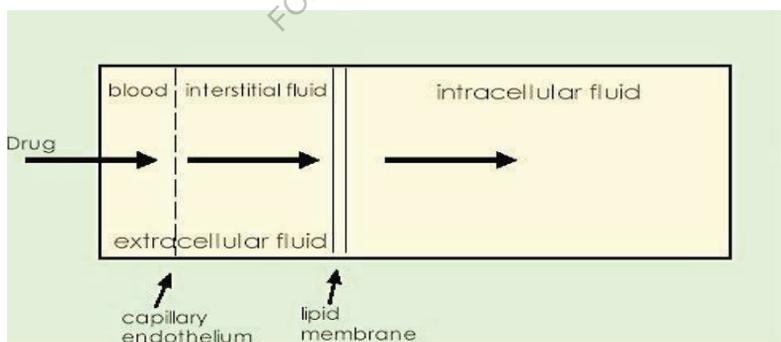
### Absorção

- O processo pelo qual o fármaco passa do local de administração para o local de medição (fluxo sanguíneo) dentro do corpo.
- Necessária para a produção de um efeito terapêutico.
- A maioria dos medicamentos é submetida a absorção gastrointestinal.
- Exceção: IV administração de medicamentos

- O processo pelo qual o fármaco passa do local de administração para o local de medição (fluxo sanguíneo) dentro do corpo.
- Necessária para a produção de um efeito terapêutico.
- A maioria dos medicamentos é submetida a absorção gastrointestinal.
- Exceção: IV administração de medicamentos

### Distribuição

- **O movimento do medicamento do sangue para os tecidos**



**Figura (16): Distribuição de droga do sangue para os tecidos.**

## Eliminação

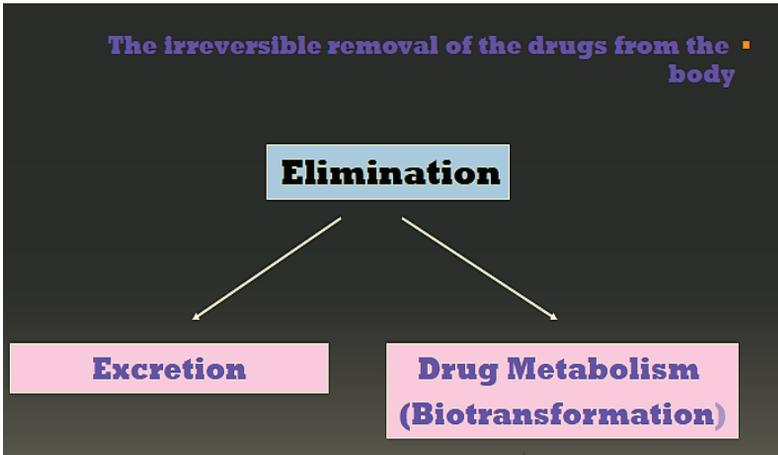


Figura (17): Eliminação, a remoção irreversível das drogas do corpo incluindo a excreção e o metabolismo das drogas (biotransformação).

## Metabolismo das drogas

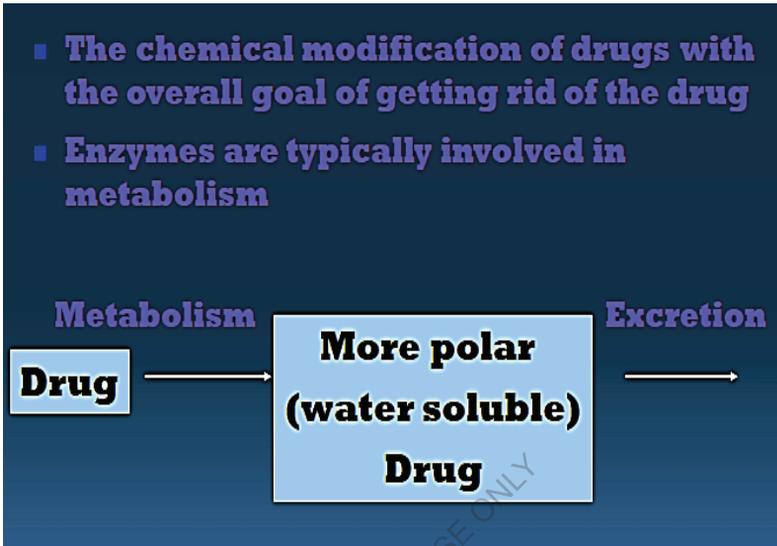
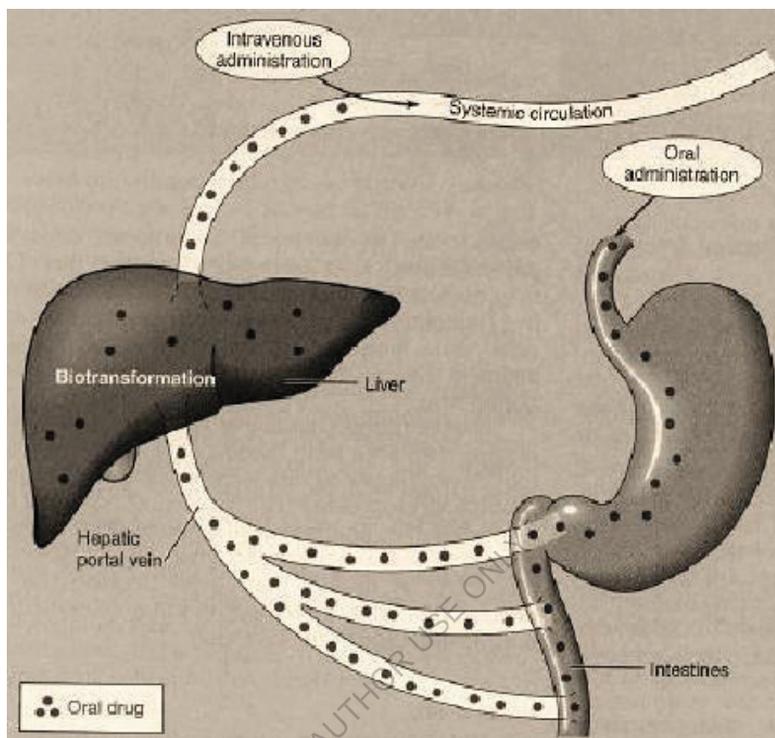


Figura (18): Metabolismo de drogas para mais polares (droga solúvel em água) em excreção.

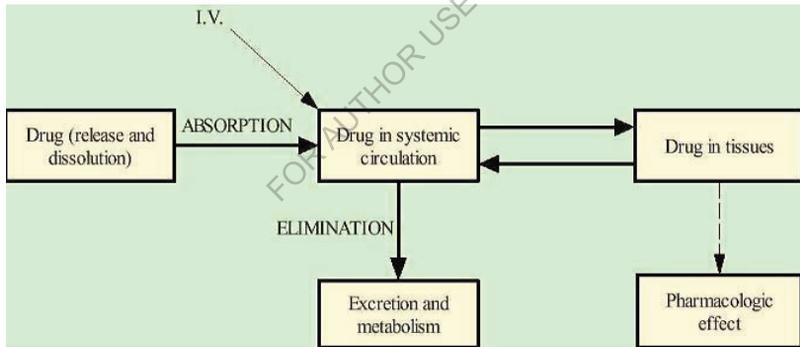


**Figura (19): O metabolismo da droga ocorre principalmente no fígado porque todo o sangue do corpo passa através do fígado.**

## Excreção

- O principal processo que o corpo elimina as substâncias "indesejadas".
- Via mais comum - biliar ou renal
- Outras vias - pulmão (por exalação), pele (por transpiração), etc.

## ADME



**Figura (20): ADME incluindo Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção ou Eliminação.**

## Farmacodinâmica

- Ações de medicamentos nos locais receptores e os efeitos fisiológicos/químicos produzidos por estas ações

- Estudos de mecanismos de ação de medicamentos a nível molecular

## Interações Drogas-Receptoras

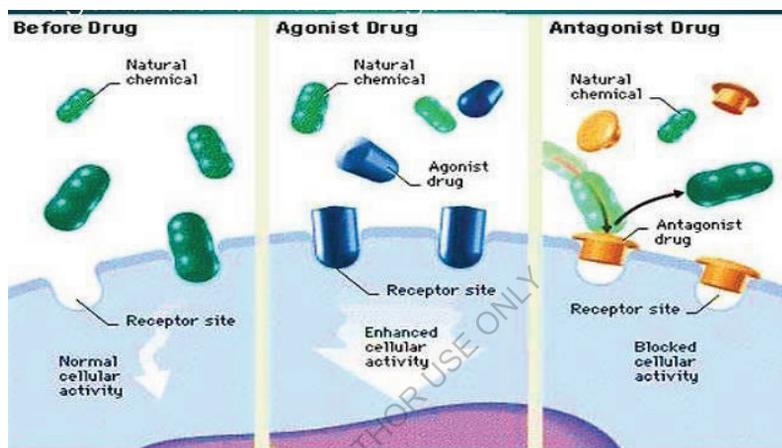
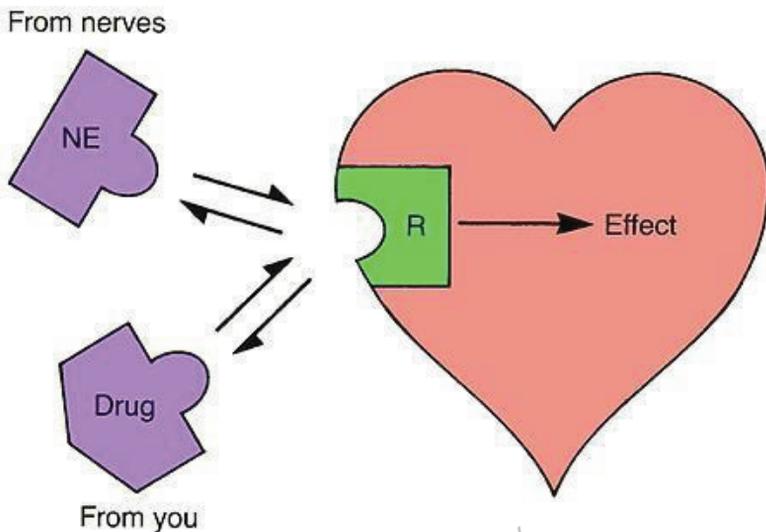


Figura (21): Interações Drogas-Receptoras, antes da droga, droga agonista e droga antagonista.

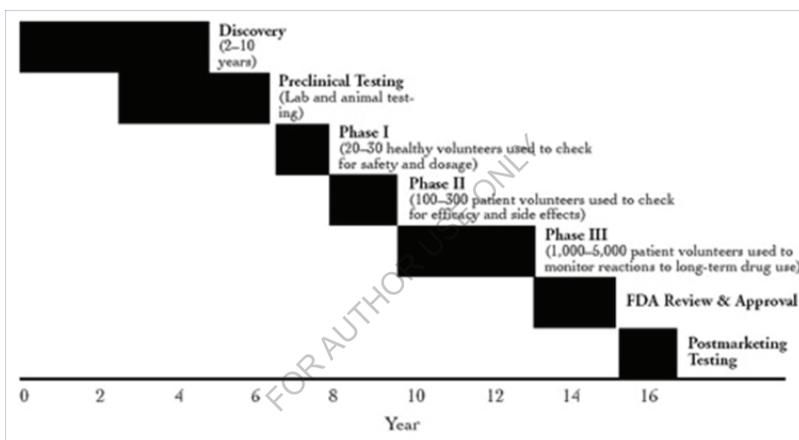


**Figura (22): Interações droga-Receptor**

Interação dos medicamentos com os receptores para a norepinefrina. Em condições fisiológicas, o débito cardíaco pode ser aumentado pela ligação da norepinefrina (NE) aos receptores (R) no coração. A norepinefrina é fornecida a estes receptores por nervos. Estes mesmos receptores podem ser actuados por fármacos, que podem ou imitar as acções do NE endógeno (e assim aumentar o débito cardíaco) ou bloquear as acções do NE endógeno (e assim reduzir o débito cardíaco).

## Fabrico de medicamentos

O fabrico de medicamentos é o processo de síntese à escala industrial de fármacos por empresas farmacêuticas. O processo de fabrico de fármacos pode ser dividido numa série de operações unitárias, tais como moagem, granulação, revestimento, prensagem de comprimidos e outras.



**Figura (22):** Fabrico de medicamentos das fases I, II, III, revisão e aprovação pela FDA, testes pós-comercialização.

### Produção: A montante e a jusante

A **montante**: Processo de fermentação inicial, produz a geração inicial do produto.

**A jusante:** Purificação do produto inicial e geração do produto acabado, seguida de selagem dos recipientes finais.

Processo de fabrico biológico por processamento a montante, inoculação do meio estéril e crescimento (cultura inicial), cultura inicial utilizada para inocular a cultura de produção em maior escala, cultura de produção de bioreactores inoculados, bioreactores de poucos a vários milhares de litros.

Etapas de Downstream envolvidas (produtos intracelulares E.coli, produtos de mamíferos segregados em meios, tão mais fáceis de isolar incluindo centrifugação ou filtração, homogeneização, remoção de resíduos celulares, concentração de material bruto (por precipitação ou ultrafiltração), cromatografia de alta resolução (HPLC) e formulação no produto final.

A jusante, a formulação do produto final por cromatografia produz 98-99% de produto puro, adição de excipientes (ingredientes não activos) que podem estabilizar o produto final, filtração do produto final para gerar produto estéril e secagem por congelação (liofilização) se o produto a ser vendido em pó (ditado pela estabilidade do produto).

Cabos, nome e resistência do produto, número de lote específico, data de fabrico e data de validade, condições de armazenamento

necessárias, nome do fabricante, excipientes incluídos e modo correcto de utilização.

A indústria farmacêutica existe há mais de um século e melhorou drasticamente até onde está hoje. Esta indústria está presente para beneficiar os indivíduos que necessitam de medicamentos e é melhor assegurar que cada medicamento distribuído é seguro e eficaz. Embora este campo tenha desafios, no futuro a investigação será feita para superar estes desafios e para melhorar a indústria farmacêutica. A farmácia e a biotecnologia são necessárias em qualquer lugar, seja para curar a constipação comum ou para tratar uma doença potencialmente fatal.

FOR AUTHOR USE ONLY

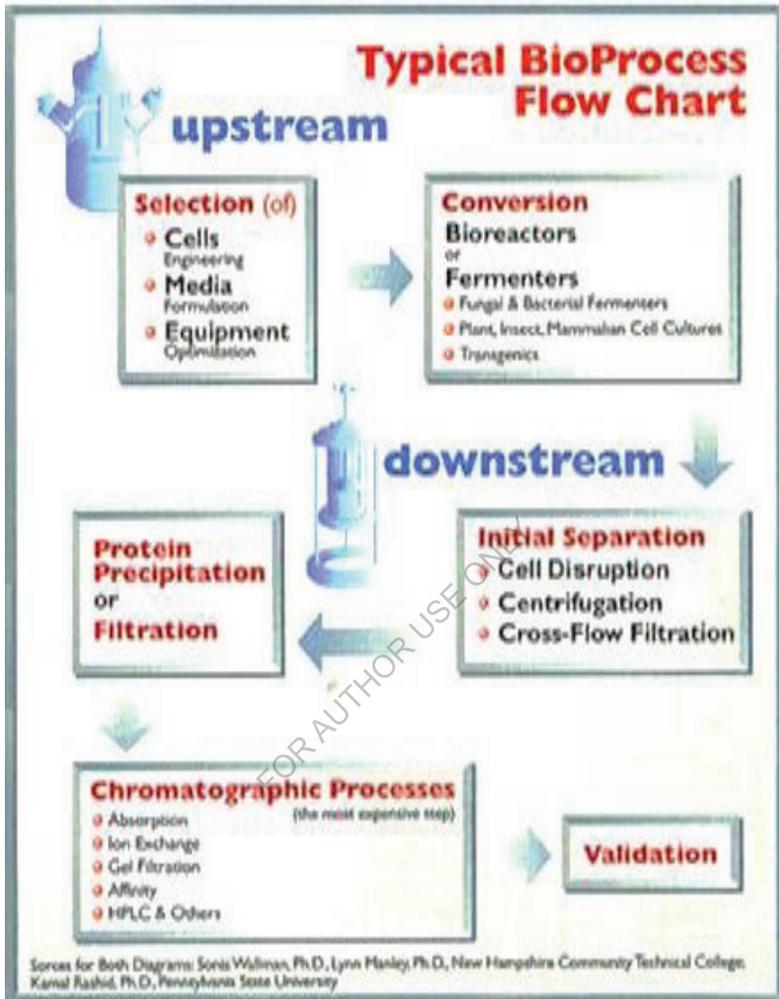


Figura (23): Fluxograma típico de Bioprocessos, incluindo a montante e a jusante.

# Typical Value Chain of a Pharmaceutical Product using Biotechnology

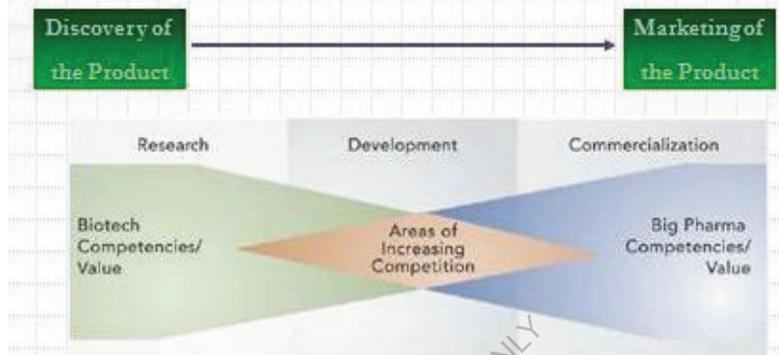


Figura (24): Cadeia de valor típica de um produto farmacêutico utilizando a Biotecnologia, incluindo a descoberta do produto na comercialização do produto através da investigação de desenvolvimento e comercialização.

## Referências

- 1- Benowitz N, Forsyth R, Melmon K, Rowland M: Cinética da disposição da lidocaína em macaco e homem. *Clin Pharmacol Ther*15:87-98, 1974.
- 2- Orientação da FDA para a Indústria: Exposure-Response Relationships Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Abril de 2003 (<http://www.fda.gov/cder/guidance/5341fnl.htm>).
- 3- Macete A, Mentre F, Steimer JL, Lokiec F: Farmacometria: Estimativa não paramétrica da máxima verosimilhança para farmacocinética populacional, com aplicação à ciclosporina. *J Pharm Biopharm*16:311-327, 1988. [PubMed: 3065480].
- 4- Rodman JH e Evans WE: Exposição sistêmica orientada para a terapia pediátrica do cancro. Em D'Argenio DZ (ed). *Métodos avançados de análise de sistemas farmacocinéticos e farmacodinâmicos*. Nova Iorque, Plenum Press, 1991, pp 177-183.
- 5- Sawada Y, Hanano M, Sugiyama Y, Iga T: Predição da disposição de nove medicamentos pouco ácidos e seis medicamentos básicos semanais em humanos a partir de parâmetros farmacocinéticos em ratos. *J Pharmacokinetic Biopharm*13:477-492, 1985.

- 6- Sheiner LB e Beal SL: individualização Bayesiana da farmacocinética. Implementação e comparação simples com métodos não Bayesianos. *J Pharm Sci*71:1344-1348, 1982. [PubMed: 7153881].
- 7- Nordberg M, Duffus J, Templeton DM (1 de Janeiro de 2004). "Glossário de termos utilizados em toxicocinética (Recomendações da IUPAC 2003)". *Química Pura e Aplicada*. **76** (5): 1033–1082. doi:10.1351/pac200476051033. S2CID 98275795.
- 8- ^ Farmacocinética. (2006). In *Mosby's Dictionary of Medicine, Nursing & Health Professions*. Filadélfia, PA: Elsevier Ciências da Saúde. Recuperado a 11 de Dezembro de 2008, de <http://www.credoreference.com/entry/6686418>
- 9- ^ Knights K, Bryant B (2002). *Farmacologia para Profissionais de Saúde*. Amsterdão: Elsevier. ISBN 0-7295-3664-5.
- 10- ^ Koch HP, Ritschel WA (1986). "Liberation" (Libertação). *Synopsis der Biopharmazie und Pharmakokinetik* (em alemão). Landsberg, München: Ecomed. pp. 99-131. ISBN 3-609-64970-4.
- 11- ^ Ruiz-Garcia A, Bermejo M, Moss A, Casabo VG (Fevereiro de 2008). "Pharmacokinetics in drug discovery". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **97** (2): 654-90. doi:10.1002/jps.21009. PMID 17630642.

- 12- ^ Grupo de trabalho AGAH PHARMACOKINETICS (2004-02-16). "Recolha de termos, símbolos, equações e explicações de parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos comuns e algumas funções estatísticas" (PDF). Arbeitsgemeinschaft für Angewandte Humanpharmakologie (AGAH) (Associação para a Farmacologia Humana Aplicada). Arquivado do original (PDF) em 2016-05-08. Recuperado em 2011-04-04.
- 13- ^ Hallare, Jericó; Gerriets, Valerie (2021), "Half Life", StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, PMID 32119385, recuperado 2021-12-25
- 14- ^ Pharmacokinetics Online Resource University of Lausanne Faculty of Biology and Medicine (FBM).

FOR AUTHOR USE ONLY

**More  
Books!**



yes  
**I want morebooks!**

Buy your books fast and straightforward online - at one of world's fastest growing online book stores! Environmentally sound due to Print-on-Demand technologies.

Buy your books online at  
**[www.morebooks.shop](http://www.morebooks.shop)**

Compre os seus livros mais rápido e diretamente na internet, em uma das livrarias on-line com o maior crescimento no mundo! Produção que protege o meio ambiente através das tecnologias de impressão sob demanda.

Compre os seus livros on-line em  
**[www.morebooks.shop](http://www.morebooks.shop)**

KS OmniScriptum Publishing  
Brivibas gatve 197  
LV-1039 Riga, Latvia  
Telefax: +371 686 20455

[info@omniscryptum.com](mailto:info@omniscryptum.com)  
[www.omniscryptum.com](http://www.omniscryptum.com)

OMNIscriptum



FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY