

Farmacocinética

Prof. Marcelo Cossenza, PhD.

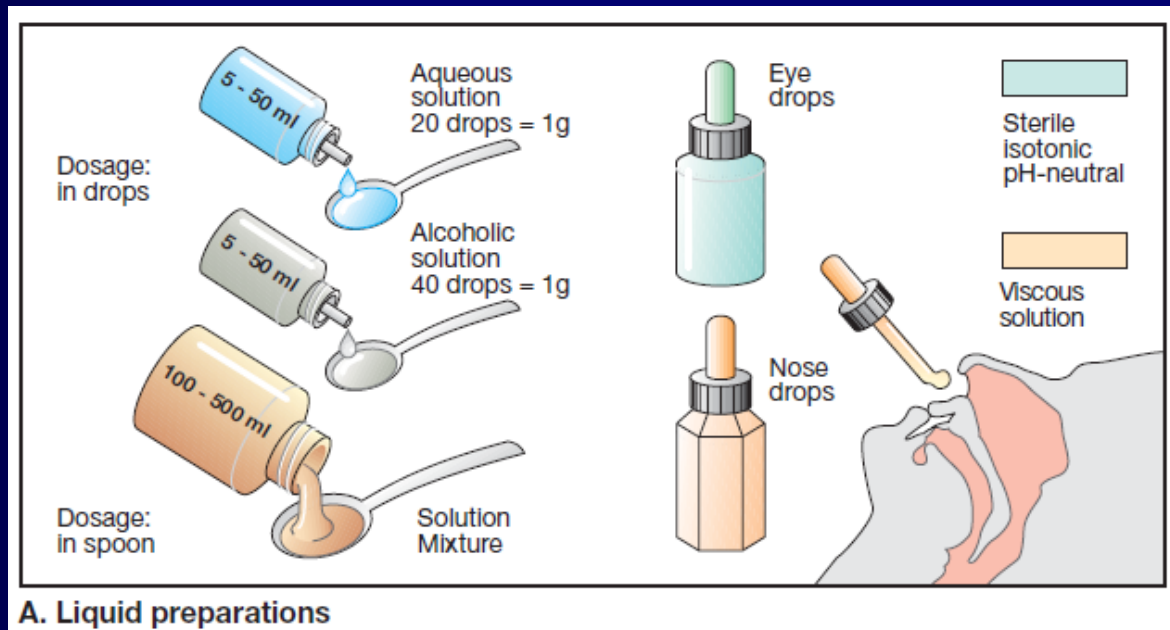
- Instituto Biomédico-UFF
- Departamento de Fisiologia e Farmacologia

Princípios de Farmacologia

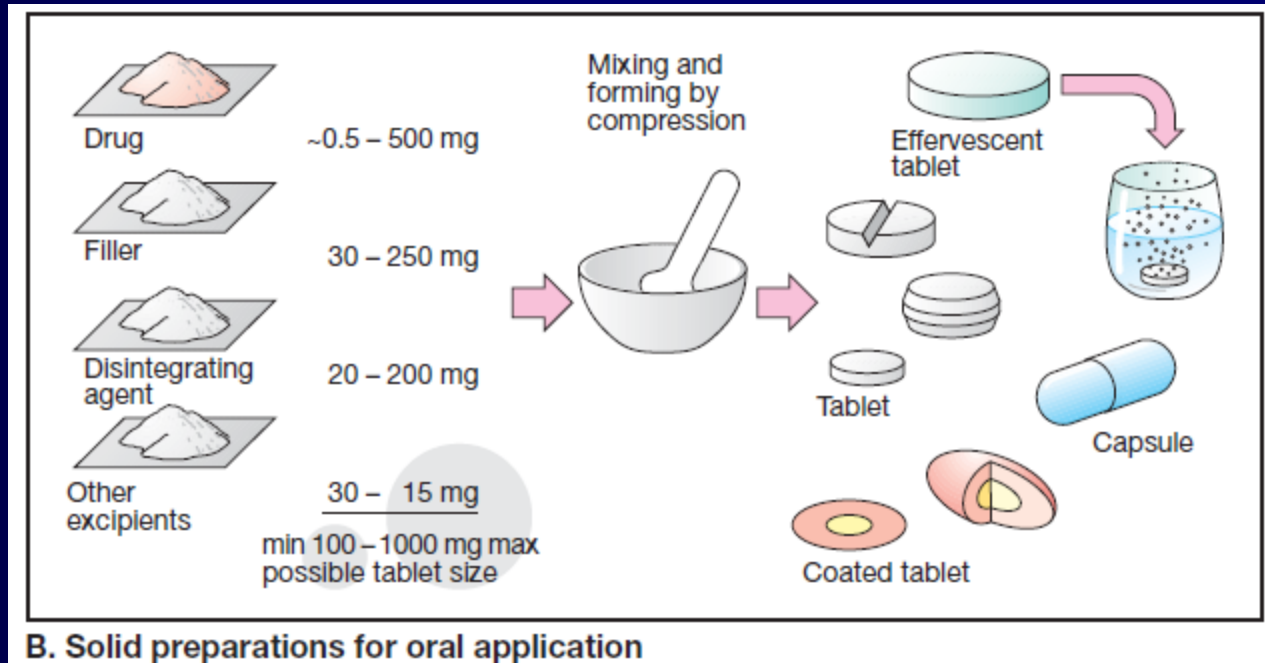
Formas Farmacêuticas e Vias de Administração



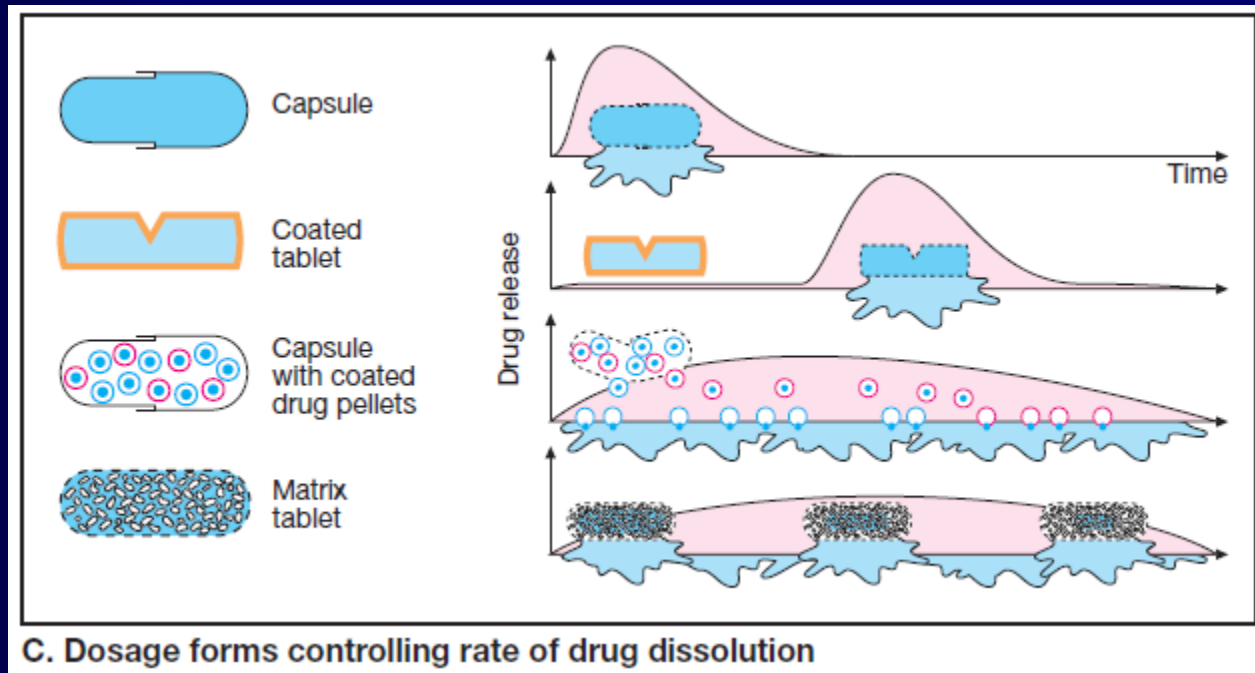
Formas Farmacêuticas e Vias de Administração



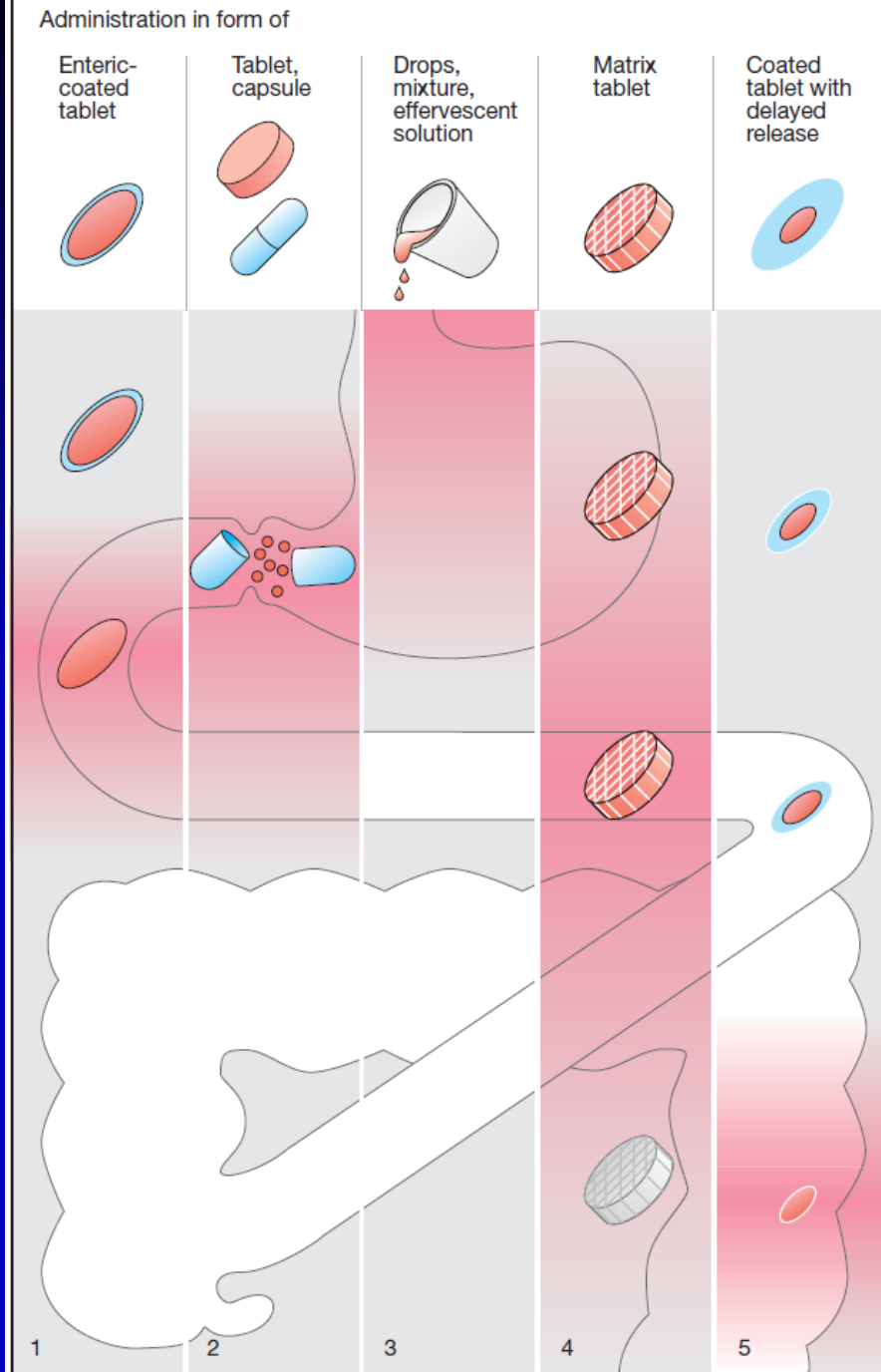
Formas Farmacêuticas e Vias de Administração



Formas Farmacêuticas e Vias de Administração

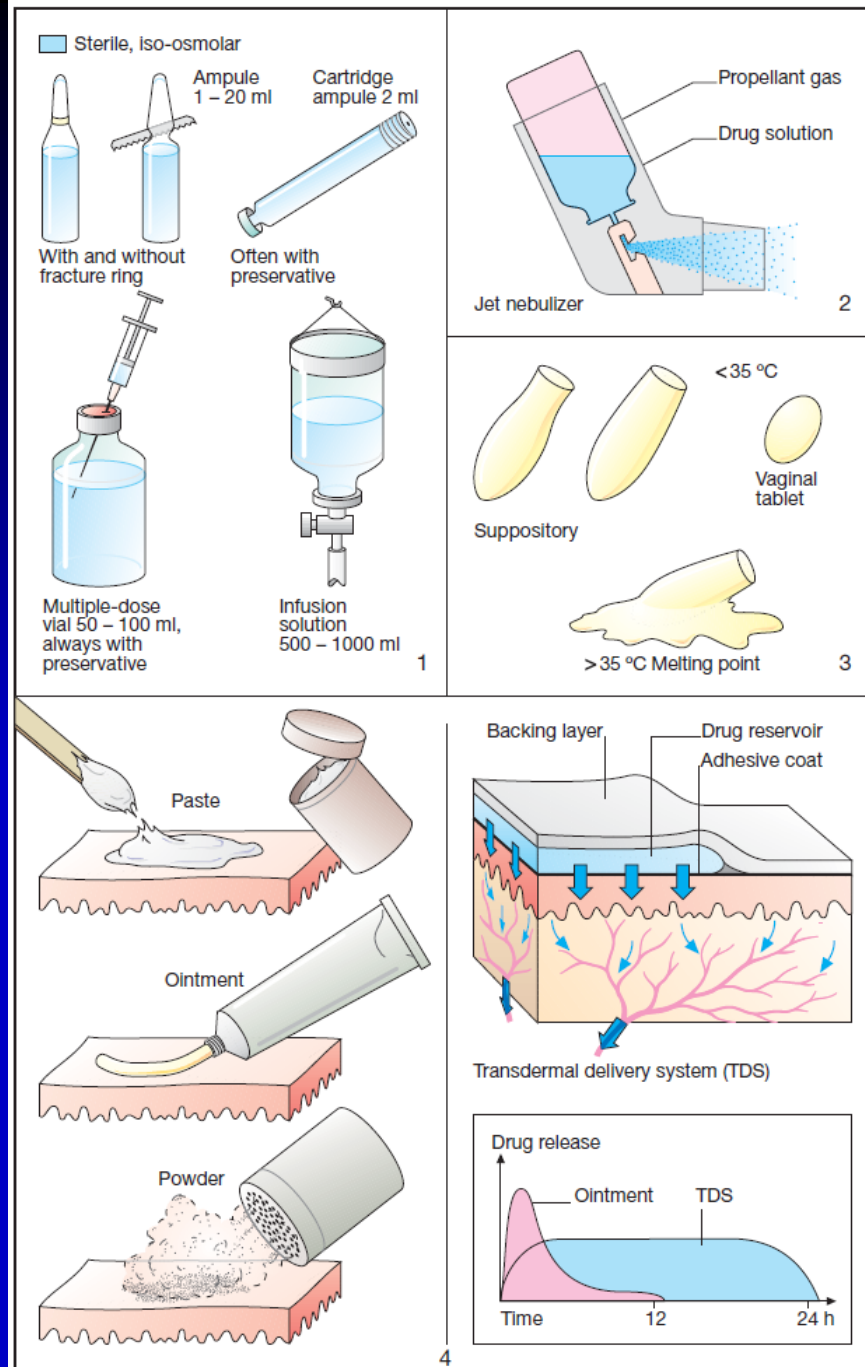


Formas Farmacêuticas e Vias de Administração



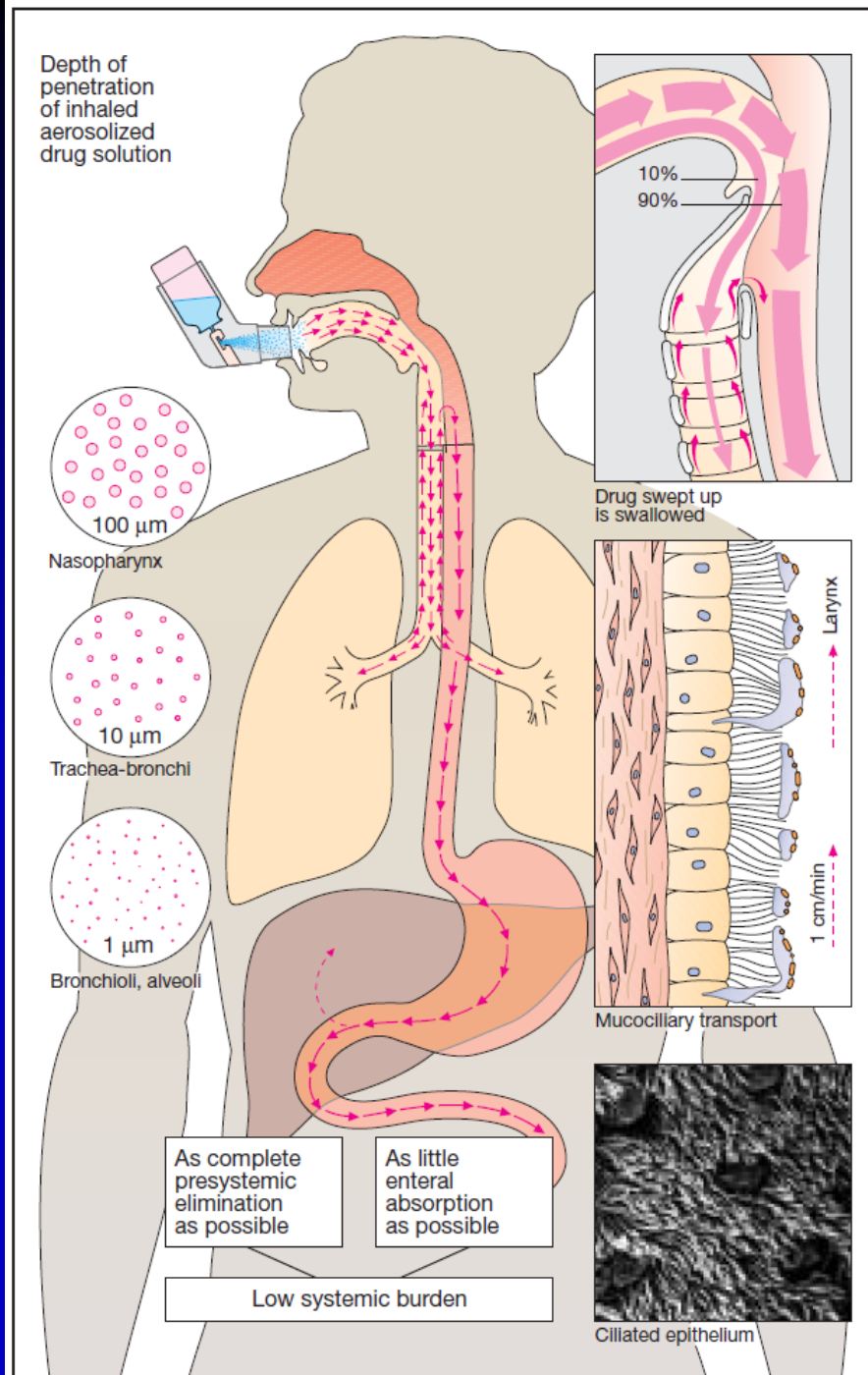
A. Oral administration: drug release and absorption

Formas Farmacêuticas e Vias de Administração

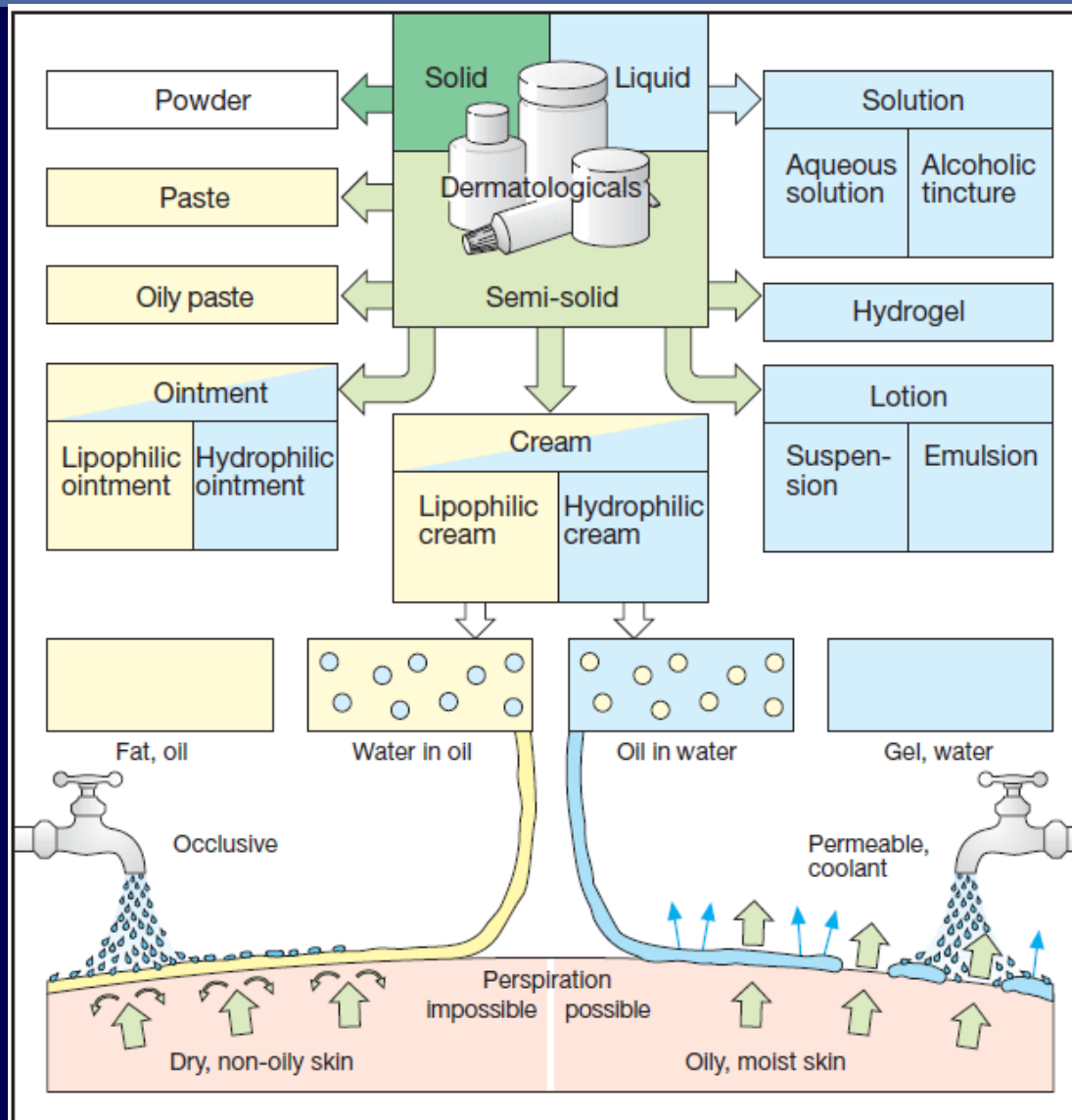


A. Preparations for parenteral (1), inhalational (2), rectal or vaginal (3), and percutaneous (4) application

Formas Farmacêuticas e Vias de Administração



Formas Farmacêuticas e Vias de Administração



A. Dermatologicals as skin protectants

Princípios de Farmacologia

FARMACOCINÉTICA

X

FARMACODINÂMICA

Princípios de Farmacologia

FARMACOCINÉTICA

X

FARMACODINÂMICA

FARMACOCINÉTICA

O que o corpo faz ao fármaco

FARMACODINÂMICA

O que o fármaco faz ao corpo

FASE FARMACÊUTICA

DESINTEGARAÇÃO DA FORMA FARMACÊUTICA

DISSOLUÇÃO DO [FÁRMACO]_{LIVRE}

ABSORÇÃO

FASE FARMACOCINÉTICA

FÁRMACO
METABOLIZADO
E/OU
EXCRETADO

ELIMINAÇÃO OU CLEARENCE

FÁRMACO NA
CIRCULAÇÃO
SISTÊMICA

FÁRMACO NOS
TECIDOS APÓS
DISTRIBUIÇÃO

BIODISPONIBILIDADE

FASE FARMACODINÂMICA

FÁRMACO NO
SÍTIO DE AÇÃO

INTERAÇÃO FÁRMACO-RECEPTOR

EFEITOS FARMACOLÓGICOS

FARMACOCINÉTICA

DEFINIÇÕES

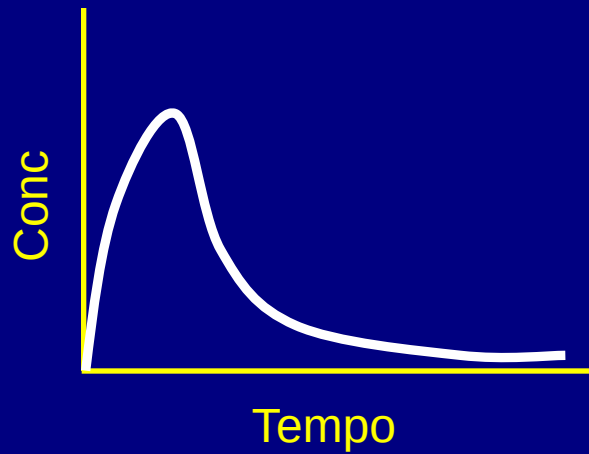
É o estudo quantitativo e a caracterização do curso temporal da Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção.

Informações farmacocinéticas são representações matemáticas (aproximações) de processos fisiológicos complexos

Informações farmacocinéticas estabelecem o curso temporal do fármaco no organismo e são muito úteis quando relacionadas aos efeitos dos fármacos (farmacodinâmica)

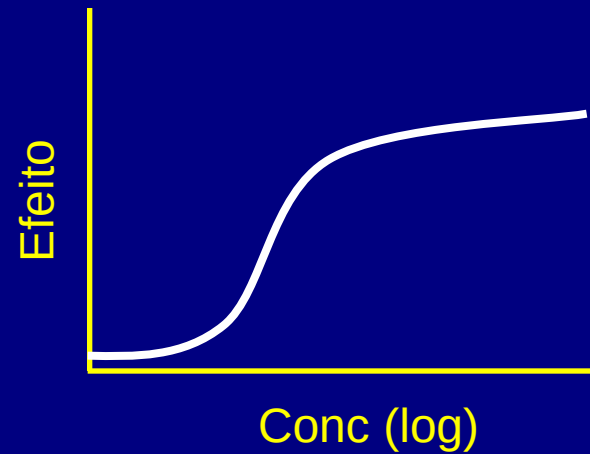
Farmacocinética

Conc vs. Tempo



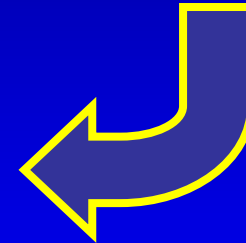
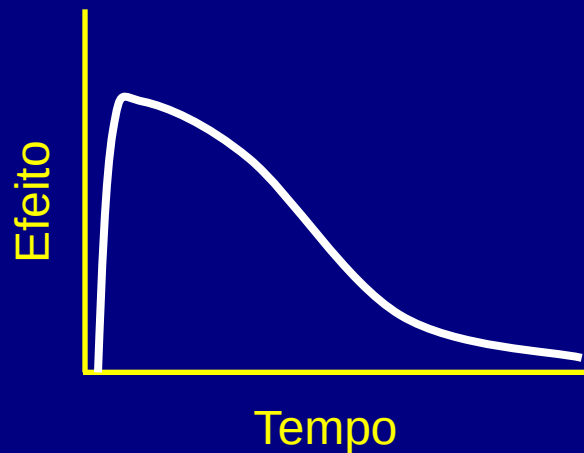
Farmacodinâmica

Conc vs. Efeito



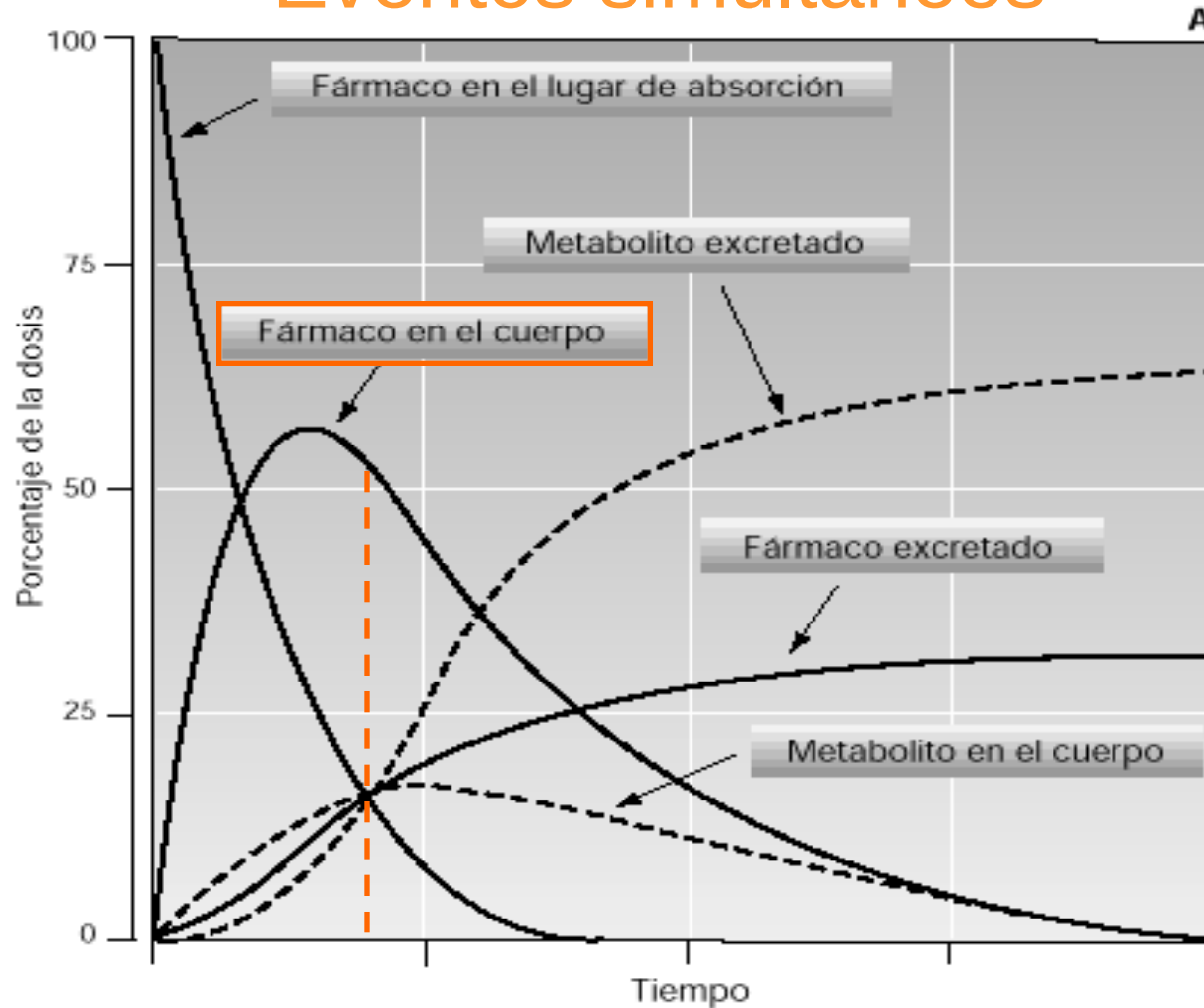
PK/PD

Efeito vs. Tempo



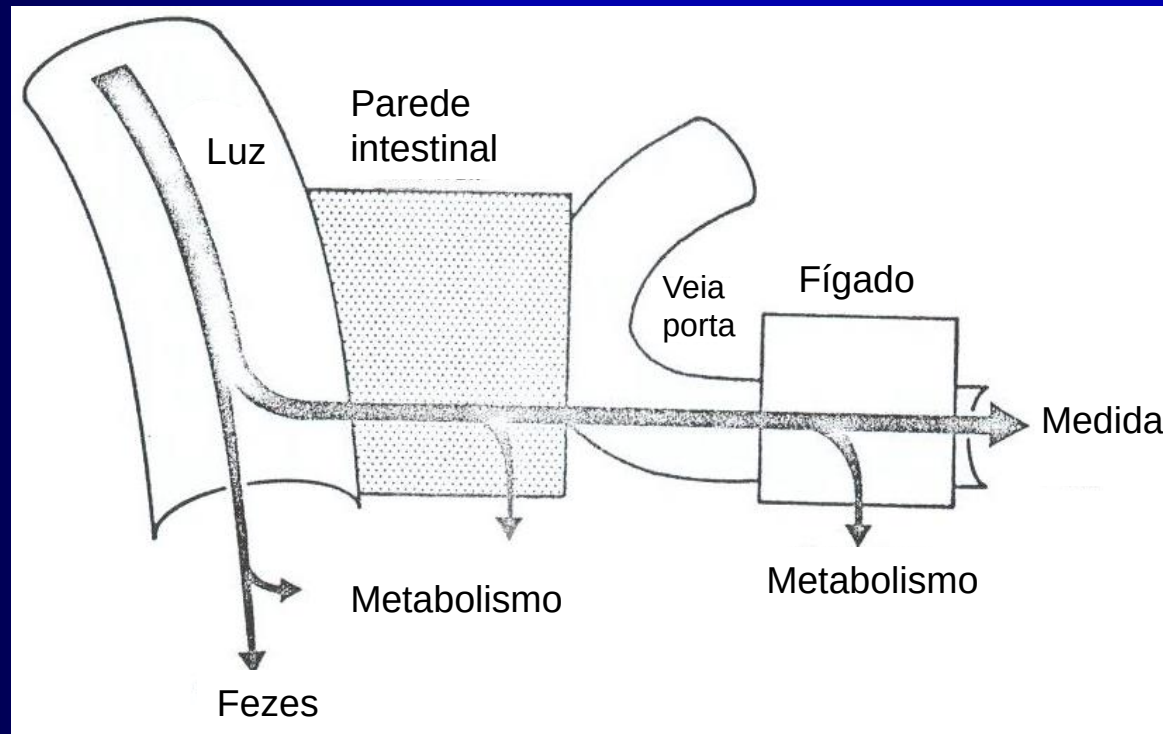
FARMACOCINÉTICA

Eventos simultâneos



ABSORÇÃO

Processo pelo qual o fármaco migra do sítio de administração ao sítio corporal onde será quantificado



ABSORÇÃO

Primeira ordem e zero ordem

Velocidade constante

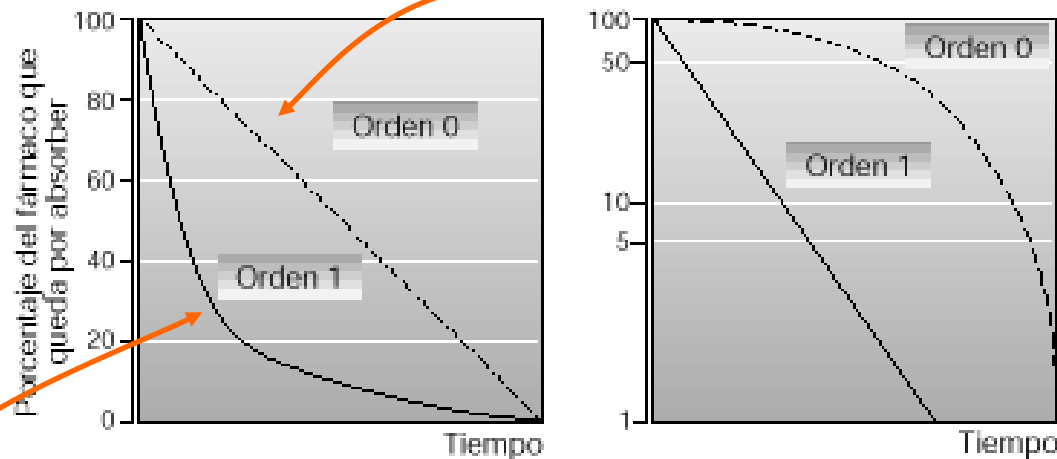
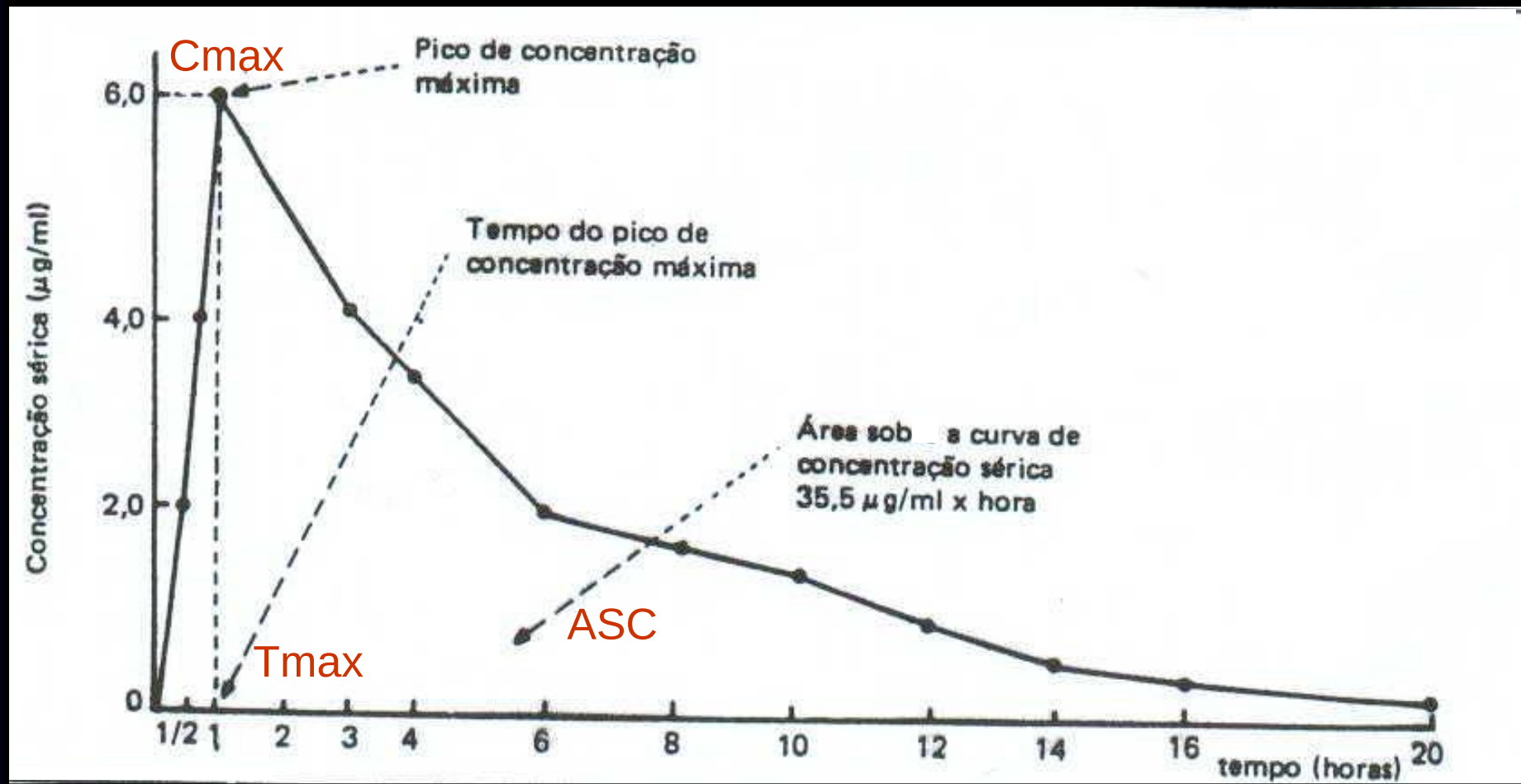


Fig. 4-4. Cinética de absorción de orden 1 (línea continua) y de orden 0 (línea discontinua) en representación numérica (izquierda) y semilogarítmica (derecha).

Velocidade depende da concentração

Concentração vs. Tempo



ABSORÇÃO

Fator de Biodisponibilidade (F):

Fração da dose administrada que chega inalterada à circulação sistêmica

$$F_{\text{intravenosa}} = 100\%$$

$$F_{\text{outra via}} \leq 100\%$$

$$F_{\text{outra via}} = \text{ASC}_{\text{outra via}} / \text{ASC}_{\text{intravenosa}}$$

ABSORÇÃO

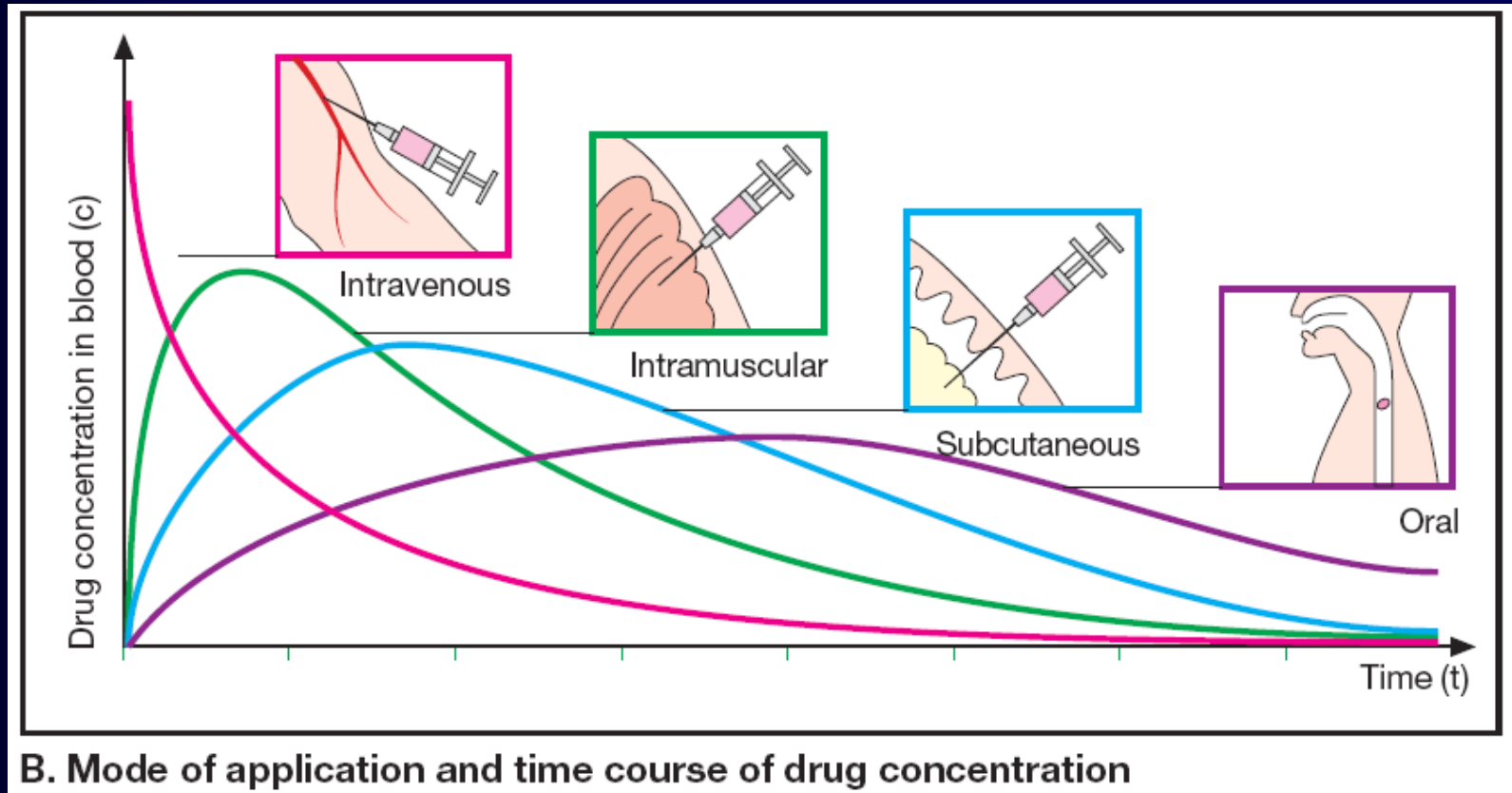
Biodisponibilidade:

Velocidade e extensão de absorção de um fármaco a partir de uma forma de administração

Biodisponibilidade Relativa:

Comparação da biodisponibilidade de um fármaco a partir de diferentes formas de administração

ASC



ABSORÇÃO

Biodisponibilidade Relativa

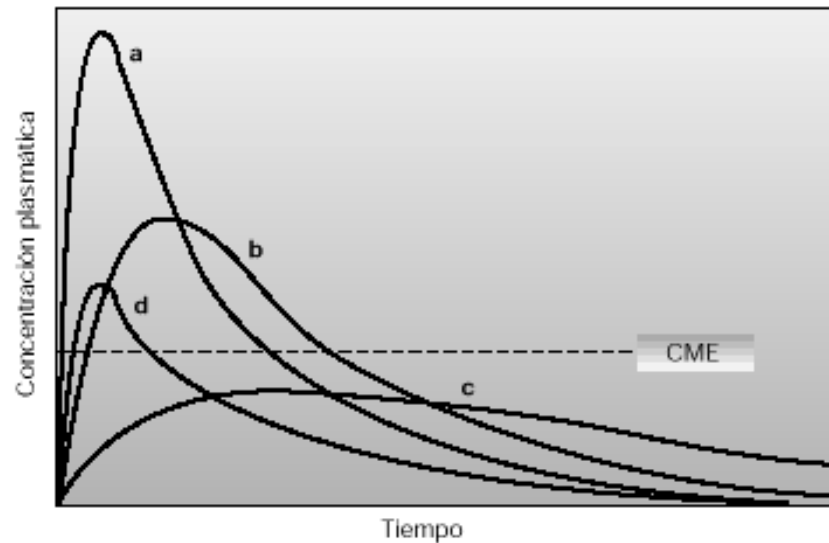


Fig. 4-5. Influencia de las variaciones en la biodisponibilidad de un fármaco sobre la intensidad y la duración de sus efectos. En *a*, *b* y *c*, la cantidad absorbida es completa (las áreas bajo la curva son iguales), pero la velocidad de absorción es distinta influyendo en el comienzo, intensidad y duración del efecto. En *c*, la absorción es tan lenta que no llega a alcanzarse la CME. En *d*, la velocidad de absorción es igual que la de *a*, pero la absorción es incompleta (el área bajo la curva es menor), con respuesta rápida, pero poco intensa y fugaz.

ABSORÇÃO

Biodisponibilidade Relativa

Parâmetros Avaliados:

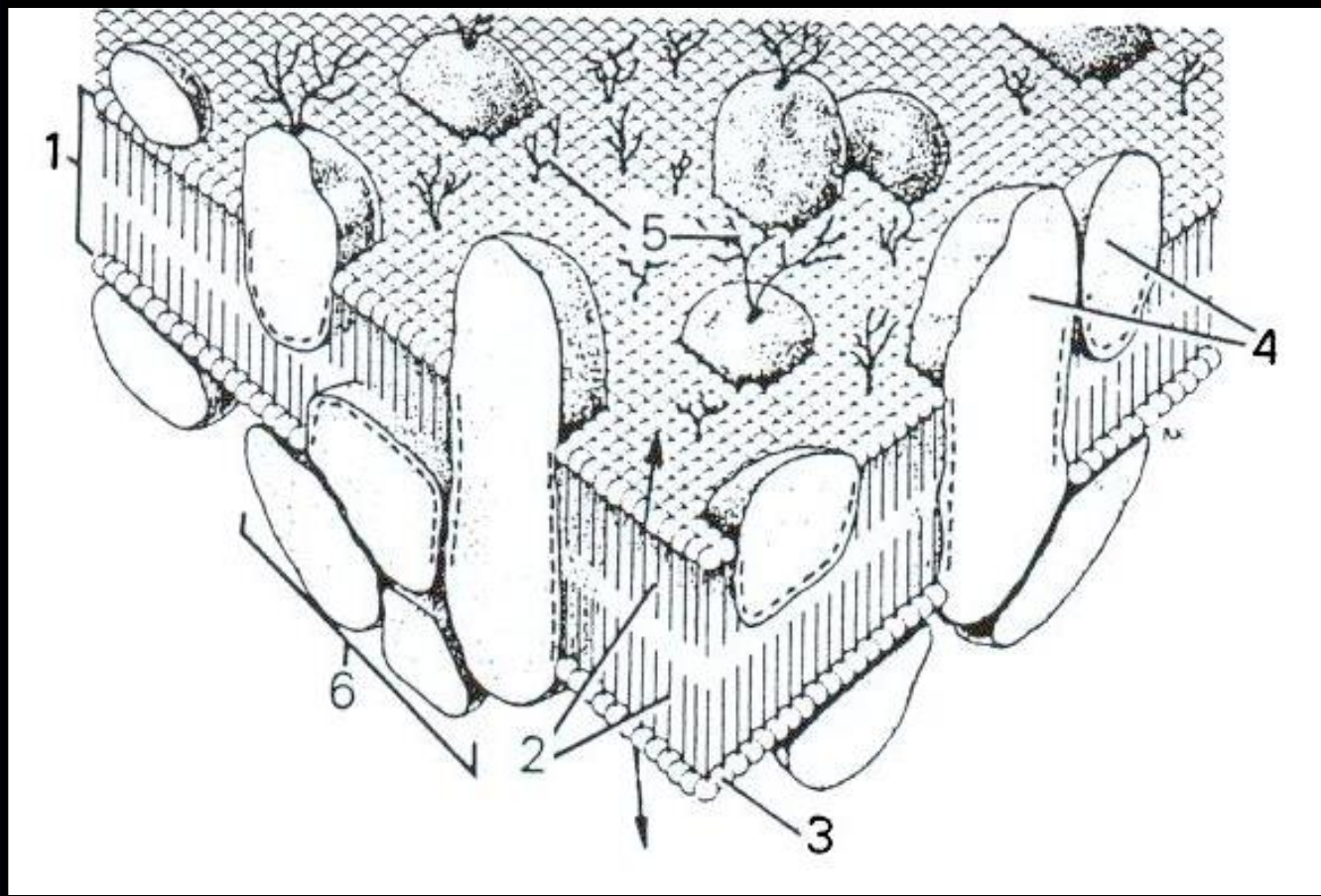
$C_{\max}$ = pico de concentração

$T_{\max}$ = tempo onde ocorre $C_{\max}$

ASC = Área sob a curva de concentração plasmática versus tempo

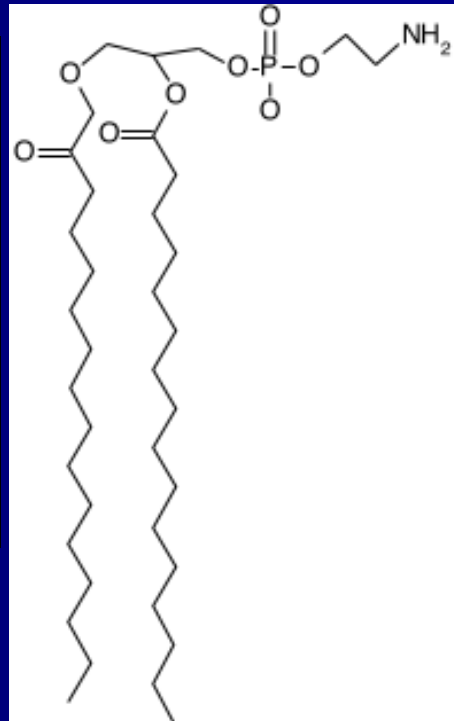
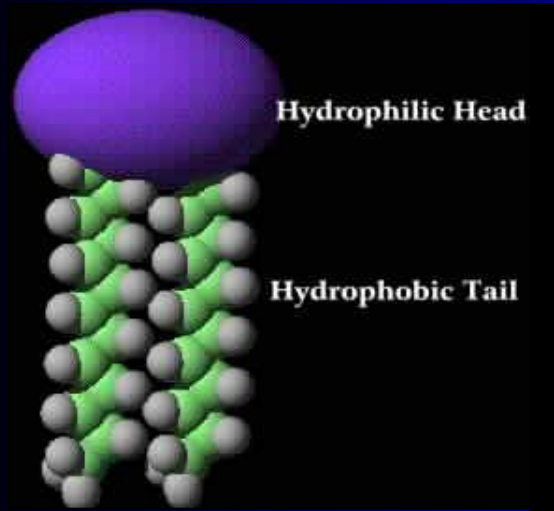
ABSORÇÃO

Transporte através de membranas

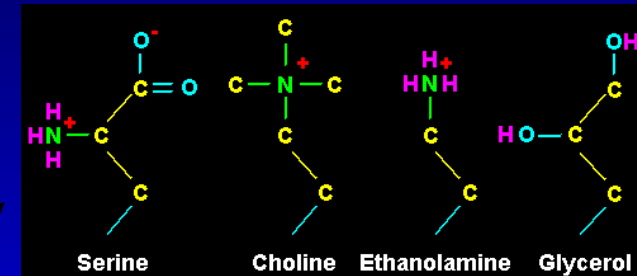


Transporte através de membranas

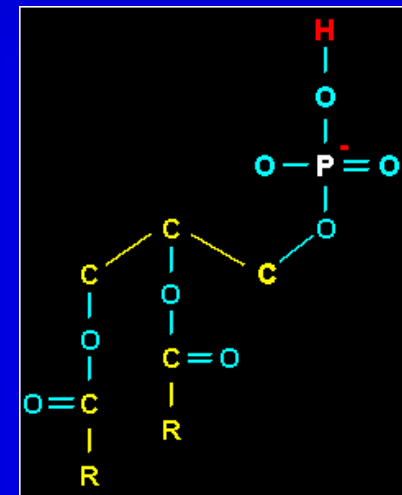
Fosfolipídeos



Polar Head Groups



Three carbon glycerol



Transporte através de membranas

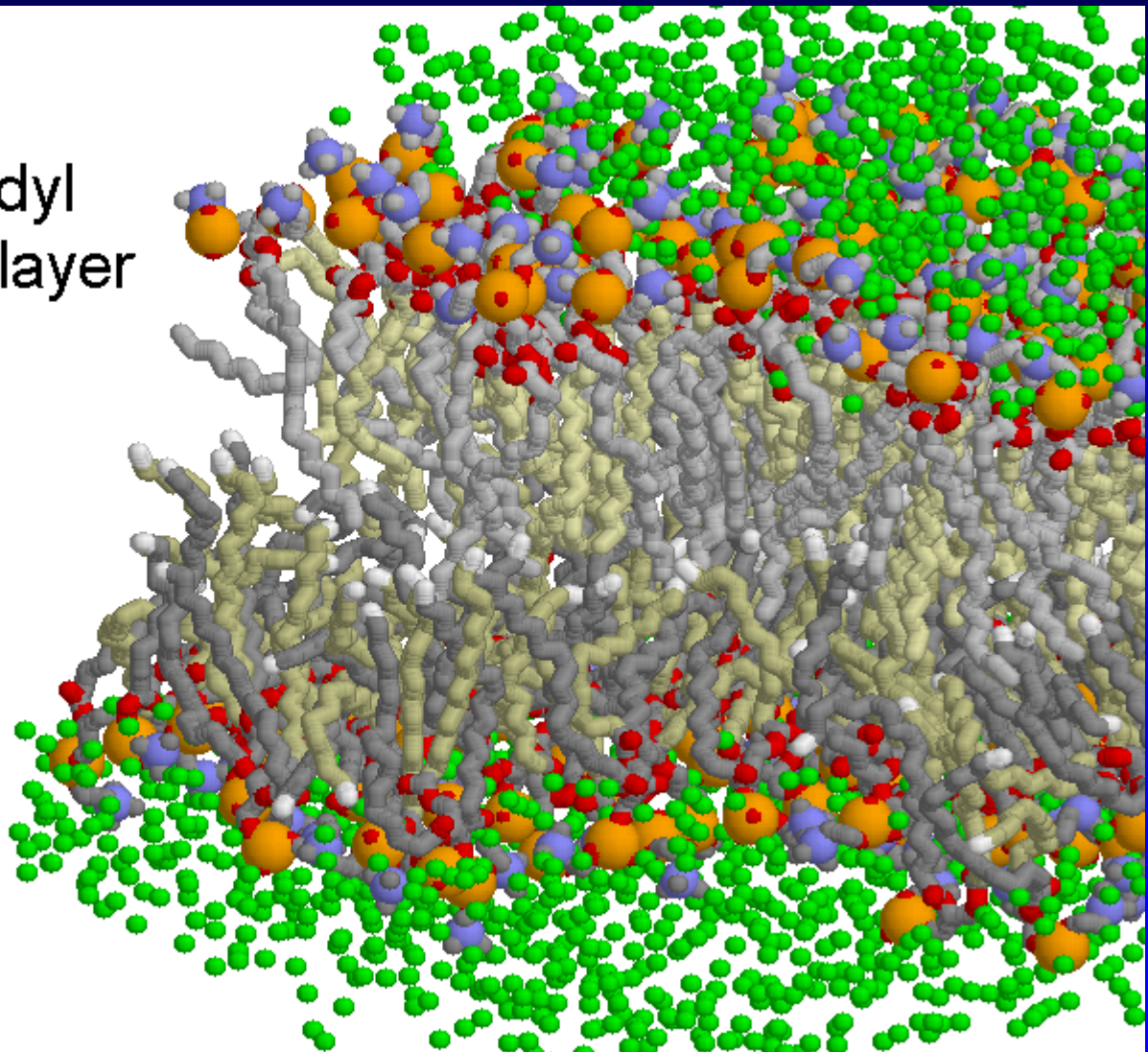
FLUID

Phosphatidyl
Choline Bilayer

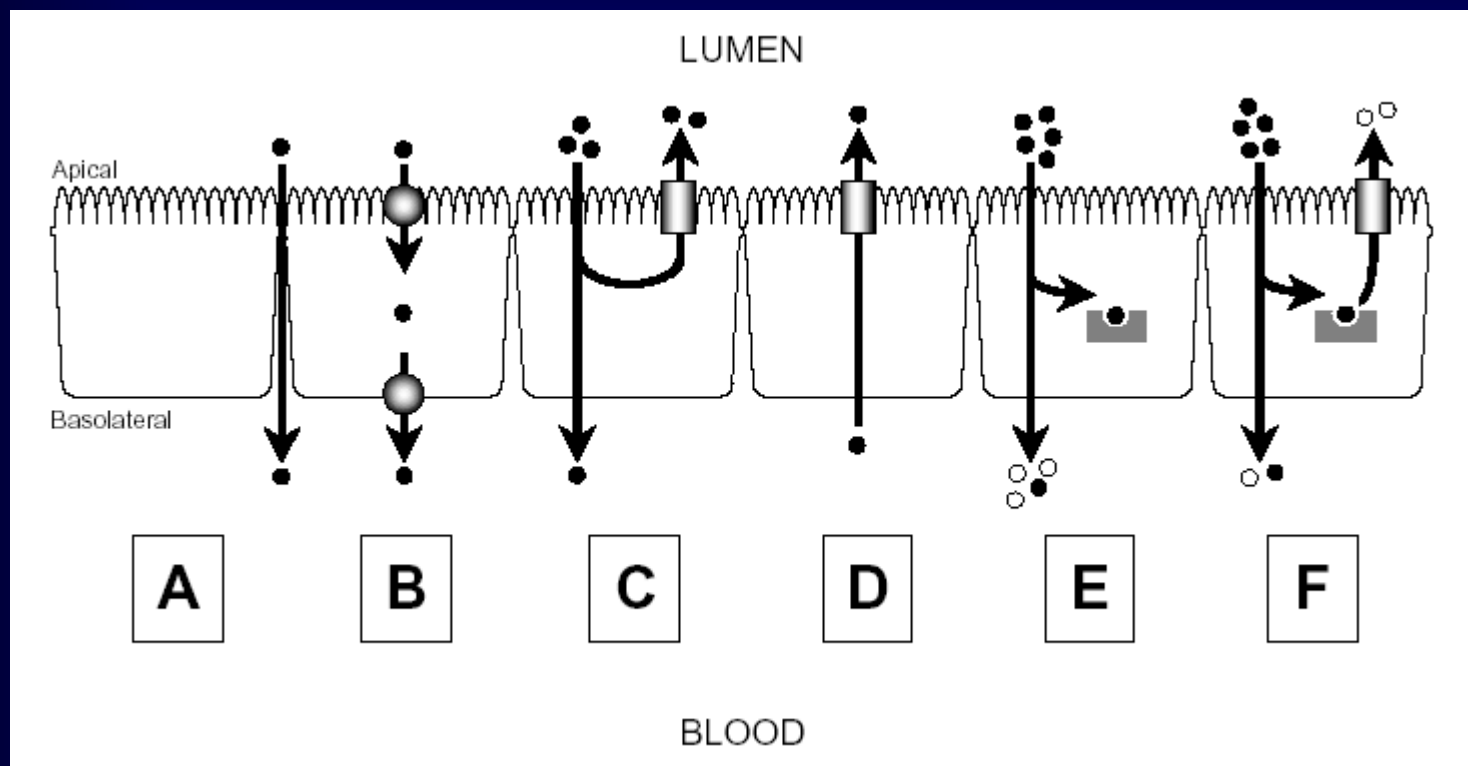
Carbon/Palmitic
Nitrogen Oleic
Oxygen
Water Oxygens
Phosphorus

H Heller,
M Schaefer,
K Schulten,
J Phys Chem
97:8343, 1993

RasMol Image
by E Martz



ABSORÇÃO

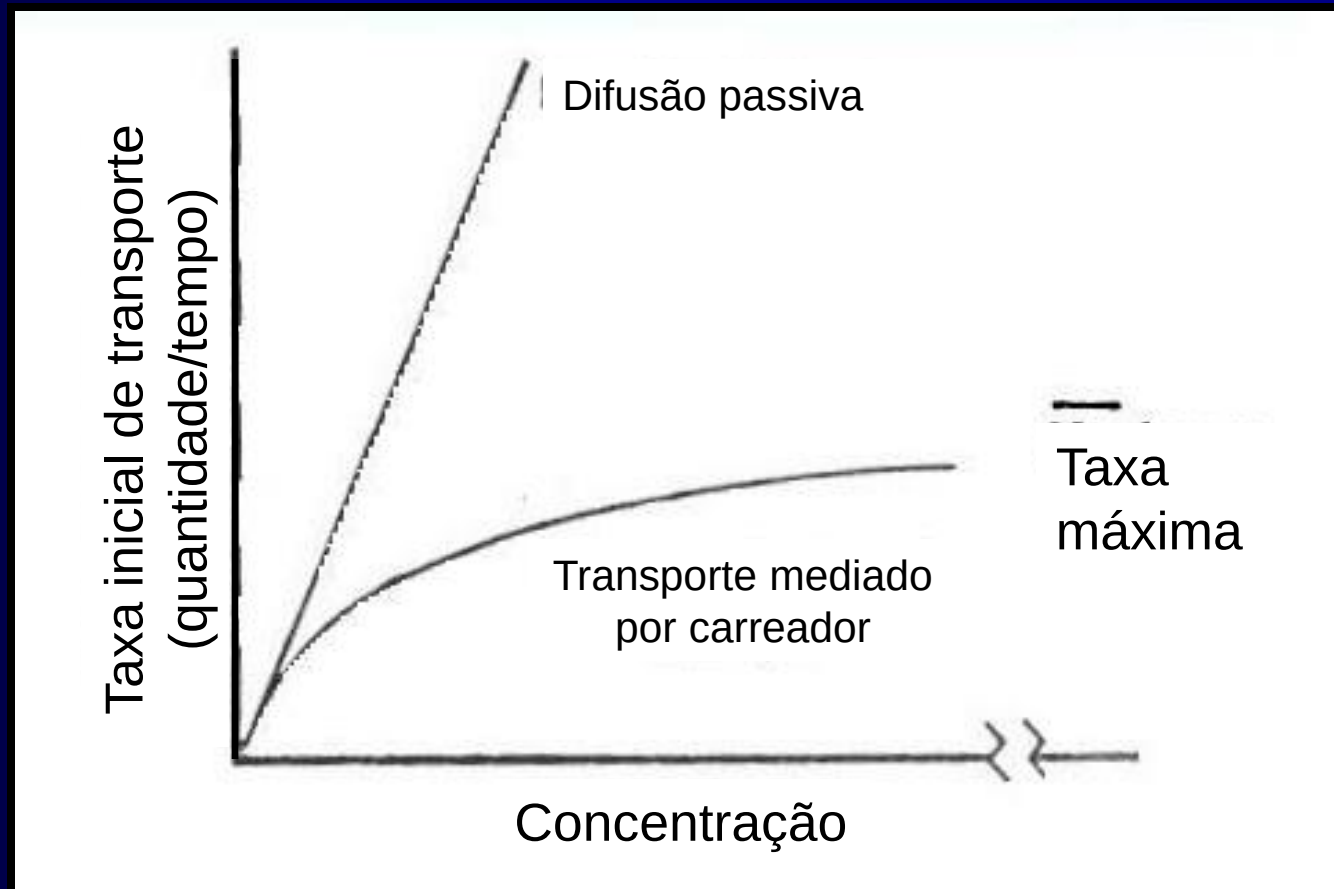


L.M.S. Chan et al. / European Journal of Pharmaceutical Sciences 21 (2004) 25–51

Fig. 1. The intestinal epithelium forms a selective barrier against the entry of compounds into blood. (A) Absorption of compounds via the paracellular route is restricted by intercellular tight junctions. (B) Carrier-mediated mechanisms at the apical and/or basolateral membranes facilitate the transcellular absorption of certain compounds. (C) Efflux transporters at the apical membrane may actively drive compounds back into the intestinal lumen thus restricting their absorption into blood. (D) Apical efflux transporters may also facilitate the intestinal clearance of compounds that are already present in blood. (E) Intracellular metabolising enzymes may modify compounds before they enter the blood. (F) Apical efflux transporters and intracellular metabolising enzymes may co-ordinately metabolise and excrete compounds, forming an effective barrier against intestinal absorption.

ABSORÇÃO

Transporte através de membranas



ABSORÇÃO

Difusão Passiva através de membranas

$$\text{Taxa de Penetração} = P/E \times S \times \Delta C$$

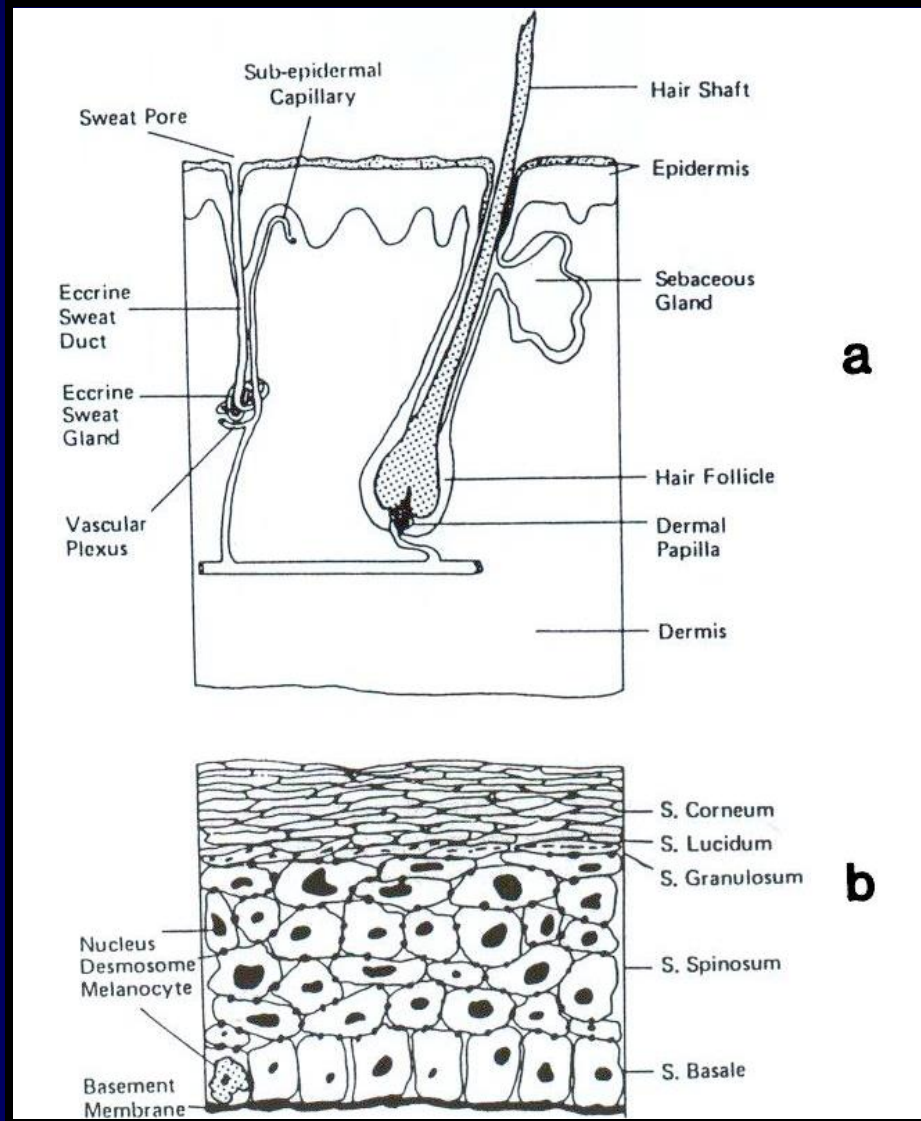
P = permeabilidade

E = espessura

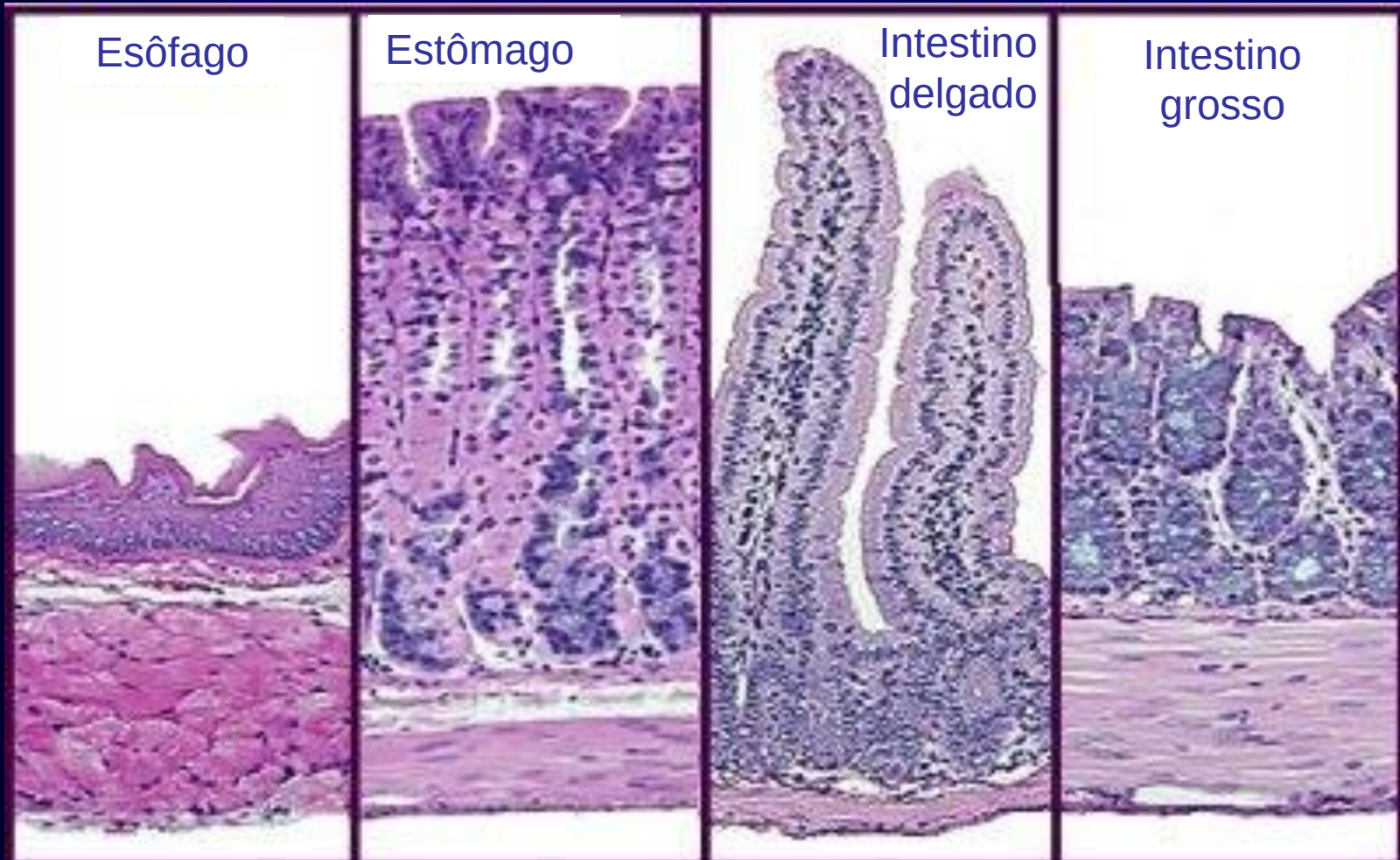
S = superfície

ΔC = gradiente de concentração

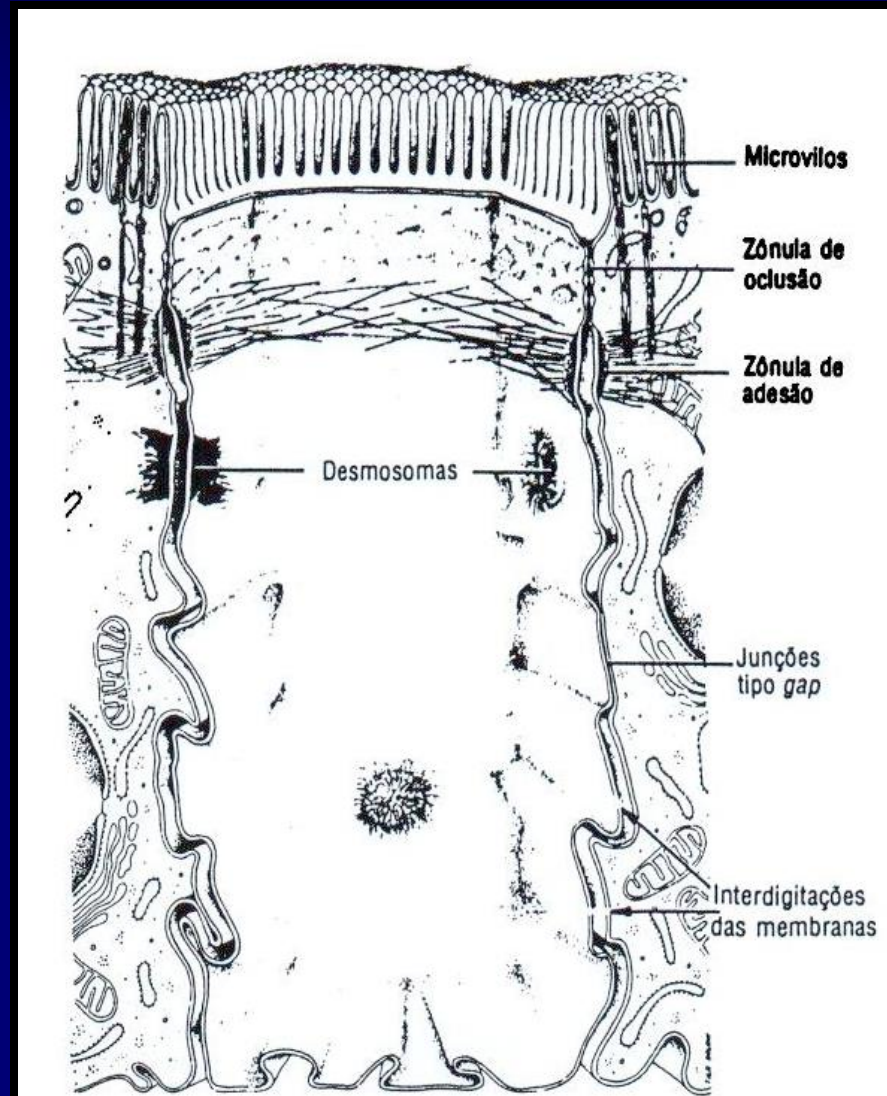
Transporte através de barreiras epiteliais



Transporte através de barreiras epiteliais



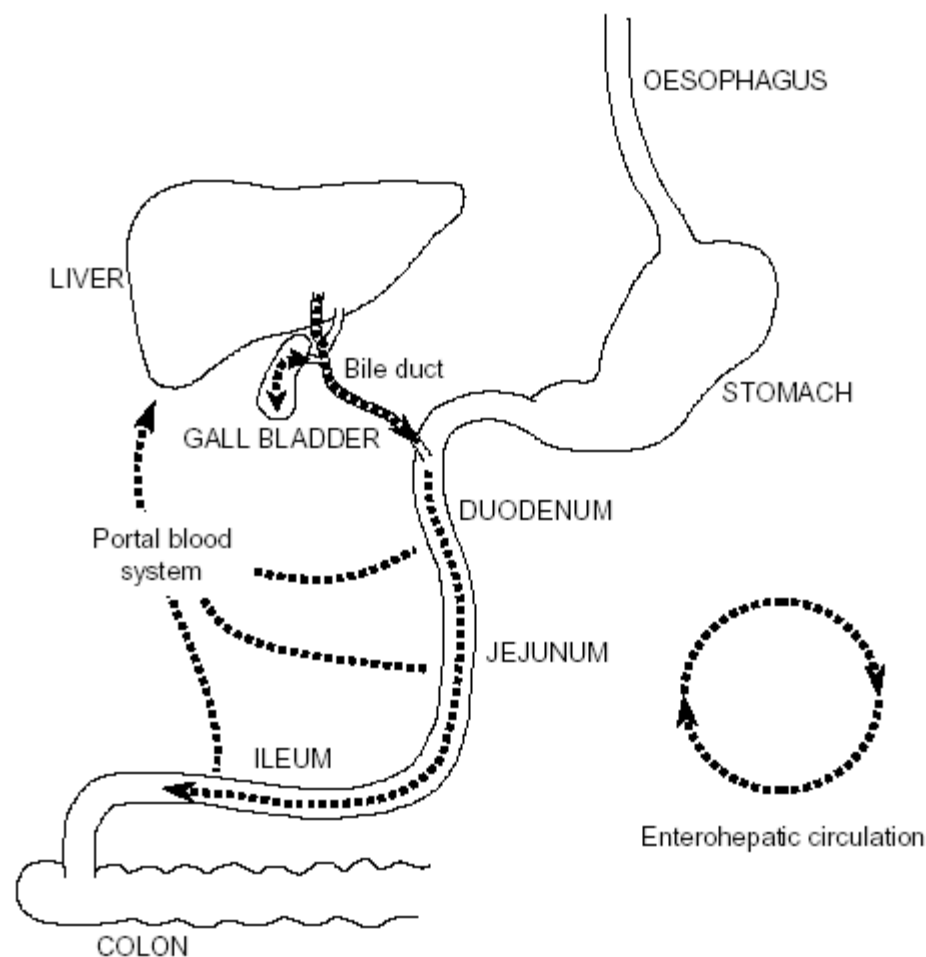
Transporte através de barreiras epiteliais



Efeito de Primeira Passagem e Circulação Êntero-Hepática

The ABCs of drug transport in intestine and liver: efflux proteins limiting drug absorption and bioavailability

L.M.S. Chan et al. / European Journal of Pharmaceutical Sciences 21 (2004) 25–51



Bombas de Eflujo Epitelial

The ABCs of drug transport in intestine and liver: efflux proteins limiting drug absorption and bioavailability

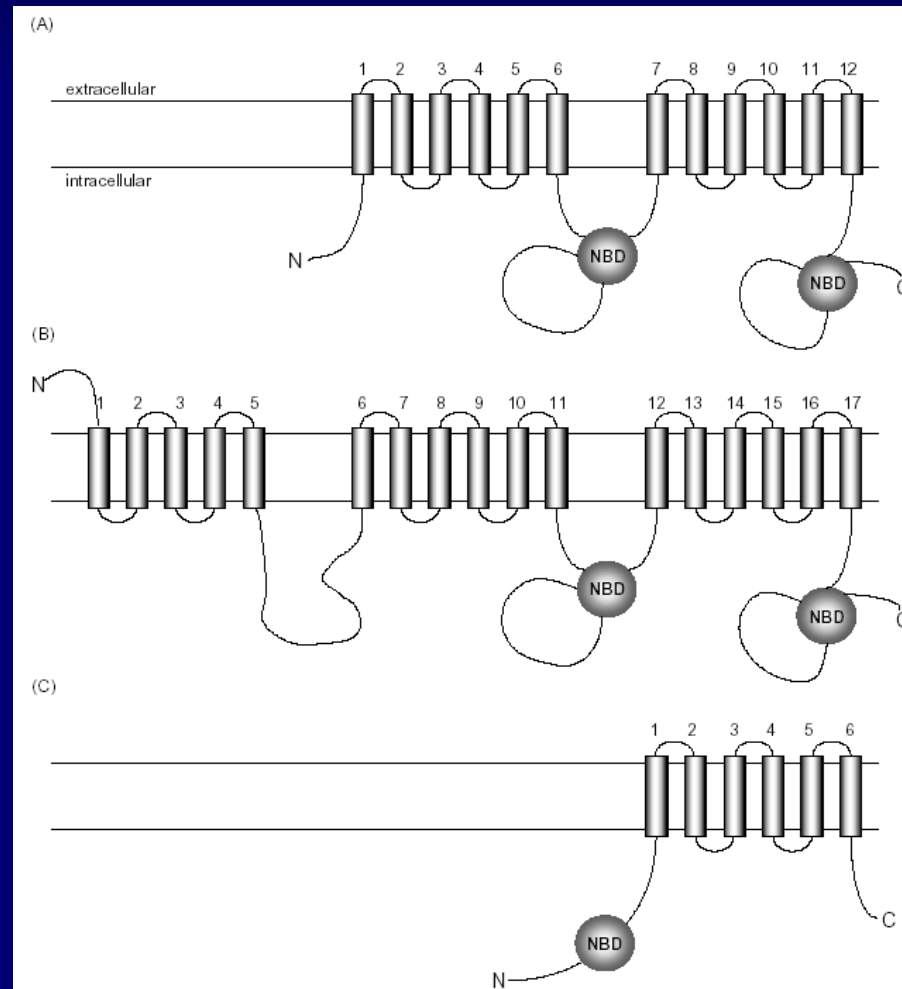


Fig. 3. Transmembrane arrangement of ABC efflux proteins. (A) Pgp (MDR1), MDR3, BSEP (SPgp), MRP4, MRP5, and MRP8, have 12 TM (transmembrane) regions and two NBDs (nucleotide binding domains). (B) Typical MRP transporters (MRP1–3 and 6–7) have five extra TM regions towards the N terminus. (C) ‘Half-transporters’ such as BCRP have just six TM regions and one NBD.

Bombas de Efluxo e Metabolismo Epitelial

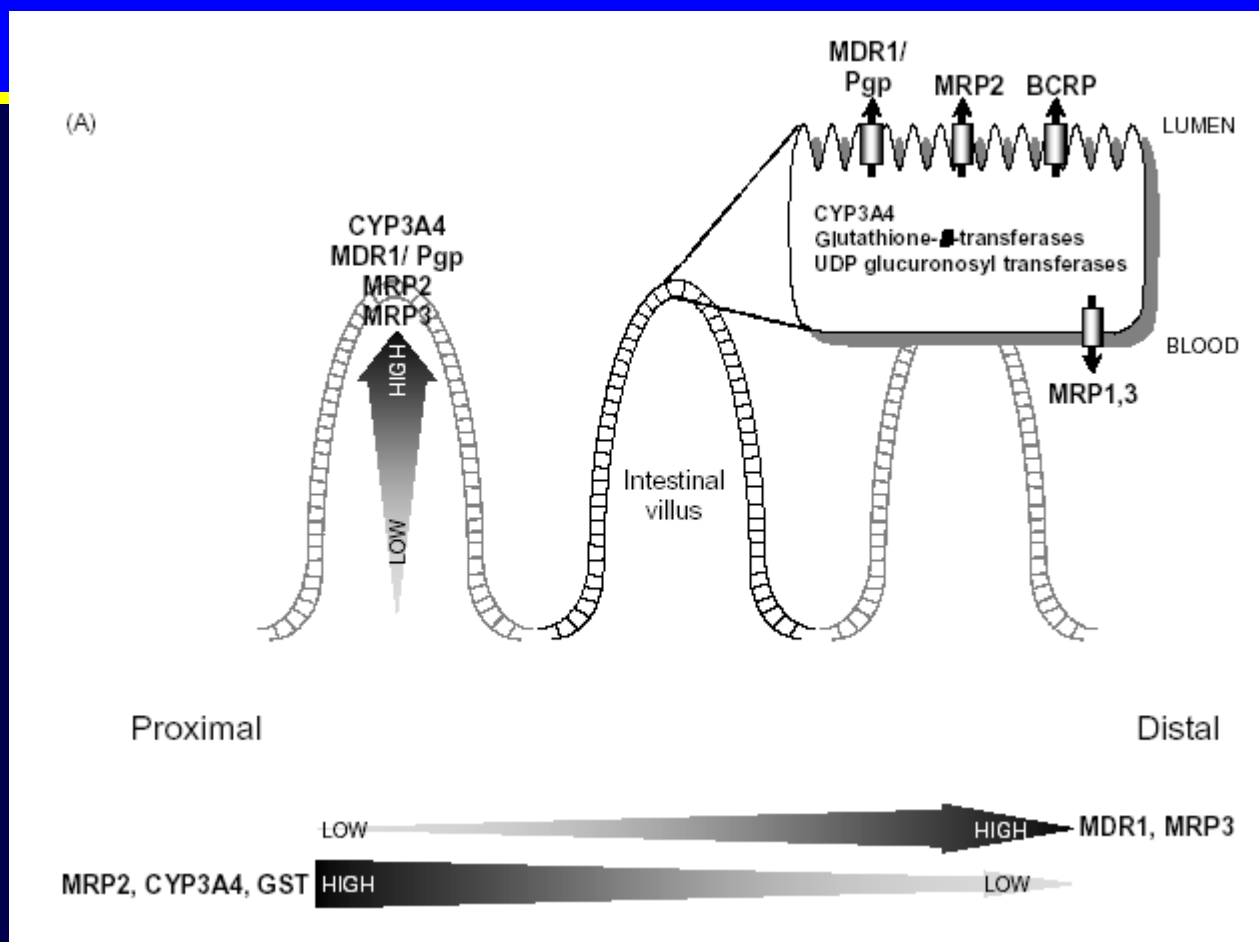


Fig. 4. Principal efflux mechanisms and intracellular metabolising enzymes in intestinal epithelia and hepatocytes. (A) Intestinal expression often varies from proximal to distal small intestine as well as along the crypt-villous axis. (B) Blood arrives at the liver from the intestine via the portal venous system, flowing past hepatocytes and into a central vein. Compounds present in the blood may be extracted by hepatocytes. Inside hepatocytes, certain compounds are modified by intracellular metabolising enzymes. Active efflux mechanisms present at the canalicular membrane may secrete compounds, modified or unmodified, into the canaliculus and ultimately into bile.

Bombas de Eflujo e Metabolismo Hepático

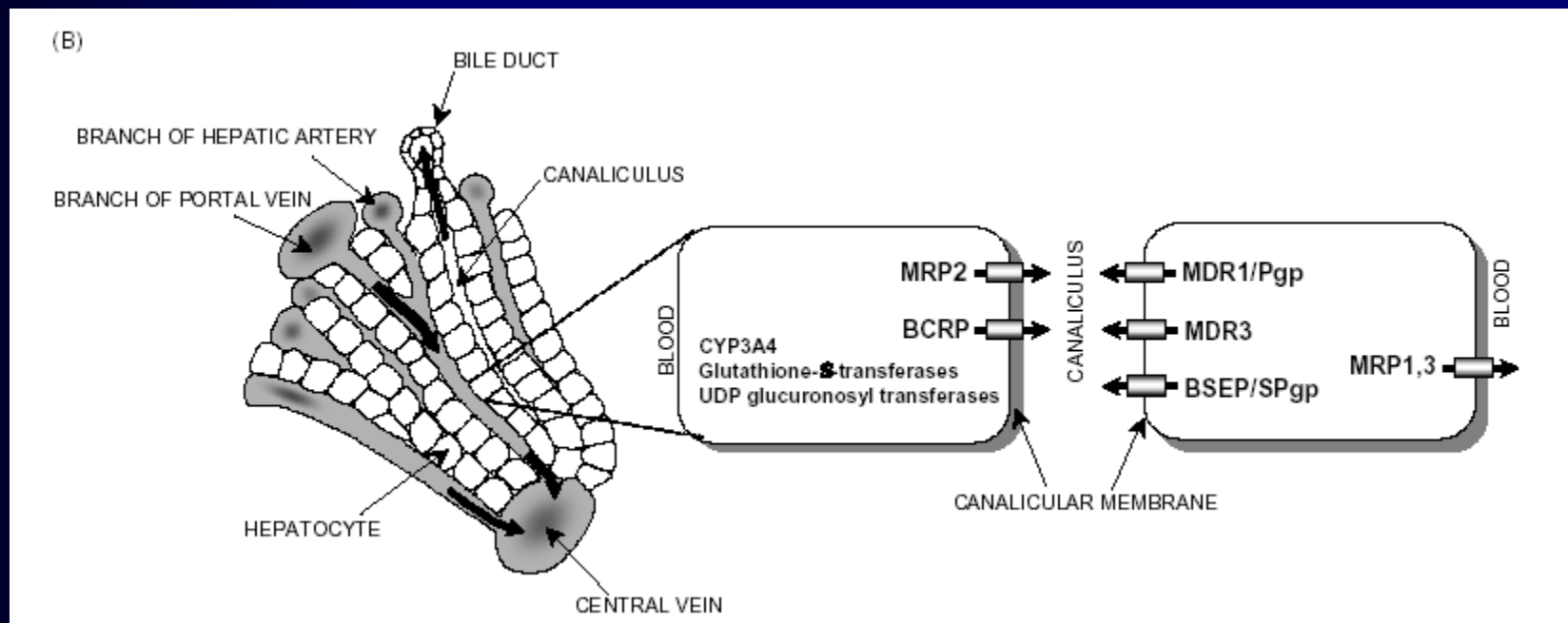
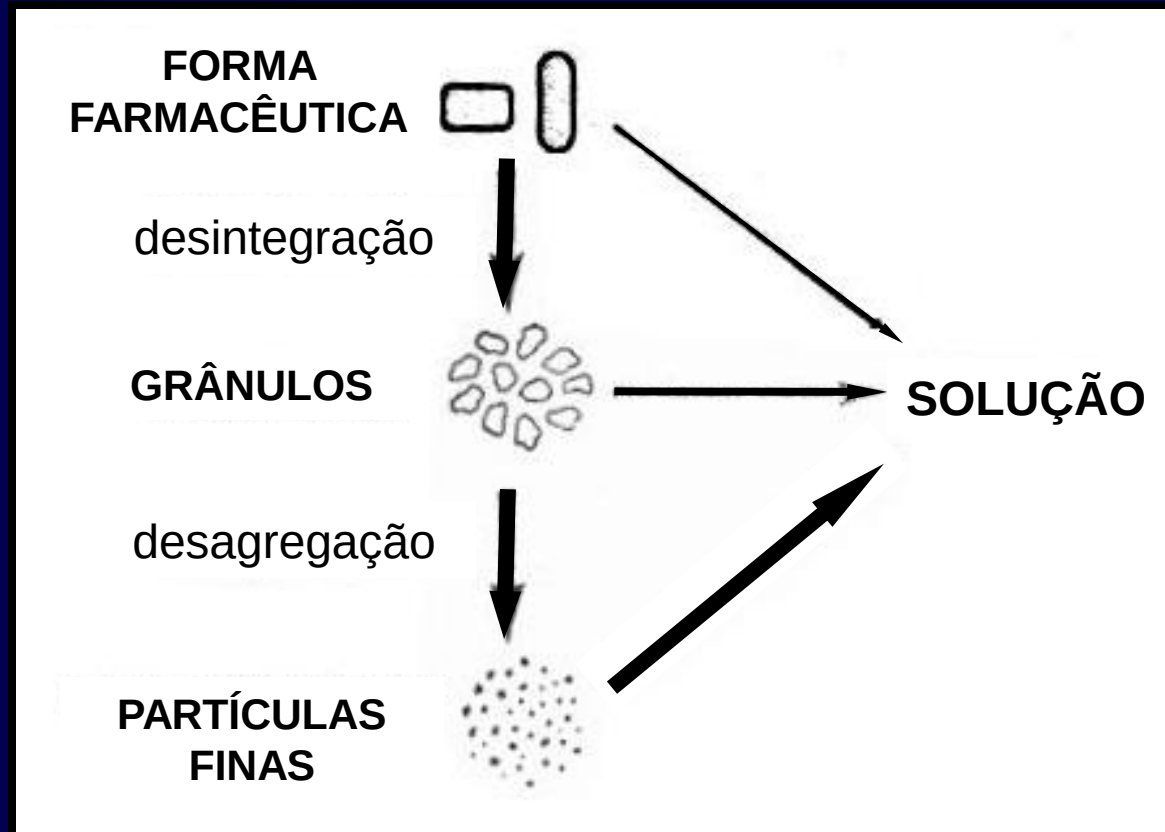


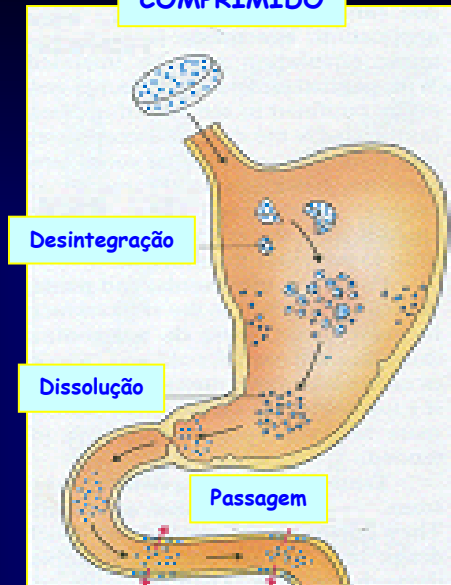
Fig. 4. Principal efflux mechanisms and intracellular metabolising enzymes in intestinal epithelia and hepatocytes. (A) Intestinal expression often varies from proximal to distal small intestine as well as along the crypt-villous axis. (B) Blood arrives at the liver from the intestine via the portal venous system, flowing past hepatocytes and into a central vein. Compounds present in the blood may be extracted by hepatocytes. Inside hepatocytes, certain compounds are modified by intracellular metabolising enzymes. Active efflux mechanisms present at the canalicular membrane may secrete compounds, modified or unmodified, into the canaliculus and ultimately into bile.

FATORES QUE AFETAM A ABSORÇÃO DE FÁRMACOS

Grau de dissolução e Veículo



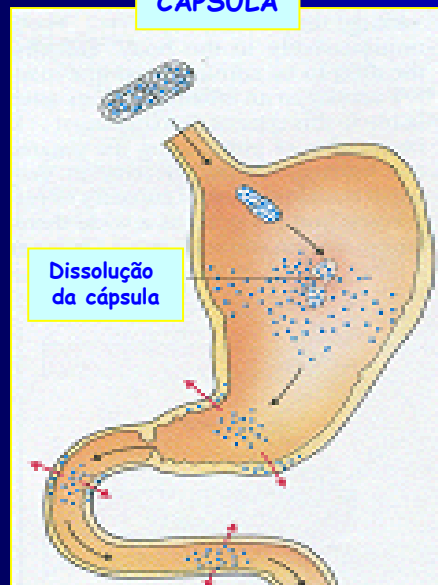
COMPRIMIDO



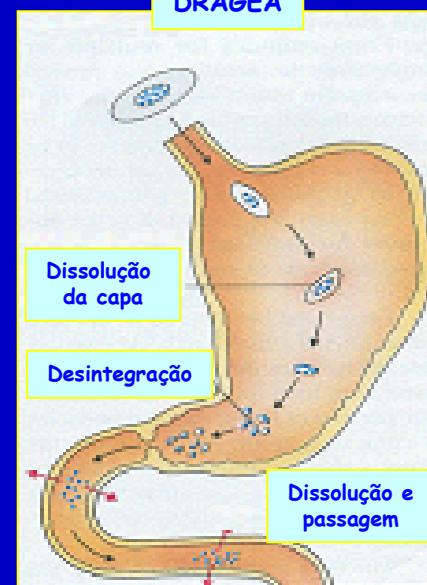
SOLUÇÃO



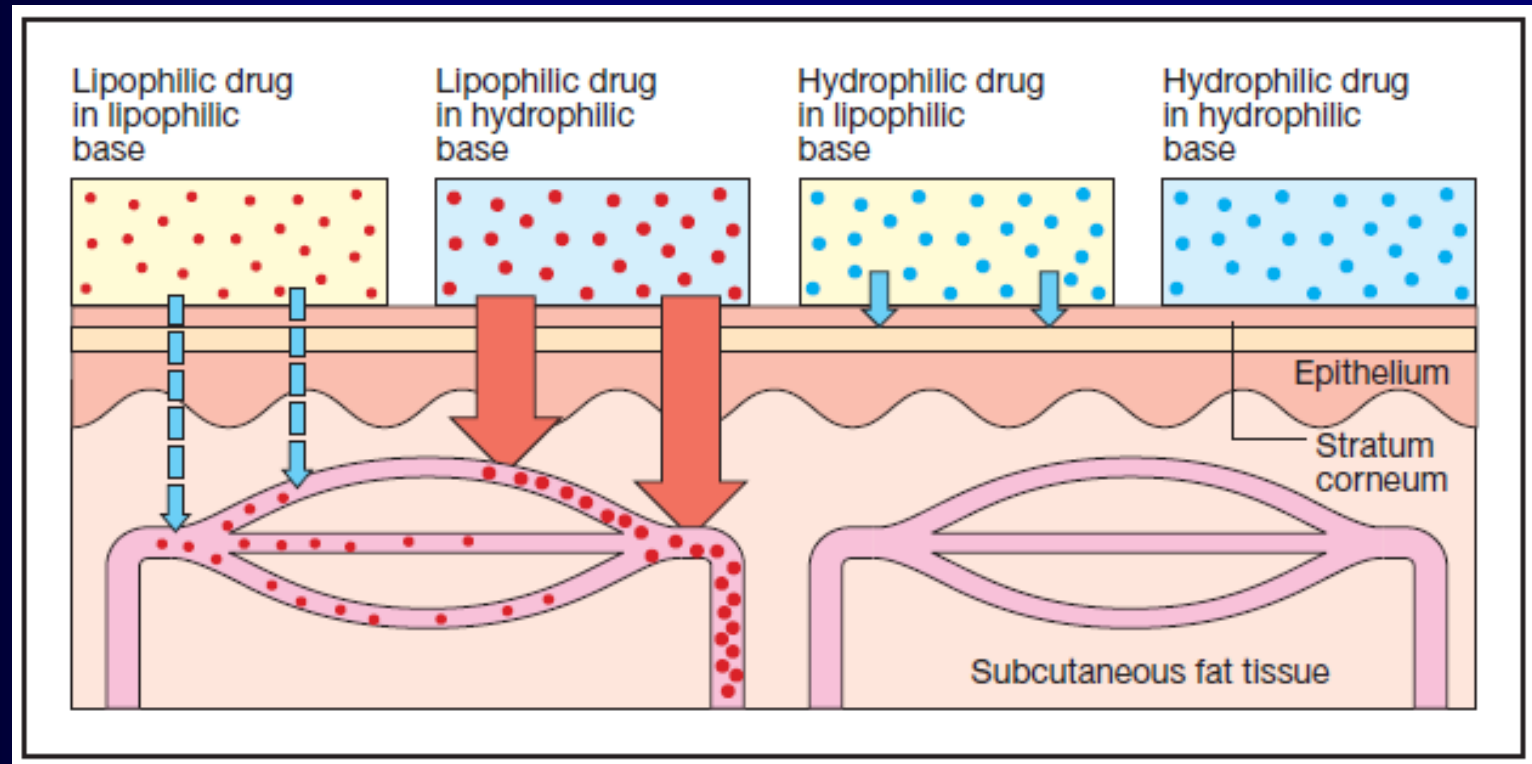
CÁPSULA



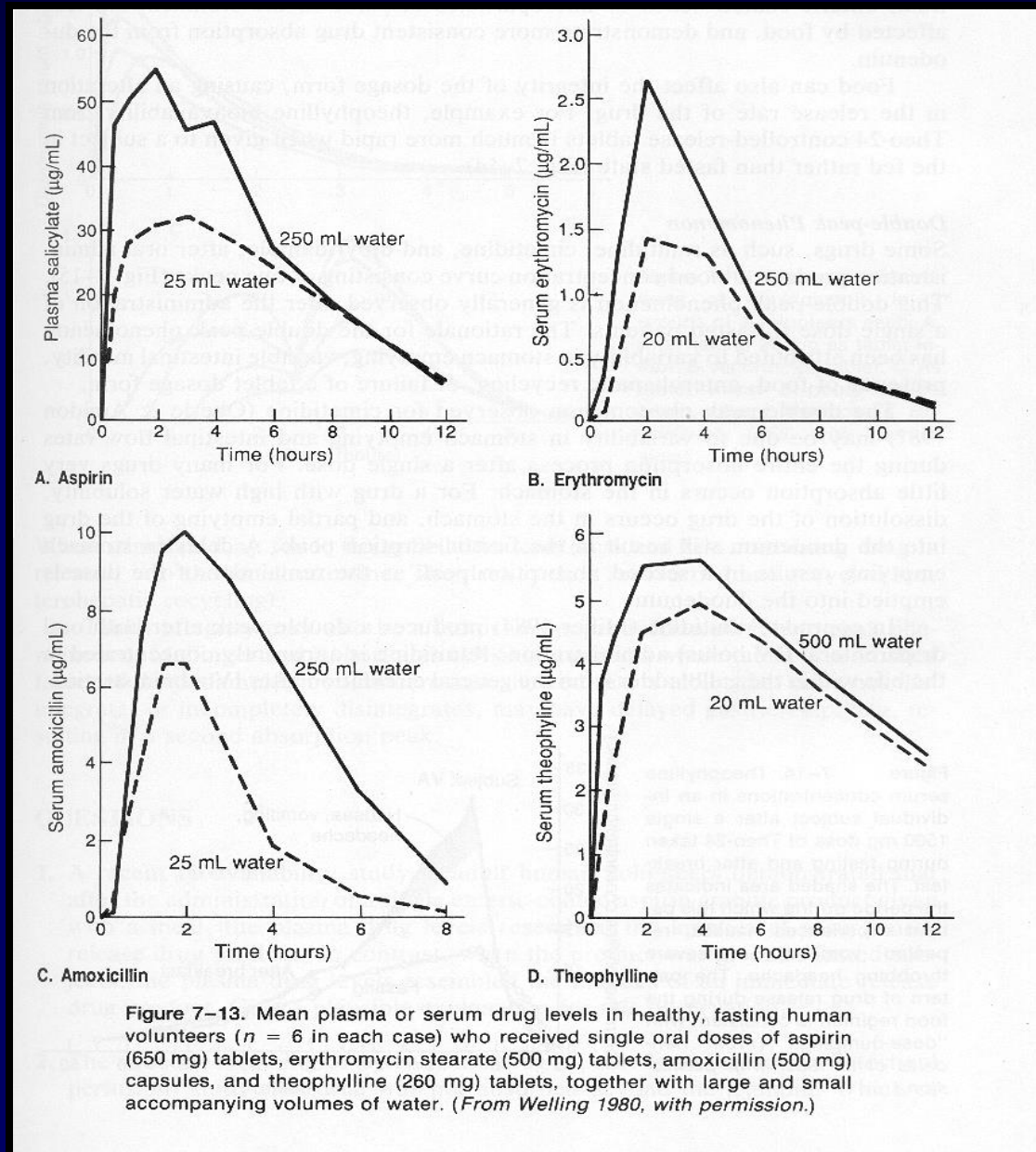
DRÁGEA



Papel do Veículo

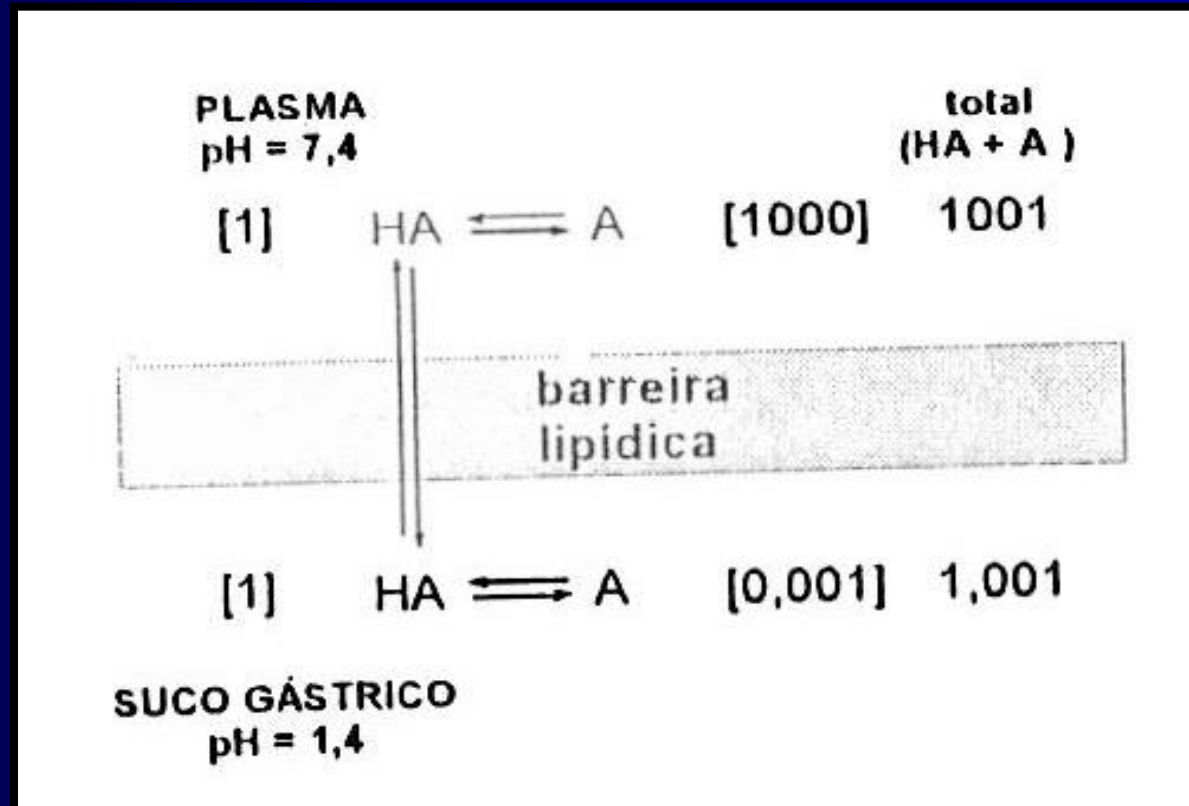


Impacto da desintegração na absorção de um fármaco



FATORES QUE AFETAM A ABSORÇÃO DE FÁRMACOS

Grau de ionização



pH do meio X pKa do fármaco

FÁRMACOS: ÁCIDOS OU BASES FRACAS

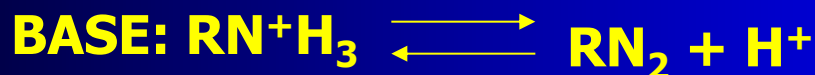
SOLUÇÃO: FORMA IONIZADA + FORMA NÃO-IONIZADA

pKa = Dissociação

EQUAÇÃO DE HENDERSON-HASSELBALCH



$$\text{pKa} = \text{pH} + \log [\text{NI}] / [\text{I}^-]$$

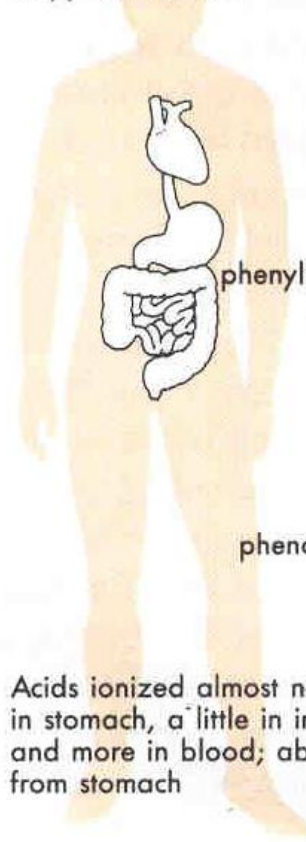


$$\text{pKa} = \text{pH} + \log [\text{I}^-] / [\text{NI}]$$

Acids

$$\text{pH} - \text{pK}_a = \log \frac{(\text{A}^-)}{(\text{HA})}$$

Acids ionized some in stomach and almost fully in intestine or in blood; may be absorbed from stomach and trapped in blood

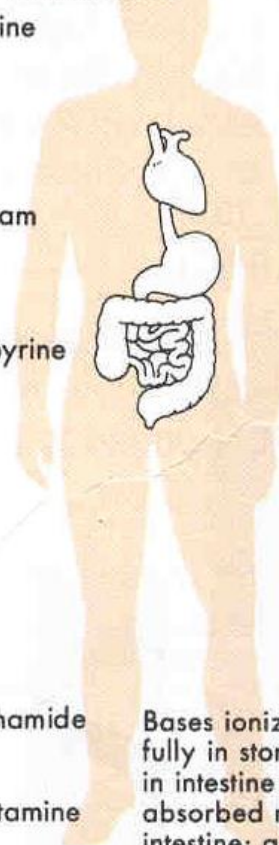


Acids ionized almost none in stomach, a little in intestine, and more in blood; absorbed from stomach

Bases

$$\text{pH} - \text{pK}_a = \log \frac{(\text{B})}{(\text{BH}^+)}$$

Bases ionized some in stomach but almost none in intestine or blood; absorbed mainly from intestine



Bases ionized almost fully in stomach and some in intestine and blood; absorbed mainly from intestine; also secreted into stomach and trapped there

pK_a

1



antipyrine

2



3

salicylic acid



diazepam

4

phenylbutazone



warfarin

5



aminopyrine

6



7

phenobarbital



8



9



procainamide

10



amphetamine

11



mecamylamine

Ex.: Um fármaco ácido fraco de $pK_a=6.0$ entre soluções de pH 7 e 5 separadas por uma membrana permeável a fração não-ionizada

$$pK_a = pH + \log [NI] / [I^-]$$

pH 5

$$pK_a = pH + \log [NI] / [I^-]$$

$$6 = 5 + \log [NI] / [I^-]$$

$$6 - 5 = \log [NI] / [I^-]$$

$$1 = \log [NI] / [I^-]$$

$$10 = [NI] / [I^-]$$

pH 7

$$pK_a = pH + \log [NI] / [I^-]$$

$$6 = 7 + \log [NI] / [I^-]$$

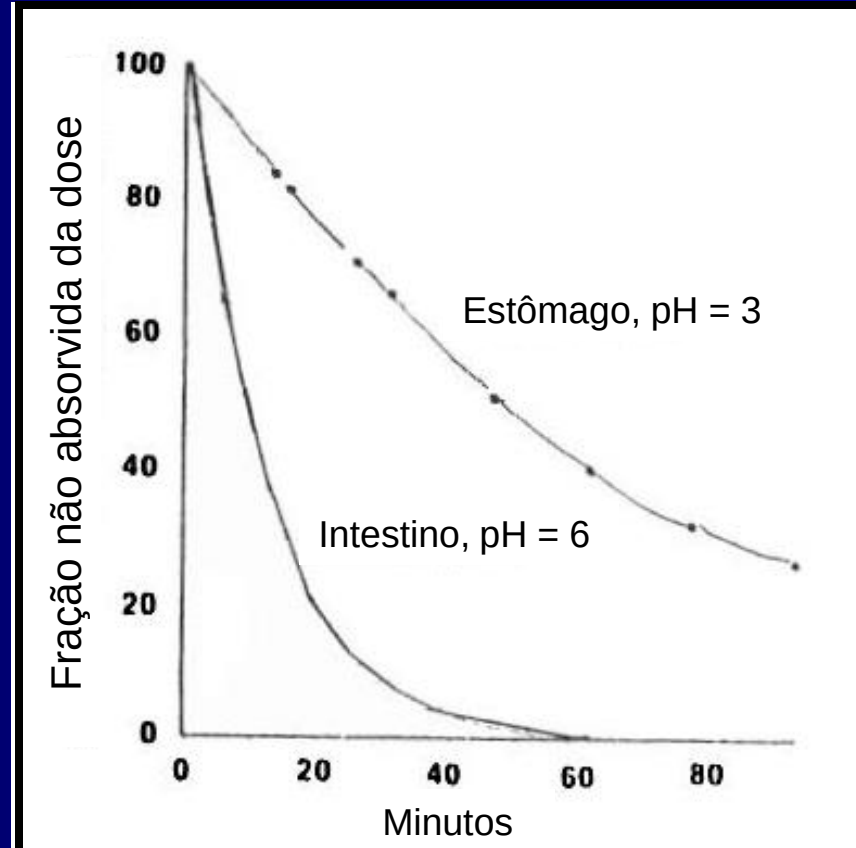
$$6 - 7 = \log [NI] / [I^-]$$

$$-1 = \log [NI] / [I^-]$$

$$0,1 = [NI] / [I^-]$$

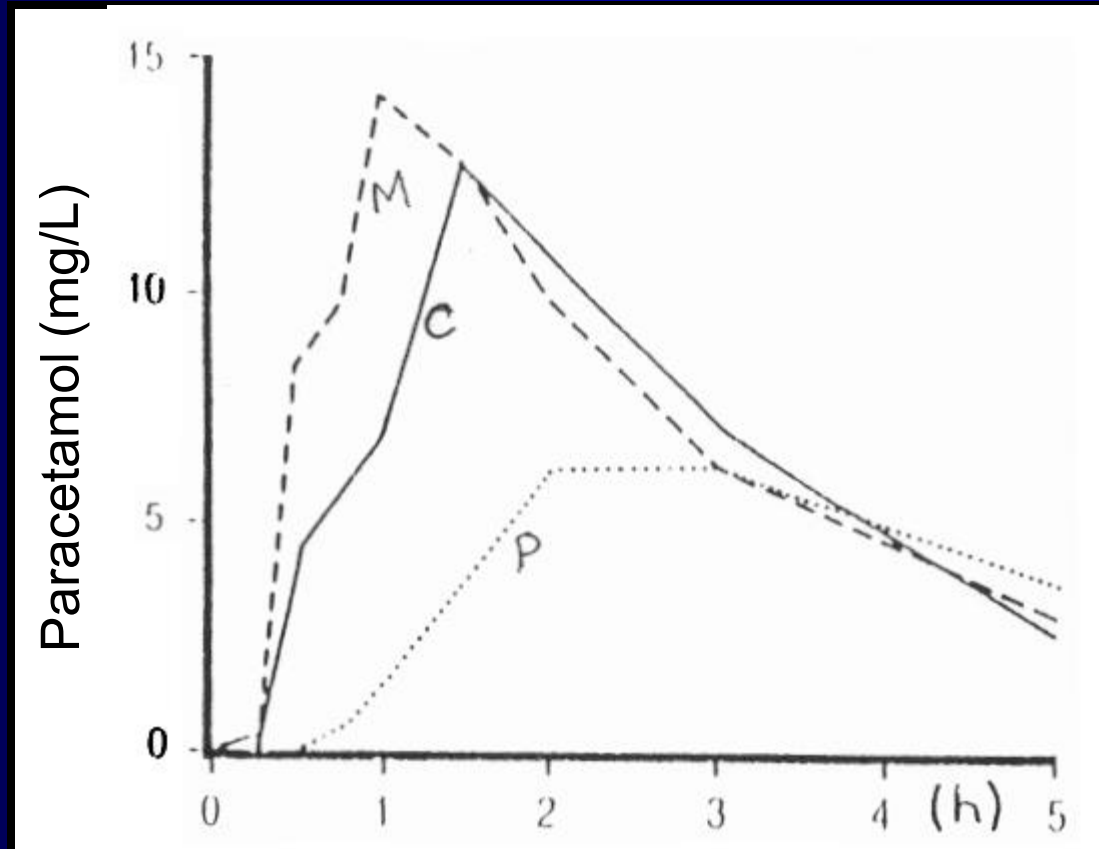
FATORES QUE AFETAM A ABSORÇÃO DE FÁRMACOS

Superfície de contato

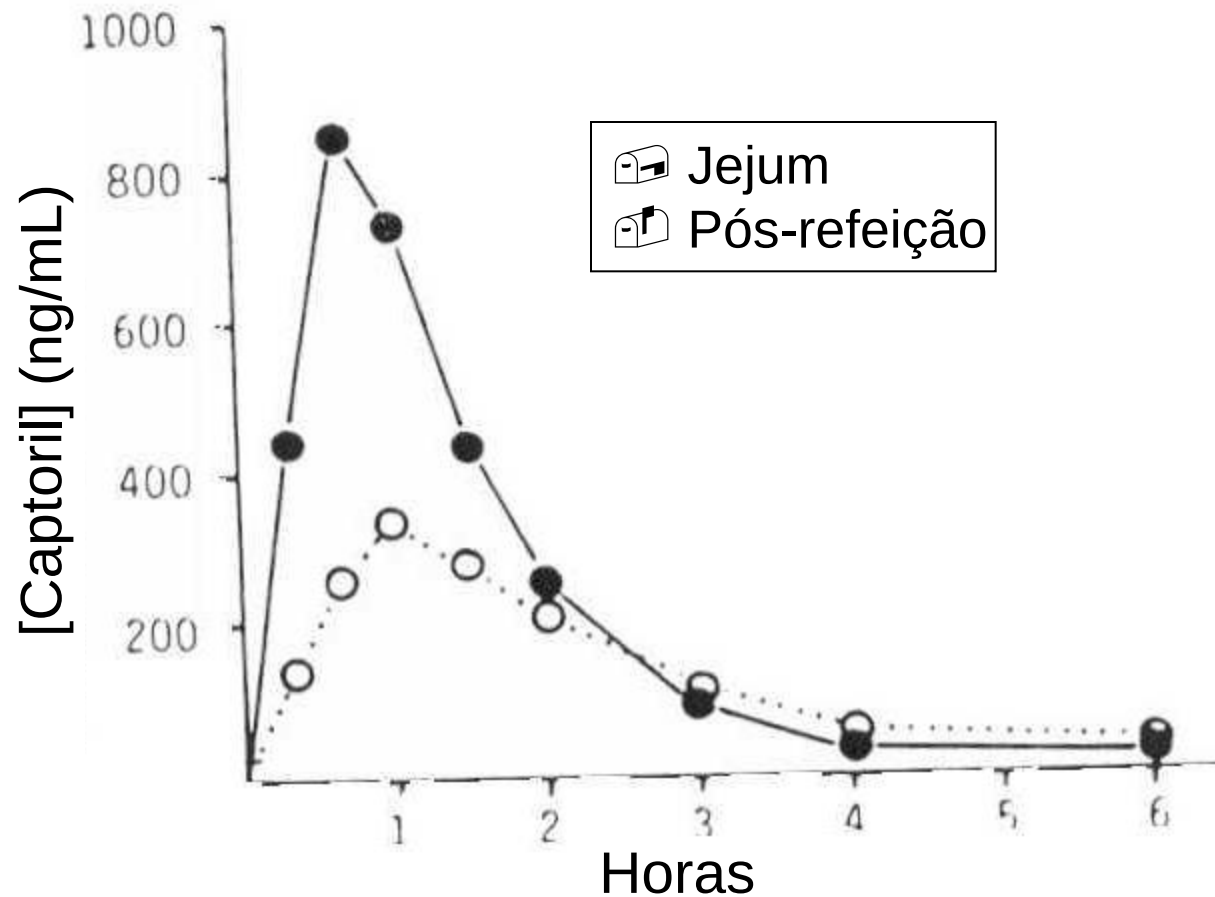


FATORES QUE AFETAM A ABSORÇÃO DE FÁRMACOS

Motilidade intestinal

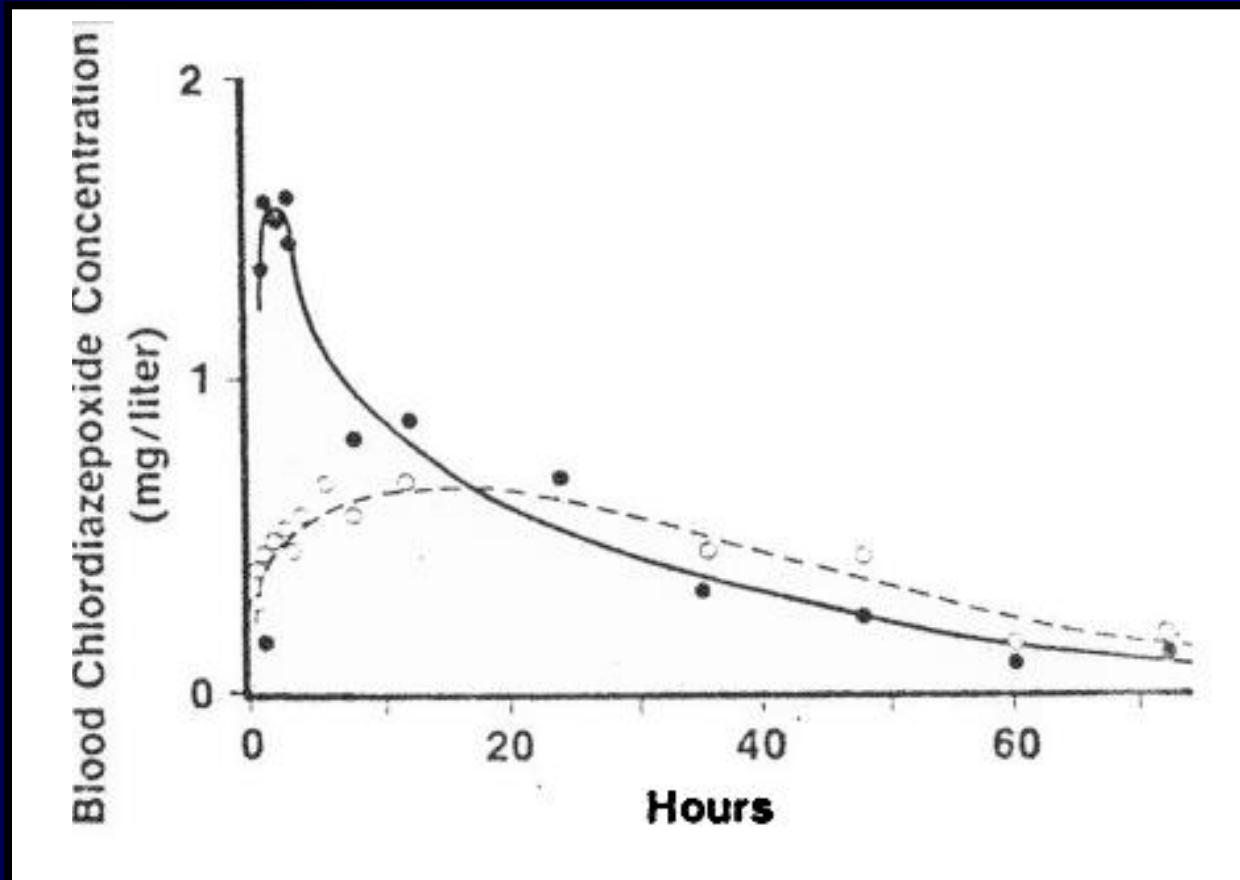


Influência das refeições



FATORES QUE AFETAM A ABSORÇÃO DE FÁRMACOS

Vias de administração



Barreiras Epiteliais

Vias Tópicas

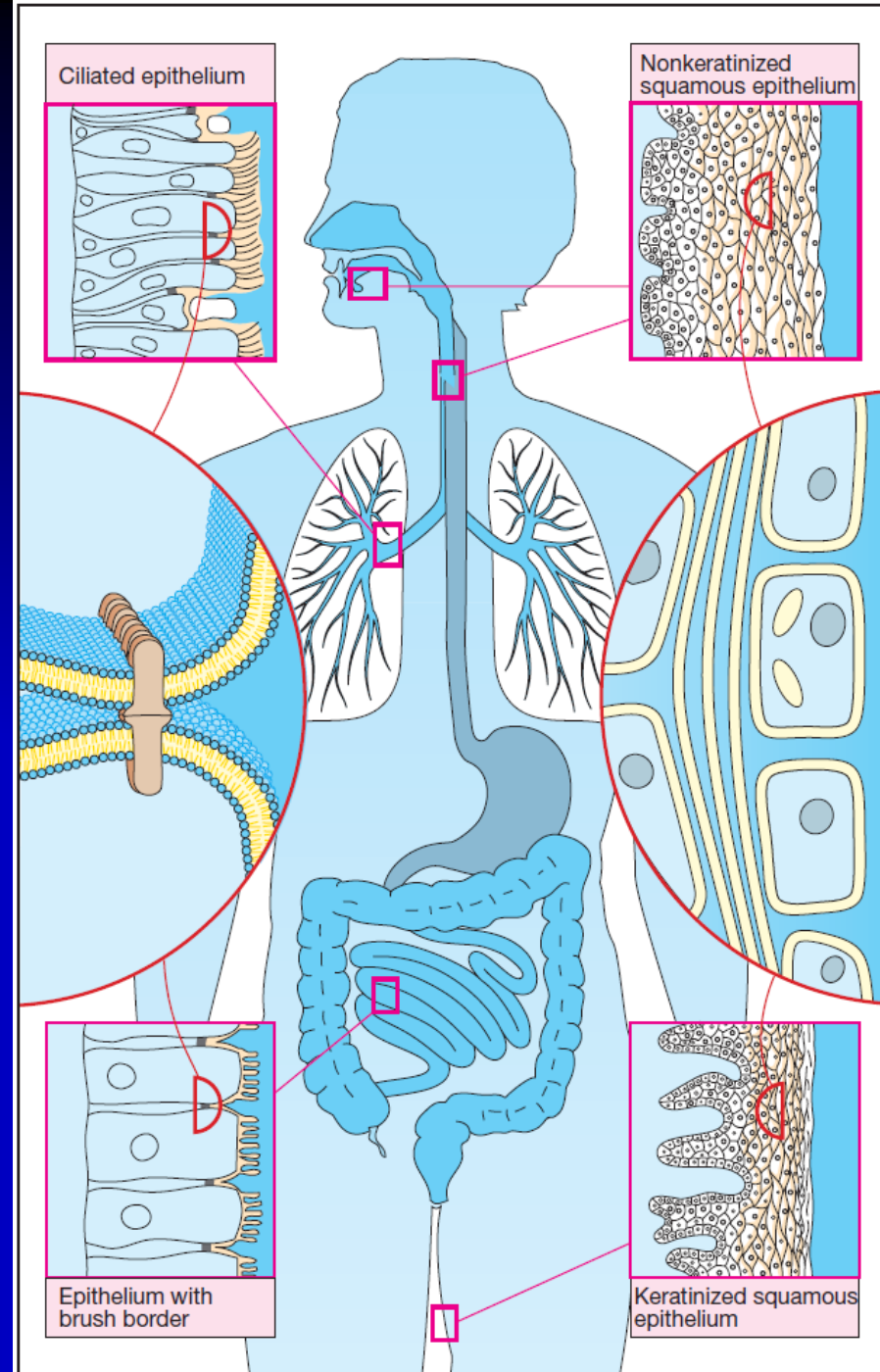
Aplicação no Local da Ação

Aplicação sobre superfícies epiteliais

- Epitélio Brônquico (Spray, inalantes)
- Epiderme (cremes, géis, pomadas)
- Córena (colírio)
- Vagina (óvulos)

Injetáveis Tópicos

- Anestésico Local (presença de vasoconstritor)
- Toxina Botulínica



A. External barriers of the body

Vias de administração Sistêmicas



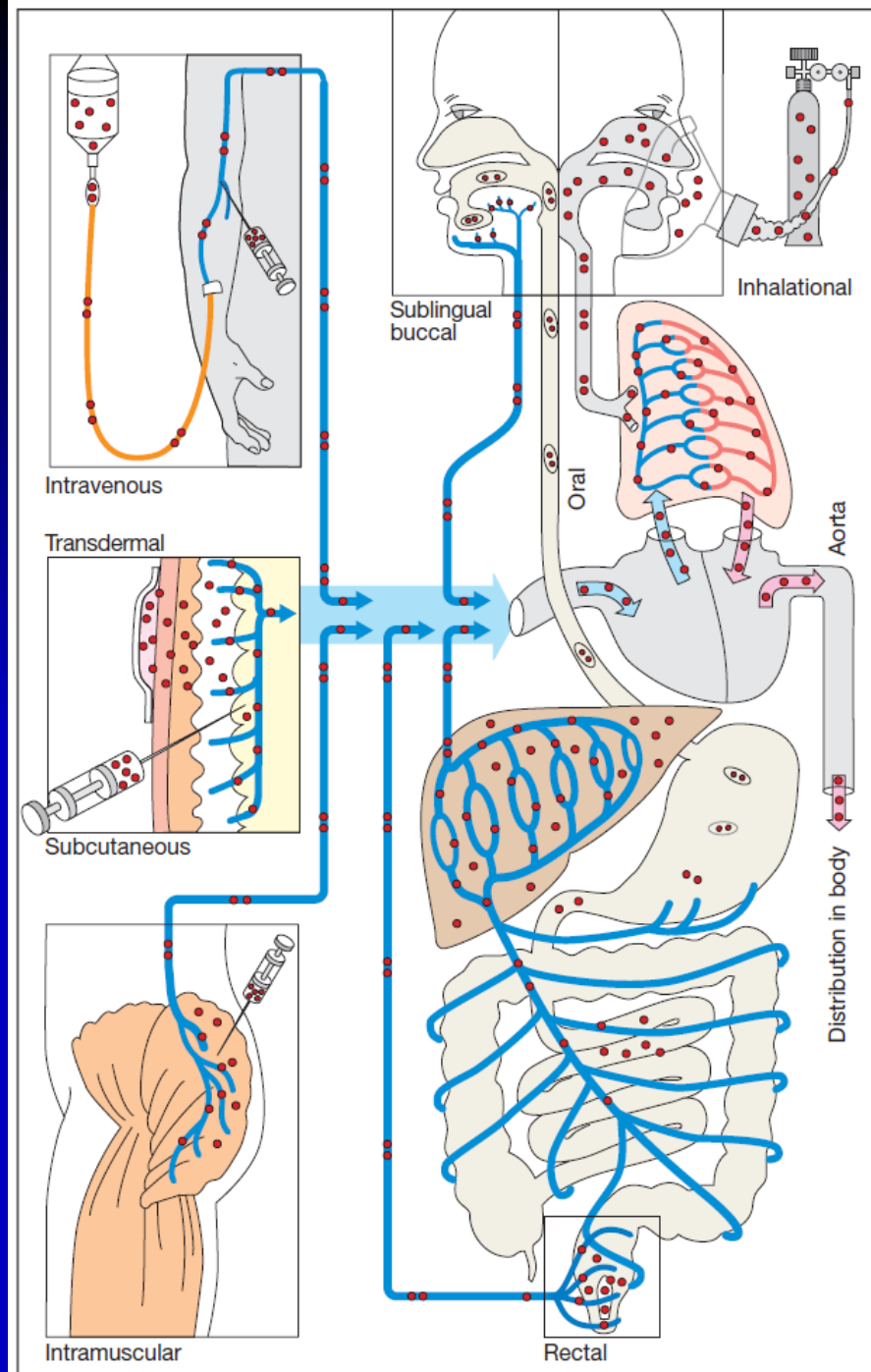
Vias Tópicas Aplicação no Local da Ação

Aplicação sobre superfícies epiteliais

- Epitélio Brônquico (Spray, inalantes)
- Epiderme (cremes, géis, pomadas)
- Córnea (colírio)
- Vagina (óvulos)

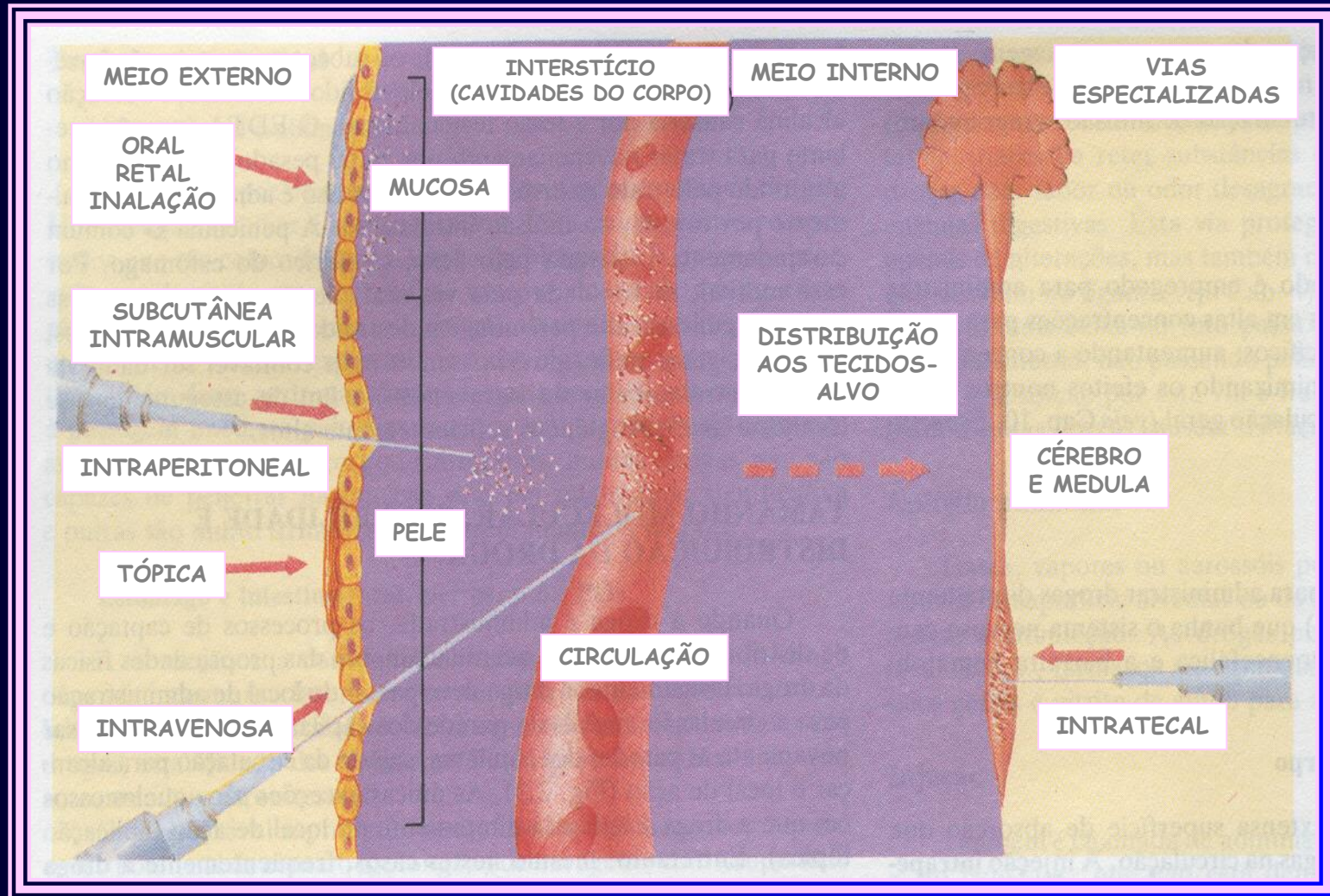
Injetáveis Tópicos

- Anestésico Local (presença de vasoconstritor)
- Toxina Botulínica



A. From application to distribution

Vias de administração



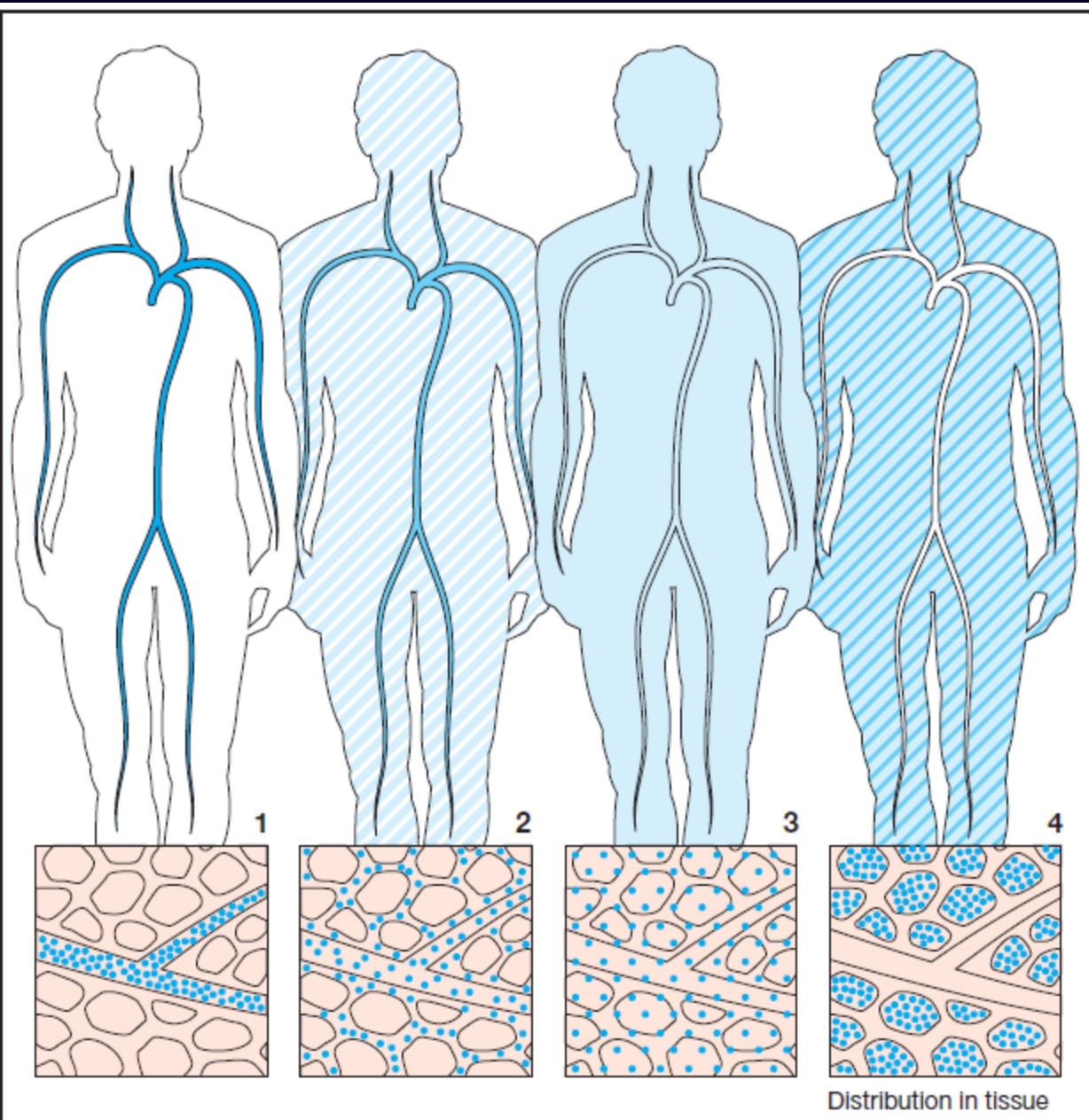
FATORES QUE AFETAM A ABSORÇÃO DE FÁRMACOS

Vias de administração

Via	F (%)
Intravenosa	100
Intramuscular	17 a 100
Subcutânea	75 a 100
Oral	5 a 100
Retal	30 a 100
Inalação	5 a 100
Transdérmica	80 a 100

DISTRIBUIÇÃO

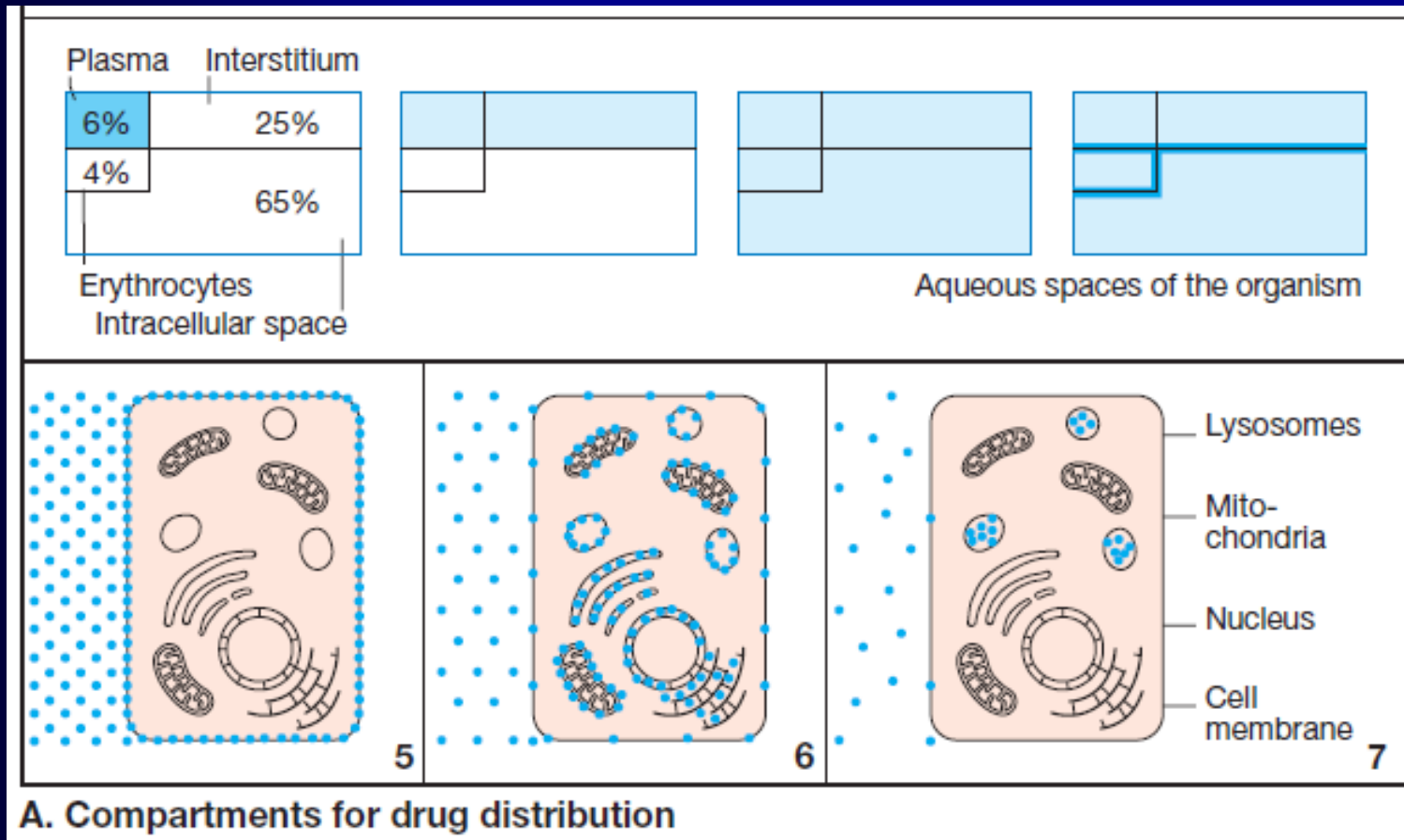
Processo pelo qual o fármaco é transferido de um local a outro no organismo



DISTRIBUIÇÃO

VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO

A água corporal está distribuída em
4 compartimentos principais:



DISTRIBUIÇÃO

O perfil de distribuição de um fármaco em humanos é avaliado pelo *Volume aparente de distribuição (Vd)*.

$$Vd = (Dose \times F)/Cp$$

Cp = concentração plasmática no tempo zero

VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO APARENTE (Vd)

É o volume do fluído exigido para conter a quantidade total, Q, do fármaco no corpo, na mesma concentração que se apresenta no plasma, Cp.

$$Vd = Q / C_p \quad \text{OU} \quad Vd = (Dose \times F) / C_p$$

1. Fármacos confinados ao compartimento plasmático:

O volume do plasma é ≈ 0.05 L/Kg do peso corporal
Heparina e Warfarina

2. Fármacos distribuídos no compartimento extracelular:

O volume extracelular total é ≈ 0.2 L/Kg do peso corporal;
Compostos polares: tubocurarina, gentamicina e carbenicilina;
Baixa lipossolubilidade – não atravessam as membranas.

3. Fármacos distribuídos através da água corporal:

Água total do corpo é ≈ 0.55 L/Kg do peso corporal;
Compostos apolares: fenitoína, etanol e diazepam;
Alta lipossolubilidade – atravessam todas as membranas.

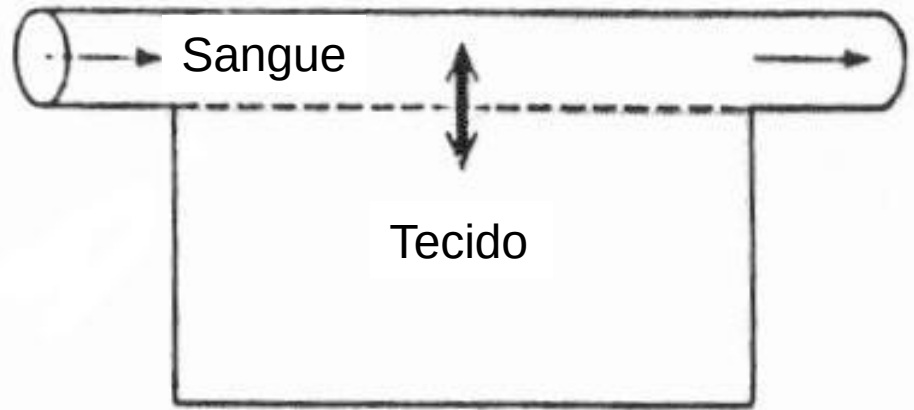
DISTRIBUIÇÃO

Compartimento e Volume	Exemplos de Fármacos
Água Água corporal total (0,6 L/Kg) Água extracelular (0,2 L/Kg) Sangue (0,08 L/Kg) Plasma (0,04 L/Kg)	Pequenas moléculas hidrossolúveis (etanol) Moléculas hidrossolúveis maiores (gentamicina) Moléculas ligadas às proteínas plasmáticas e moléculas grandes (heparina)
Gordura (0,2 – 0,35 L/Kg)	Moléculas lipossolúveis (DDT)
Osso (0,07 L/Kg)	Alguns íons metálicos (chumbo, fluoreto)

DISTRIBUIÇÃO

Depende:

- Lipossolubilidade
- Fluxo sangüíneo local (%DC)
- Características do Epitélio (estratificado, bombas, “zônulas de oclusão”, BHE)
- Interações Locais
- Relação pH x pKa

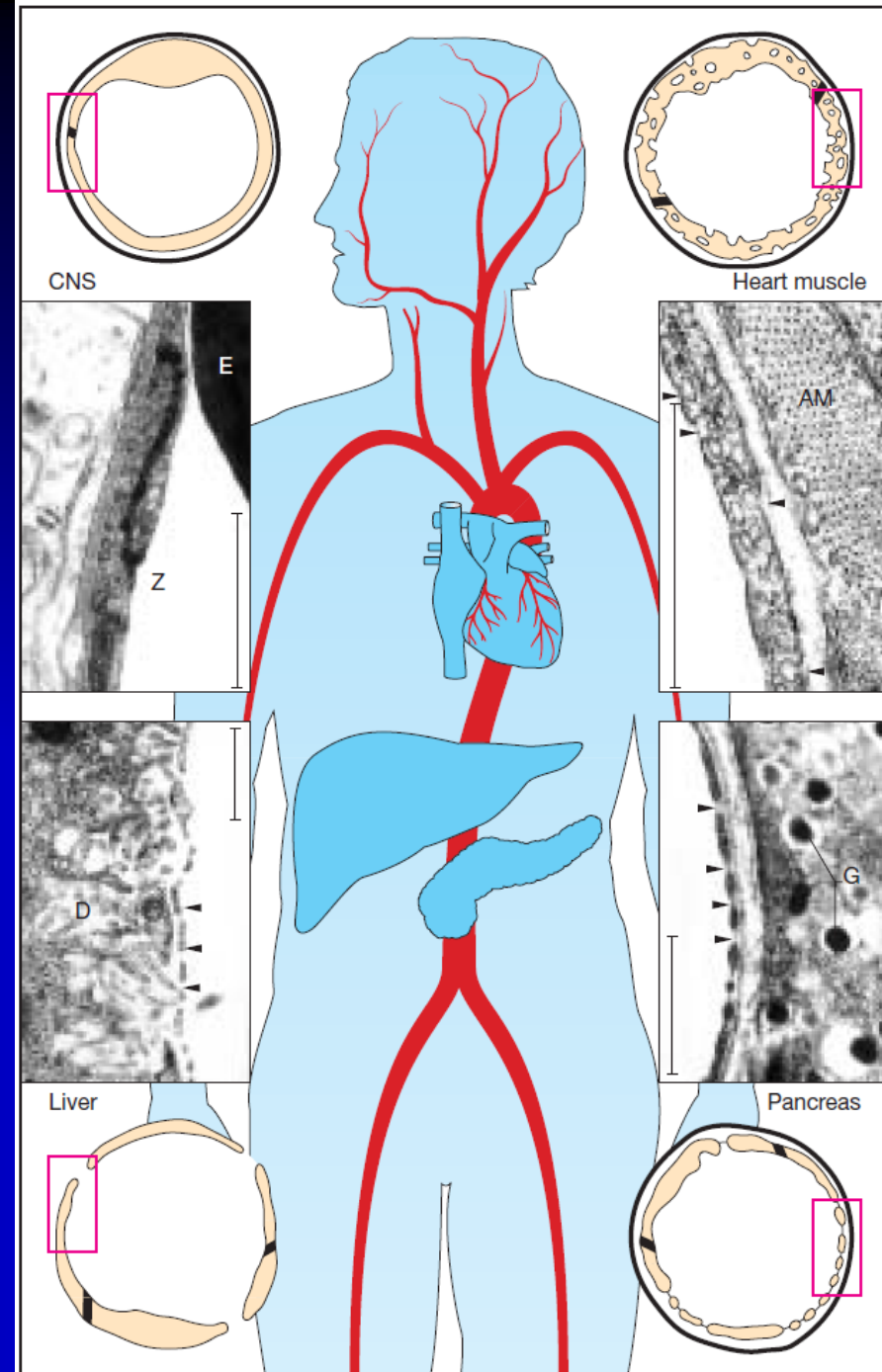


DISTRIBUIÇÃO

Tecido	Massa (Kg)	Fluxo sangüíneo (mL/min)	Fluxo sangüíneo (% débito cardíaco)
cérebro	1,4	750	13,9
coração	0,3	250	4,7
fígado	2,9	1500	27,8
rins	0,3	1260	23,3
músculo	64,4	840	15,6
pele	4,0	462	8,6
corpo todo	70	5400	100

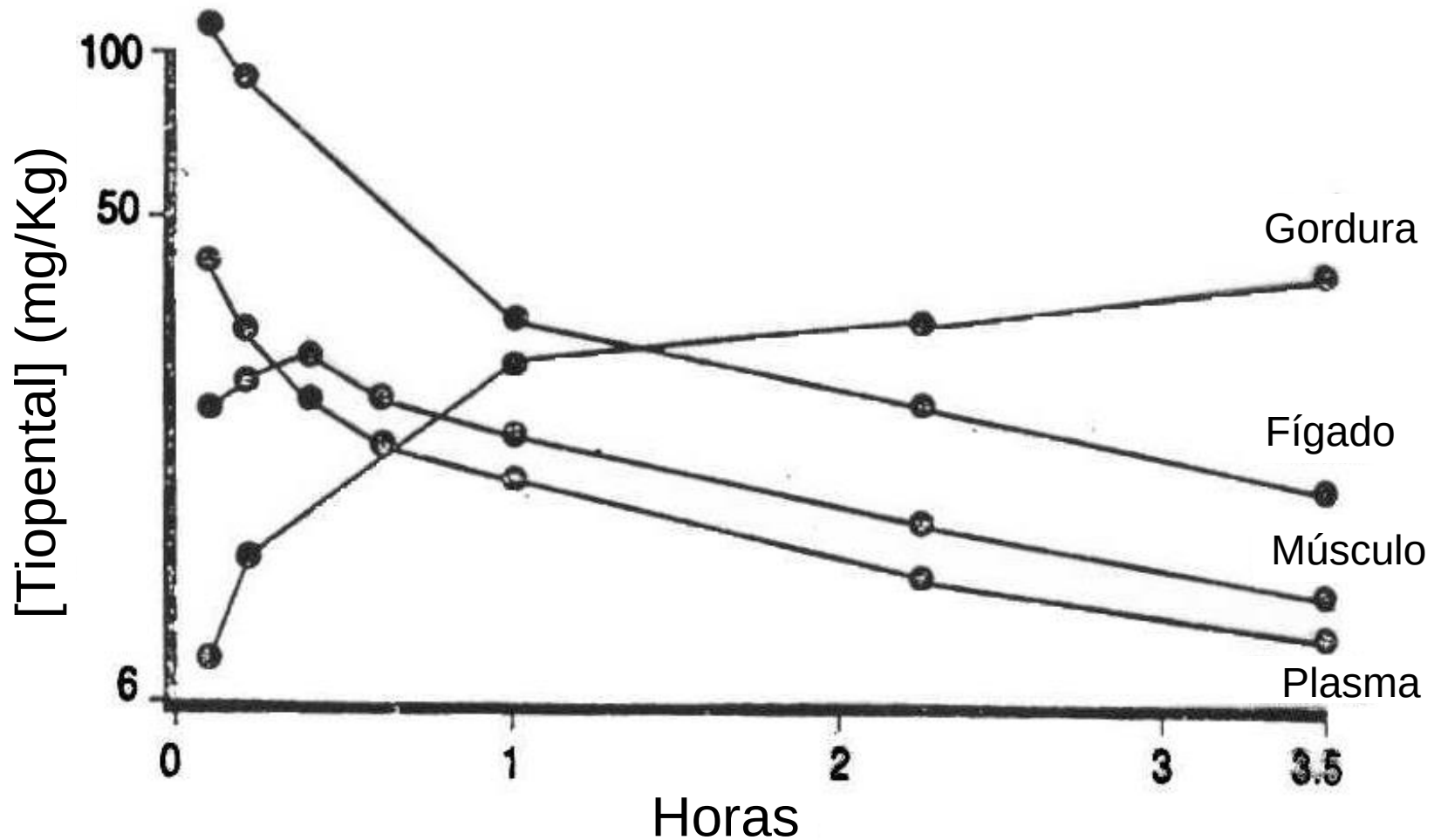
Características do Epitélio:

(estratificado, bombas,
“zônulas de oclusão”, BHE)



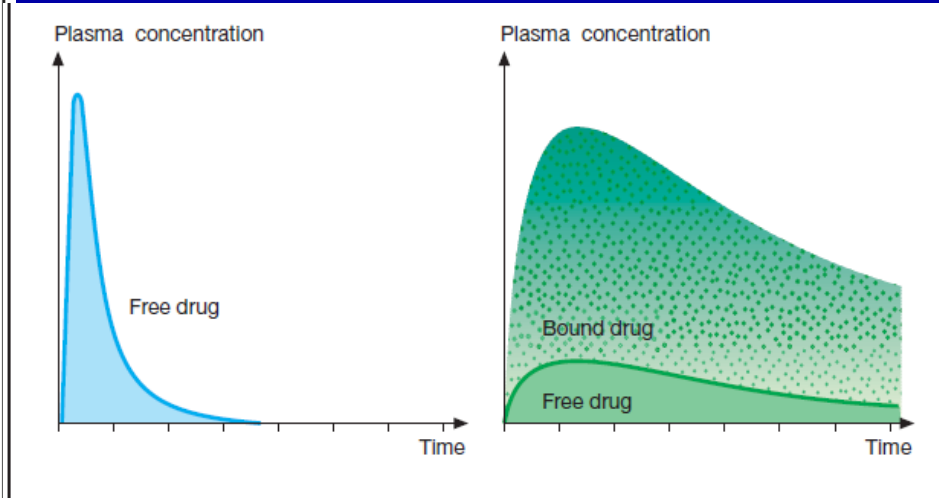
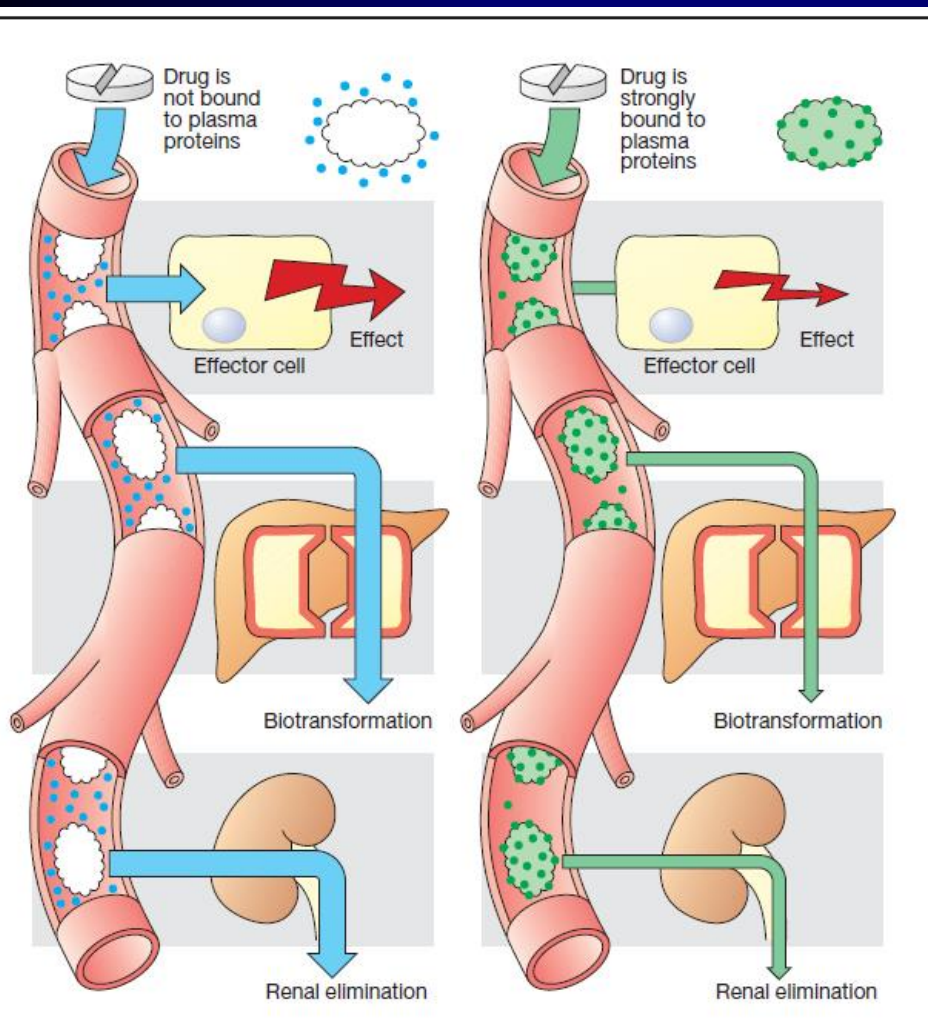
A. Blood-tissue barriers

DISTRIBUIÇÃO



Interações Locais

Ligação em PTNs plasmáticas



A. Importance of protein binding for intensity and duration of drug effect

FRAÇÃO LIVRE DO FÁRMACO NO SORO HUMANO

ANTICOAGULANTES:

WARFARIN 0.5%
BIS-HIDROXICUMARINA 1%

ANTIINFECCIOSOS:

OXACILINA 8%
SULFISOXAZOL 10%

ANTIINFLAMATÓRIOS:

FENILBUTAZONA 3%
INDOMETACINA 10%
ÁCIDO SALICÍLICO 18%

CARDIOVASCULARES:

DIGITOXINA 5%
PROPRANOLOL 7%
DIAZÓXIDO 9%

SISTEMA NERVOSO CENTRAL:

DIAZEPAM 1%
AMITRIPTILINA 4%
IMIPRAMINA 4%
CLORPROMAZINA 4%
NORTRIPTILINA 6%
FENITOÍNA 10%
TIOPENTAL 15%

DIURÉTICOS E URICOSÚRICOS:

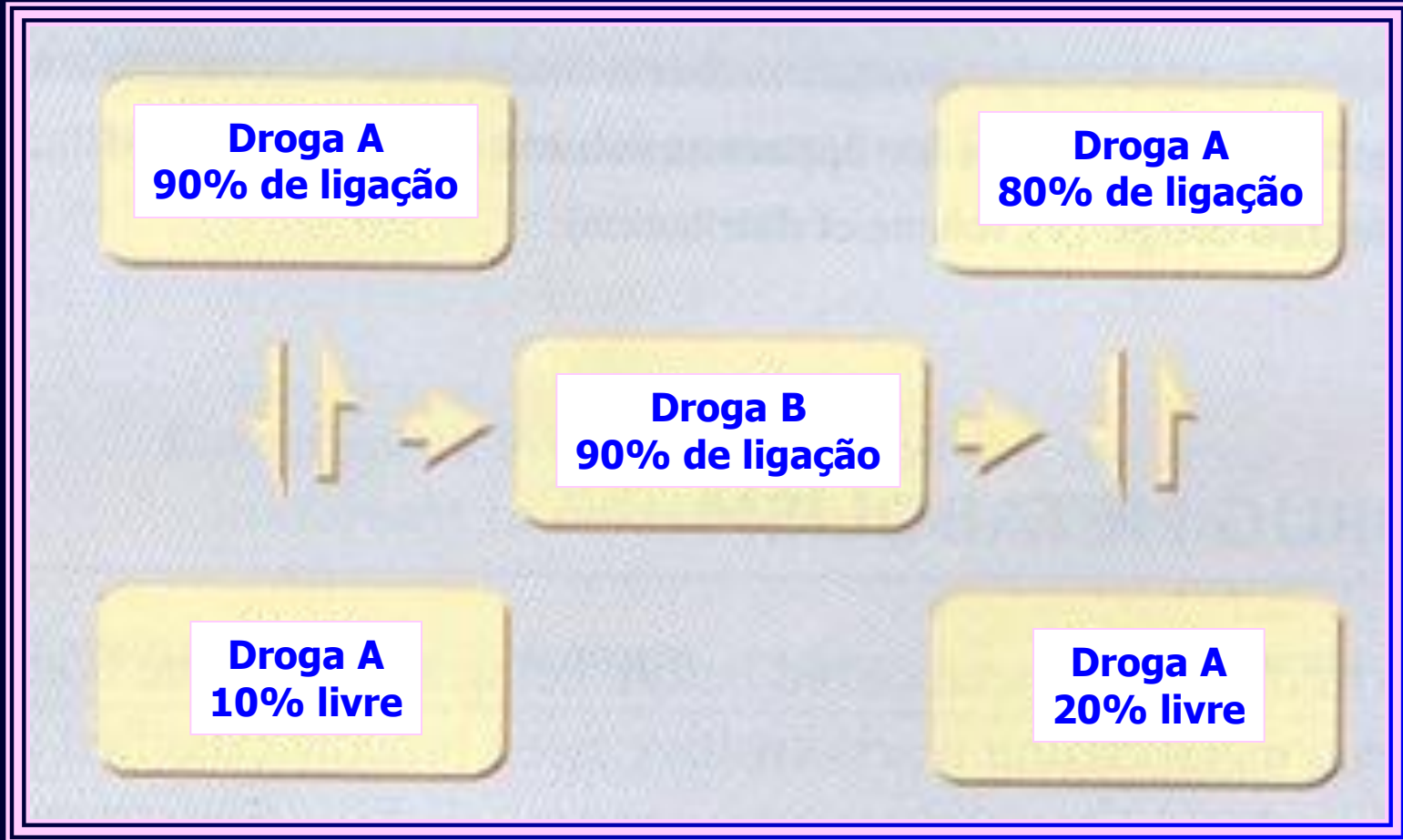
PROBENECIDA 1%
FUROSEMIDA 3%
CLOROTIAZIDA 5%
ÁCIDO ETACRÍNICO 10%

HIPOGLICEMIANES ORAIS:

TOLBUTAMIDA 5%
CLORPROPAMIDA 13%



COMPETIÇÃO E DESLOCAMENTO



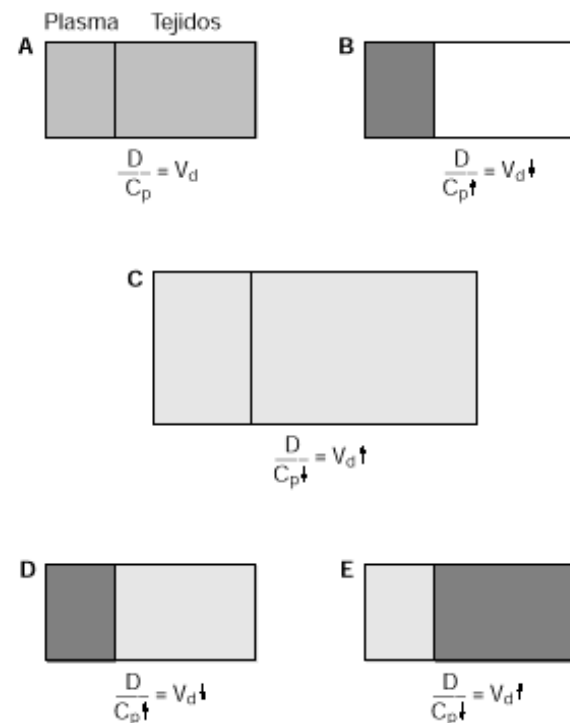
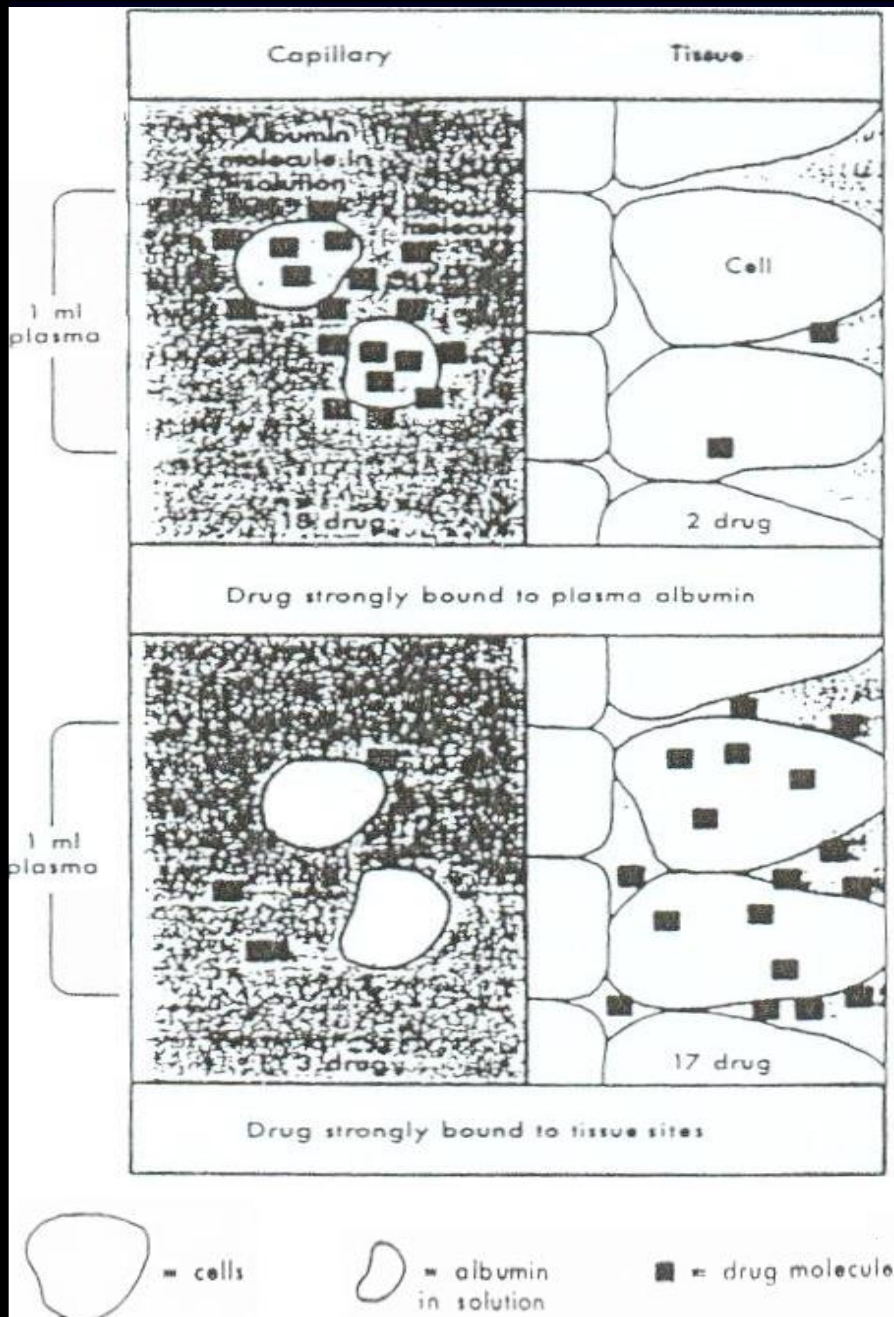


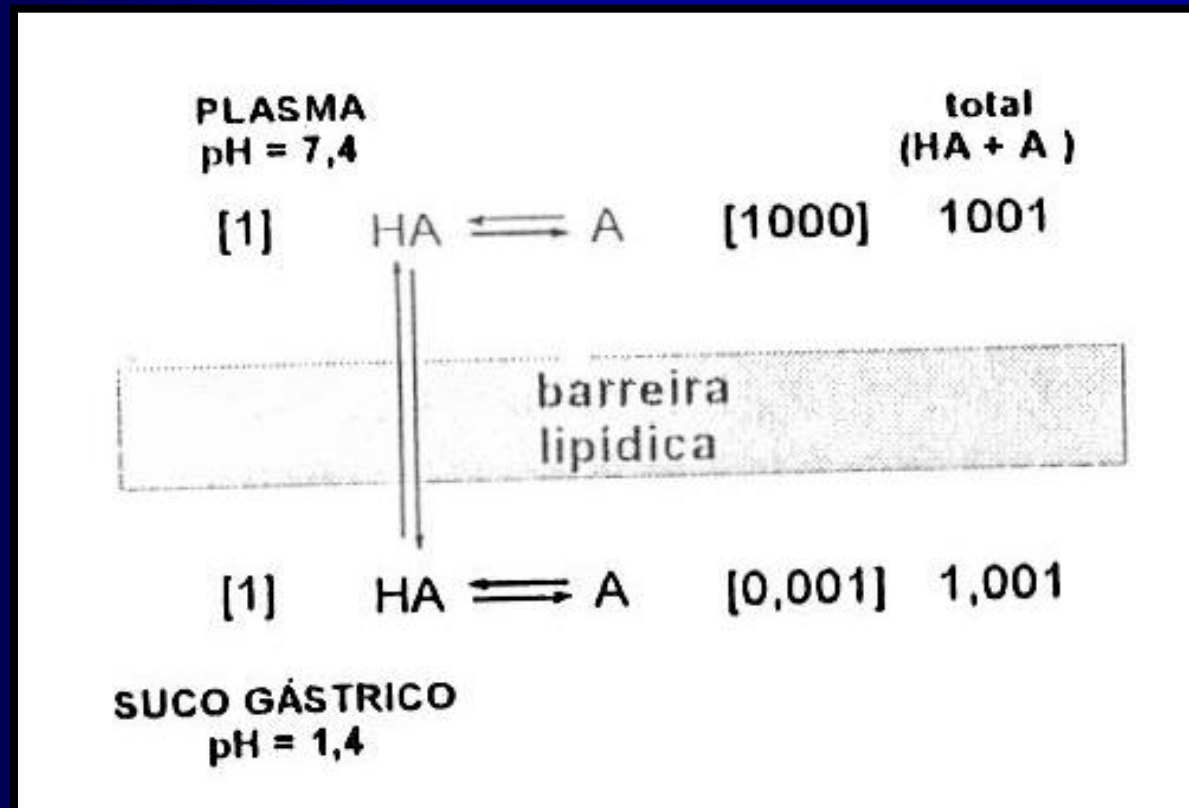
Fig. 4-12. Influencia del volumen real, la unión a proteínas y la unión a los tejidos sobre la concentración plasmática total y sobre el volumen aparente de distribución. El volumen real de un fármaco que no se une a las proteínas plasmáticas ni a los tejidos y se distribuye por todo el agua corporal (A) es mayor que el de un fármaco confinado al compartimiento vascular (B); al aumentar el tamaño del individuo aumenta el volumen de distribución real y disminuye la concentración plasmática (C); cuando el fármaco se une mucho a proteínas plasmáticas aumenta la concentración plasmática total, dando la impresión de que su volumen de distribución es pequeño (D); cuando el fármaco se une mucho a los tejidos, disminuye la concentración plasmática total, dando la impresión de que su volumen de distribución es grande (E). Obsérvese que si el fármaco se uniese mucho a las proteínas plasmáticas y a los tejidos, su volumen de distribución se parecería al volumen real de A.

DISTRIBUIÇÃO

Proteína	Peso Molecular	Concentrações Normais	
		grama/litro	micromolar
Albumina	67000	35 – 50	500 – 700
Glicoproteína α_1 -ácida	42000	0,4 – 1,0	9 – 23
Lipoproteínas	200000 – 2400000		
Globulina ligadora de cortisol	53000	0,03 – 0,07	0,6 – 1,4

FATORES QUE AFETAM A ABSORÇÃO DE FÁRMACOS

Grau de ionização



ELIMINAÇÃO

A eliminação de um fármaco corresponde ao seu desaparecimento da circulação sangüínea.

Um fármaco pode ser eliminado por excreção ou por metabolização (biotransformação).

BIOTRANSFORMAÇÃO

Modificação da estrutura molecular de um fármaco por meio de reações metabólicas enzimáticas, gerando uma nova substância química - **o metabólito**.

LOCAIS:

- fígado (sistema microssomal hepático e não-microssomal)
- pulmão, intestino, sangue

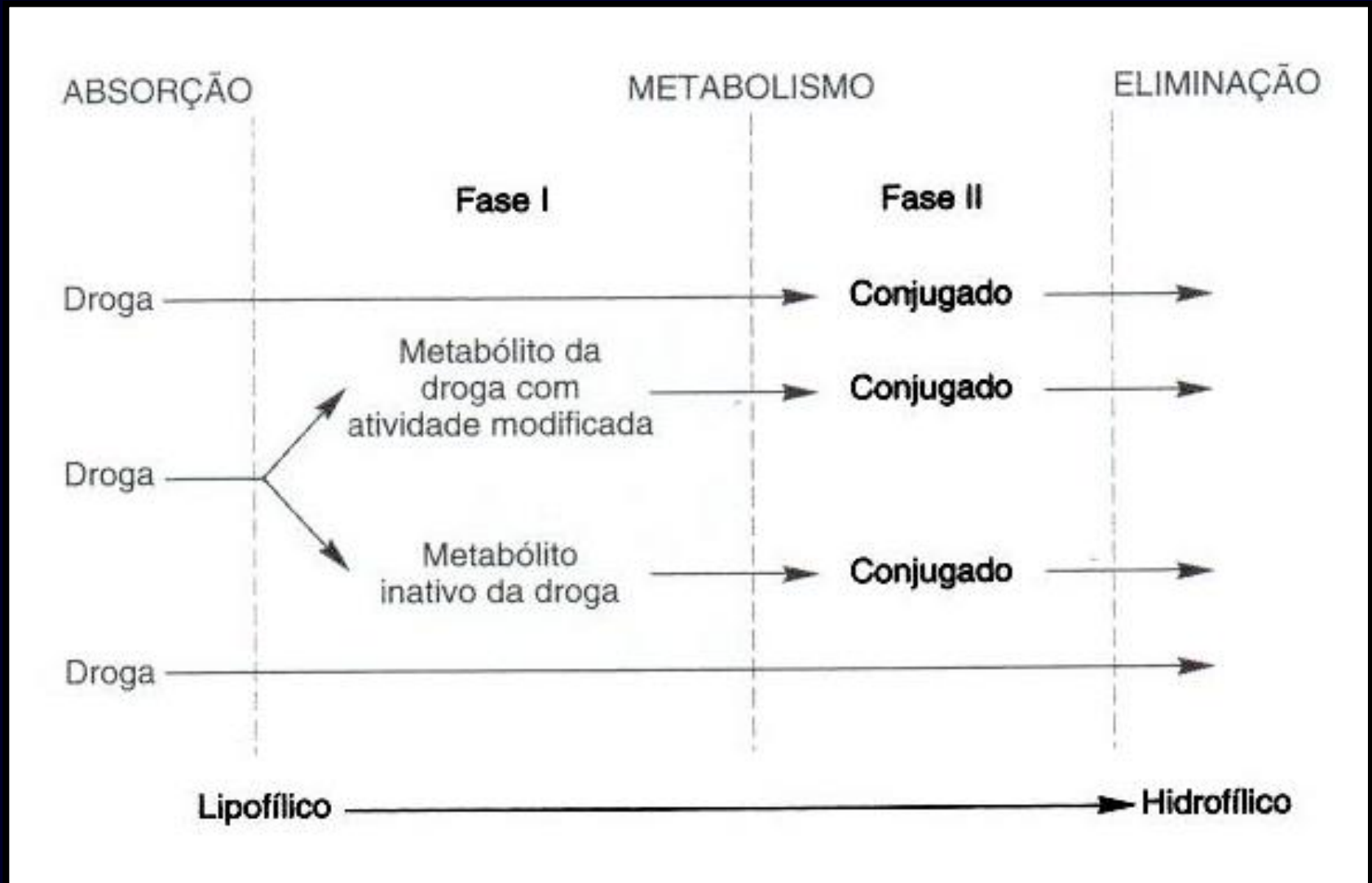
OBJETIVOS:

- inativação da substância
- aumentar a polaridade - hidrossolubilidade - facilitar a eliminação

CONSEQUÊNCIAS:

- inativação (o produto resultante perde a atividade)
- ativação (o metabólito é mais ativo que o medicamento)
- menos tóxico (depois da alteração na estrutura, o produto é menos tóxico do que o de origem)
- mais tóxico (o metabólito é mais ativo que o medicamento)

BIOTRANSFORMAÇÃO



Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response

Grant R. Wilkinson, Ph.D., D.Sc.

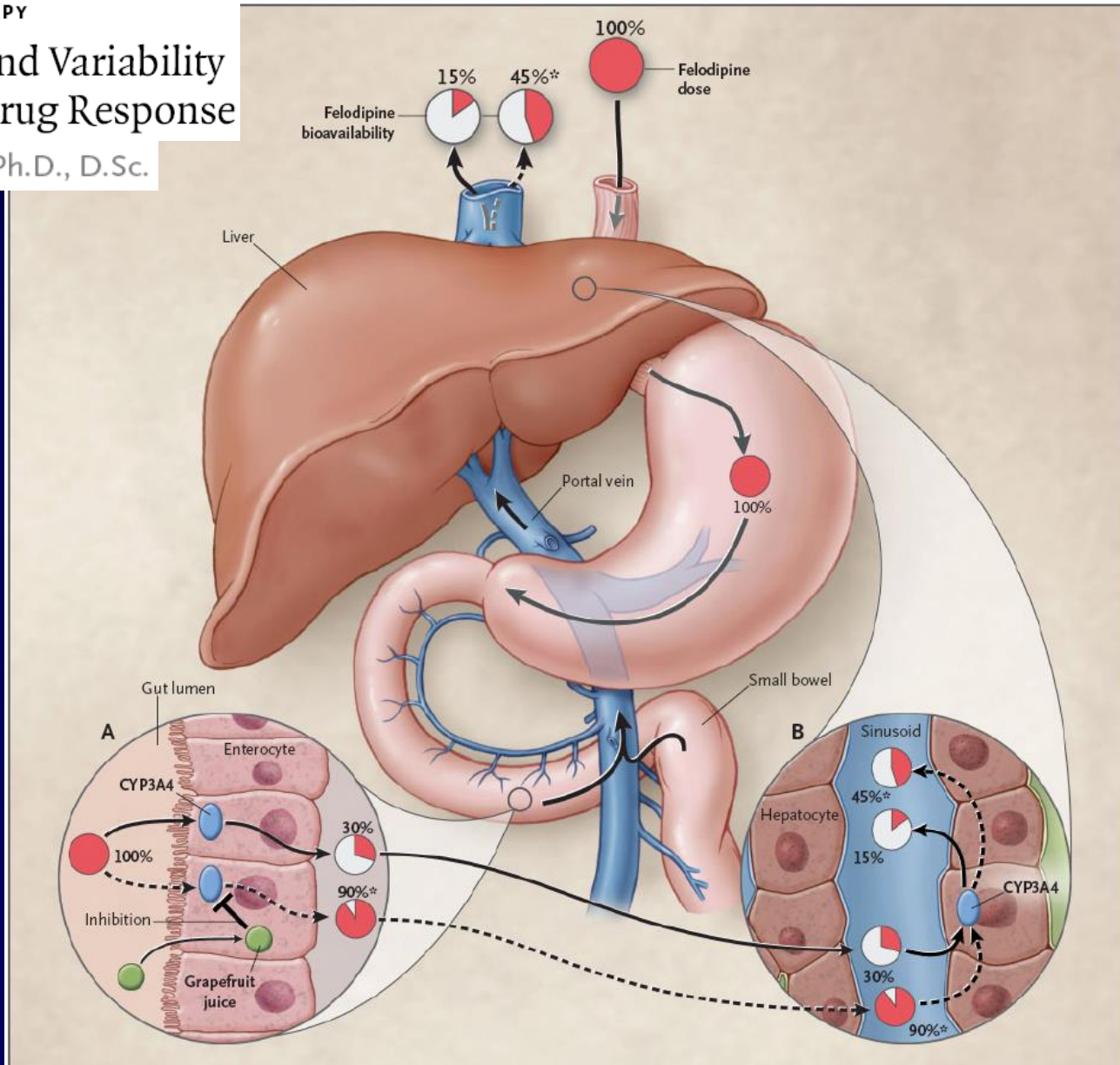


Figure 1. First-Pass Metabolism after Oral Administration of a Drug, as Exemplified by Felodipine and Its Interaction with Grapefruit Juice.

CYP3A enzymes (e.g., CYP3A4) present in enterocytes of the intestinal epithelium extensively metabolize felodipine during its absorption, and on average only 30 percent of the administered dose enters the portal vein (solid line). Subsequently, CYP3A enzymes in the liver further metabolize the drug so that only 15 percent of the dose is bioavailable and finally reaches the systemic circulation and is able to exert its effects. Grapefruit juice selectively inhibits CYP3A in the enterocyte, with the net result being an increase in the oral bioavailability of felodipine by a factor of three, denoted by the asterisks and the dashed lines.

REAÇÕES DE FASE I:

funcionalizam grupos reativos para a reação de fase II

Oxidação (95%)

Redução

Hidrólise

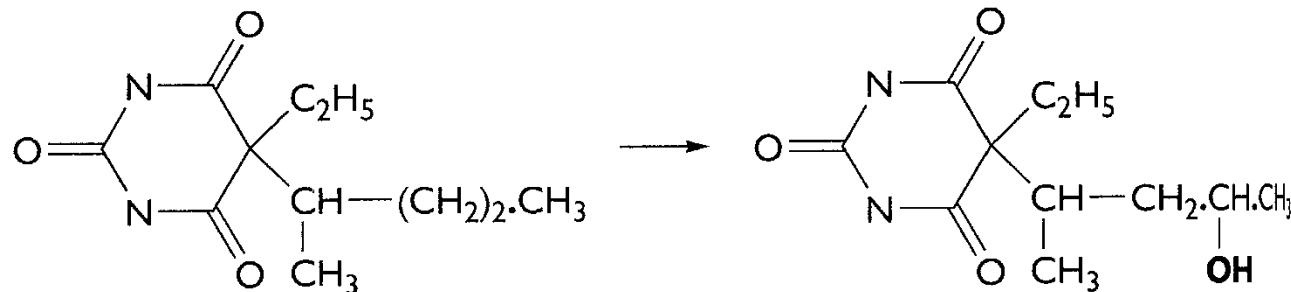


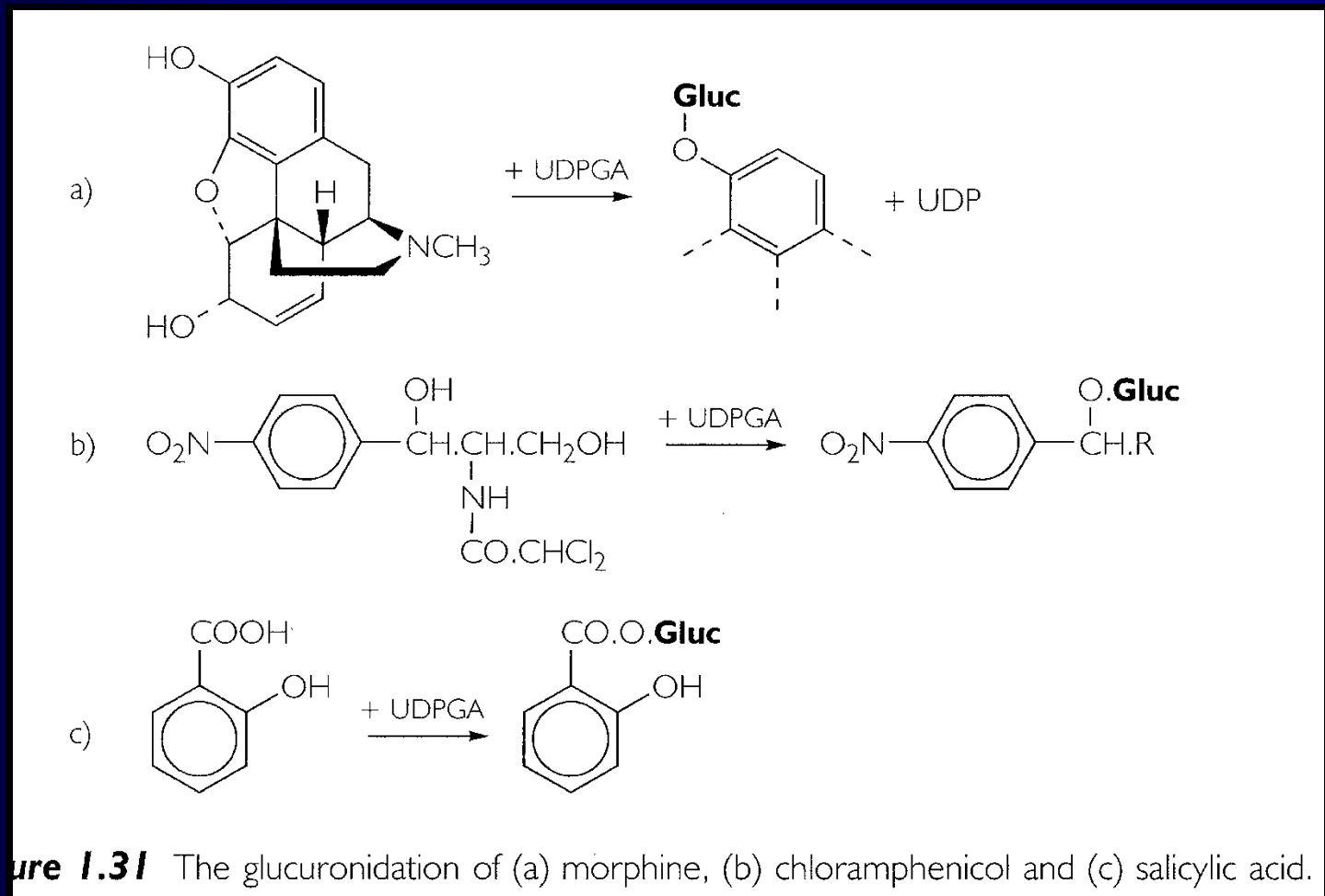
Figure 1.2 The side-chain hydroxylation of pentobarbitone.

ENZIMAS DE FASE I

- Citocromo P450
- Epóxido Hidrolase
- Aldeído Desidrogenase
- Álcool Desidrogenase
- Monoamina Oxidase
- Flavina-monooxygenase
- Prostaglandina H Sintase
- Xantina Oxidase
- Carboxilesterase

REAÇÕES DE FASE II

Reações de conjugação com grupos hidrofílicos
Dificultam interação com receptor ou enzima



ENZIMAS DE FASE II

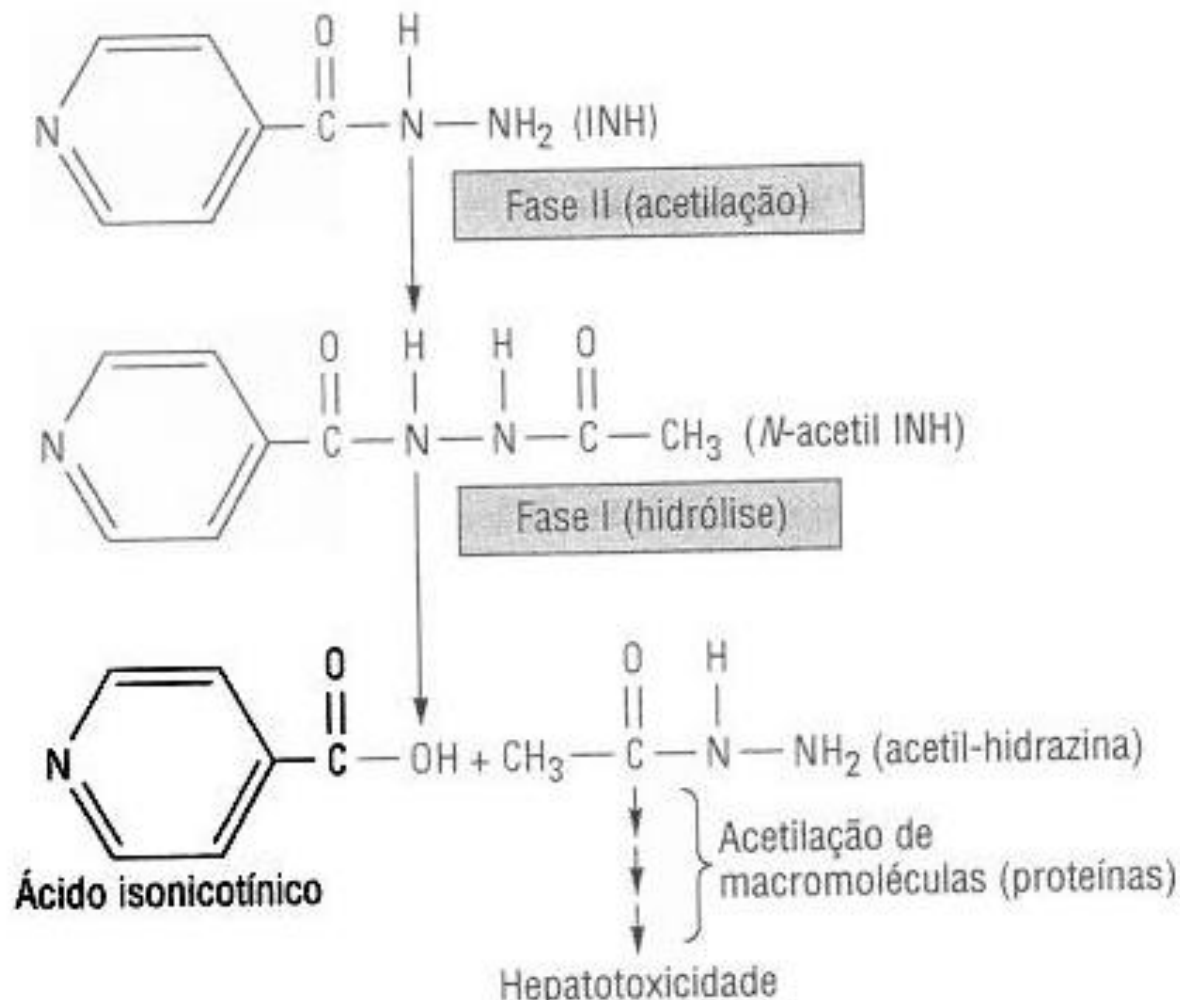
- Uridina glucuronosil transferase
- Glutathiona S-transferase
- N-acetil transferase
- Metil transferase

BIOTRANSFORMAÇÃO (FASE II)

Quadro 4.3 Reações de fase II

Tipo de Conjugação	Reagente Endógeno	Transferase (Localização)	Tipos de Substratos	Exemplos
Glicuronidação	UDP-ácido glicurônico	UDP-glicuronosil-transferase (microssomos)	Fenóis, álcoois, ácidos carboxílicos, hidroxilaminas, sulfonamidas	Nitrofenol, morfina, acetaminofeno, diazepam, <i>N</i> -hidroxidapsona, sulfatiazol, meprobamato, digitoxina, digoxina
Acetilação	Acetil-CoA	<i>N</i> -Acetiltransferase (citossol)	Aminas	Sulfonamidas, isoniazida, clonazepam, dapsona, mescalina
Conjugação com glutation	Glutation	GSH- <i>S</i> -transferase (citossol, microssomos)	Epóxidos, arenóxidos, grupos nitro, hidroxilaminas	Ácido etacrínico, bromobenzeno
Conjugação com glicina	Glicina	Acil-CoA glicina-transferase (mitocôndrias)	Derivados acil-CoA de ácidos carboxílicos	Ácido salicílico, ácido benzóico, ácido nicotínico, ácido cinâmico, ácido cólico, ácido desoxicólico
Conjugação com sulfato	Fosfoadenosil fosfossulfato	Sulfotransferase (citossol)	Fenóis, álcoois, aminas aromáticas	Estrona, anilina, fenol, 3-hidroxycumarina, acetaminofeno, metildopa
Metilação	<i>S</i> -Adenosil metionina	Transmetilases (citossol)	Catecolaminas, fenóis, aminas	Dopamina, adrenalina, piridina, histamina, tiouracil
Conjugação com água	Água	Epóxido hidrolase (microssomos)	Arenóxidos, oxiranos <i>cis</i> -dissubstituídos e monossubstituídos	Benzopireno 7,8-epóxido, estireno 1,2-óxido, epóxido de carbamazepina
		(citossol)	Alquenóxidos, epóxidos de ácidos graxos	Leucotrieno A ₄

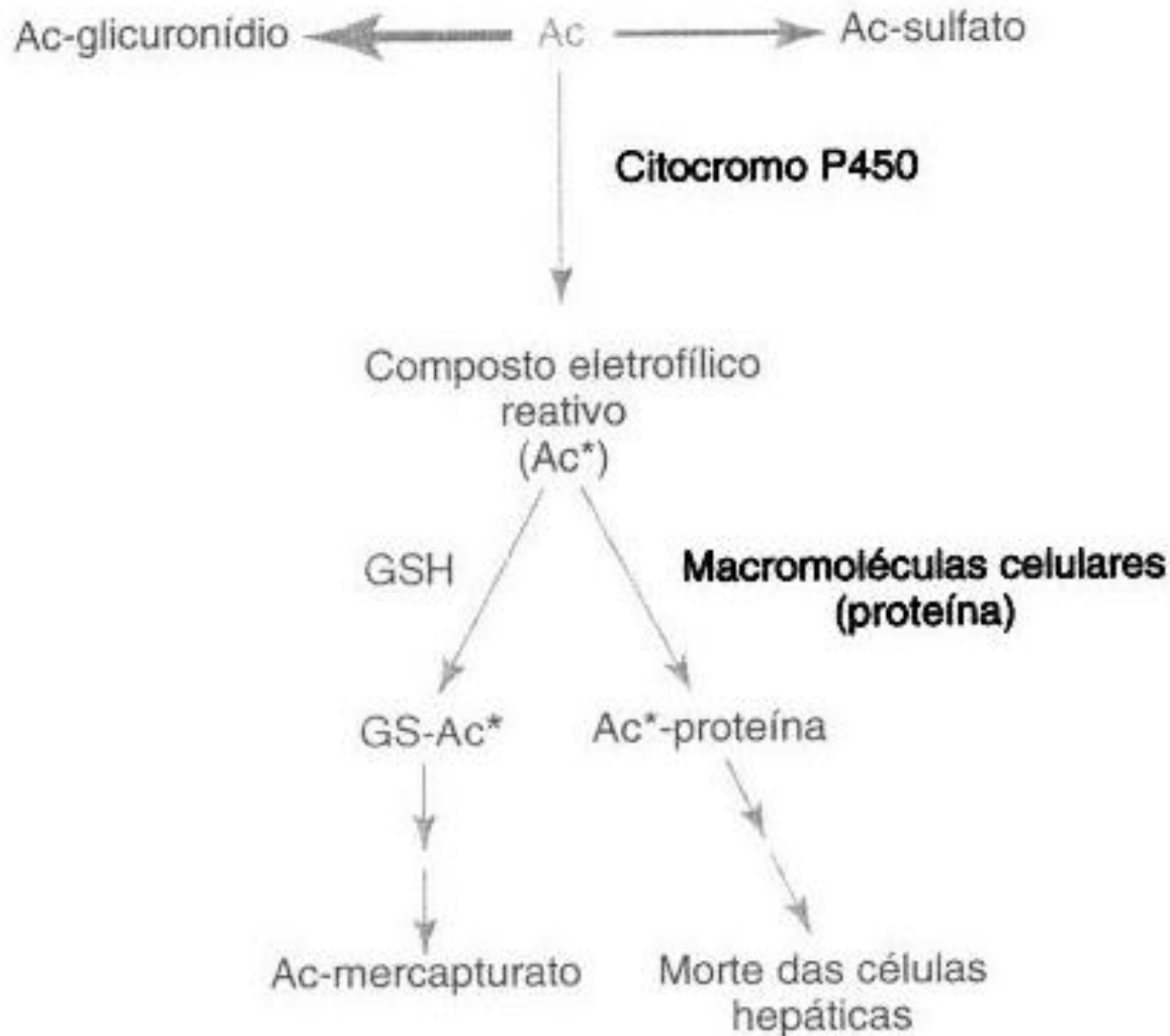
BIOTRANSFORMAÇÃO



Prodrug	Drug	Active Metabolite	Inactive Metabolite ^a
	Acetohexamide	(R) → Hydroxyhexamide	
Acetylsalicylic Acid ^a		(H) → Salicylic Acid	(C) → Salicyl (acid) glucuronide (C) → Salicyl (phenolic) glucuronide (C) → Salicyluric acid (O) → Gentisic acid
	Glutethimide	(O) → Hydroxyglutethimide	(C) → Hydroxyglutethimide glucuronide
6-Mercaptopurine		(C) → 6-Mercaptopurine ribonucleotide	
			(O) → 6-Thiouric acid
Phenacetin		(O) → Acetaminophen	(C) → Acetaminophen glucuronide (C) → Acetaminophen sulfate
	Phenytoin		(O) → p-Hydroxyphenytoin
Prednisone		(R) → Prednisolone	
	Succinylcholine	(H) → Succinylmonocholine	(H) → Succinylmonocholine
	Theophylline		(O) → 1-Methylxanthine (O) → 1,3-dimethyluric acid
	Tolbutamide	(O) → Hydroxytolbutamide	(O) → Carboxytolbutamide

^aClassification: microsomal, ———→; nonmicrosomal, - - - ->; (O), oxidation; (R), reduction; (H), hydrolysis; (C), conjugation.

BIOTRANSFORMAÇÃO

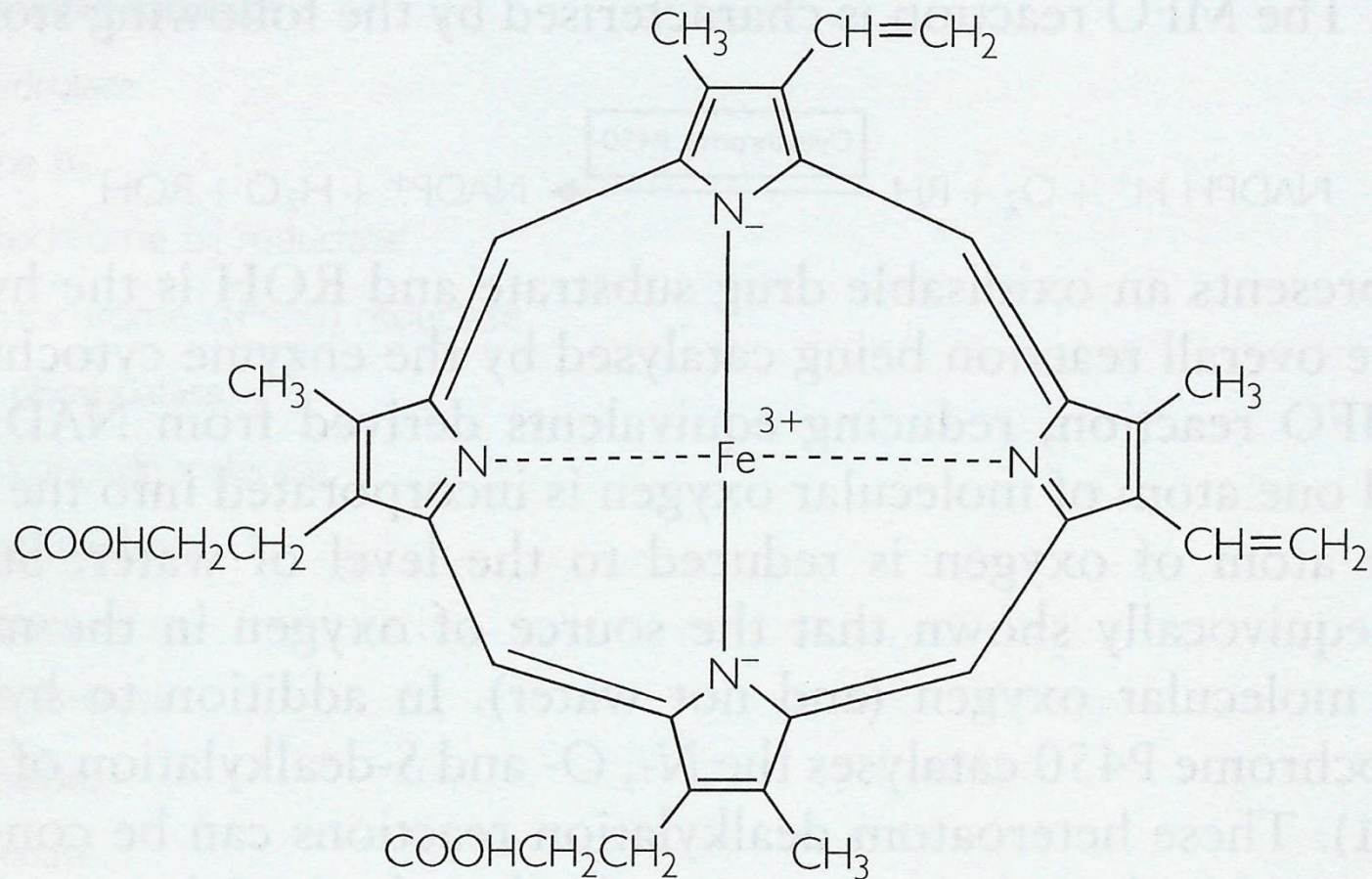


Citocromos P450 (CYP)

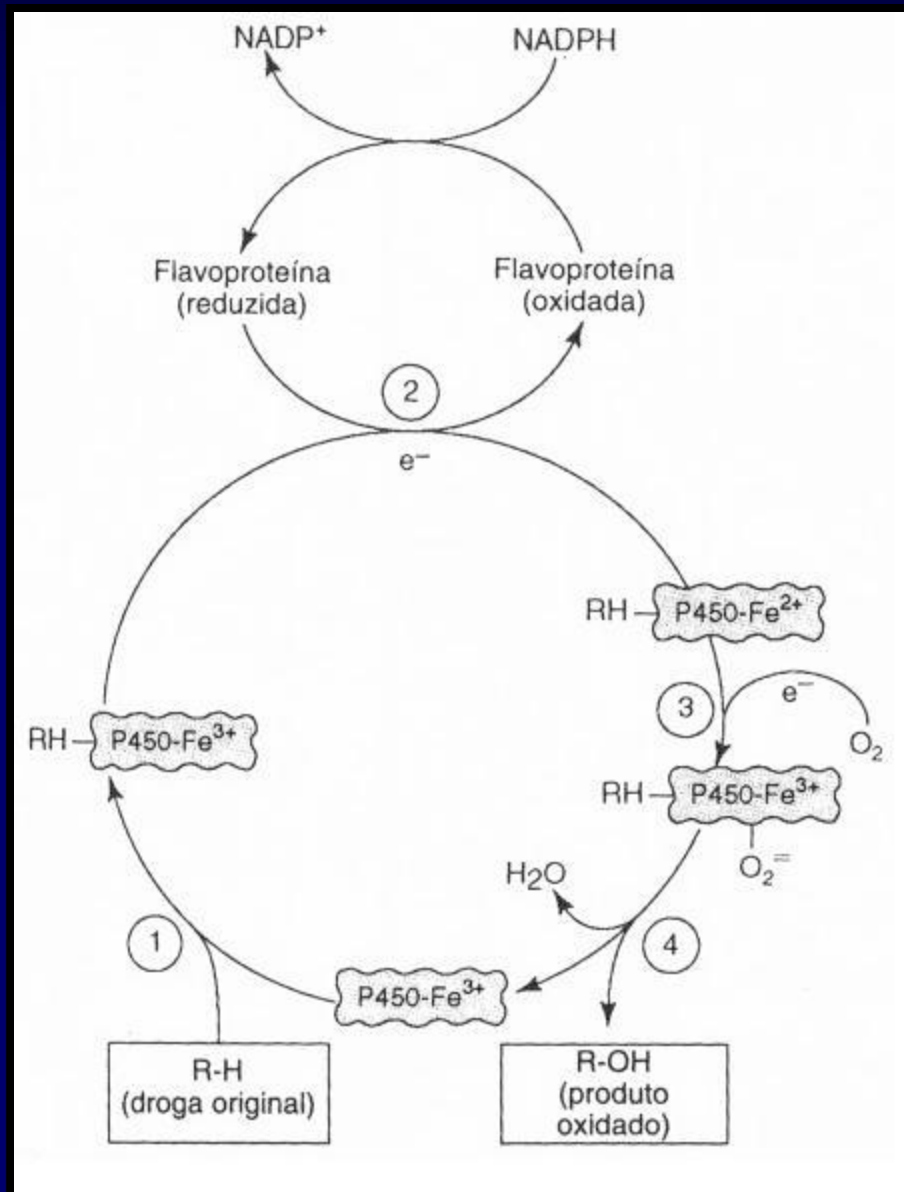
- Principais enzimas de biotransformação
- Presente em todas as formas de vida estudadas até agora
- Indutíveis por diversos compostos ambientais
- Nome devido ao espectro peculiar com absorção máxima em 450 nm
- Nomenclatura baseada na semelhança entre sequências de aas.

Superfamília (10%)	CYP
Família(40%)	CYP1
Subfamília (70%)	CYP1A
Membros individuais	CYP1A1

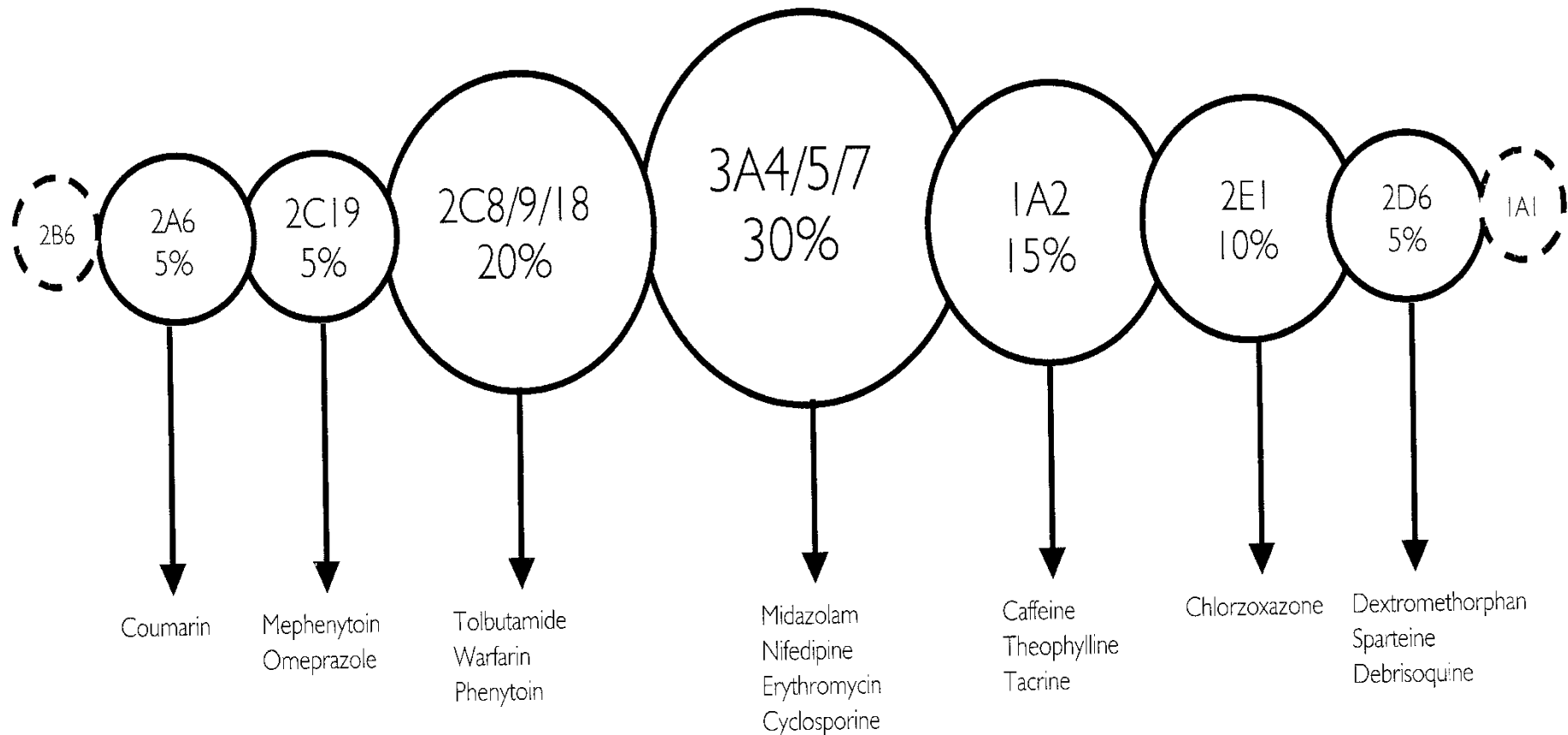
Citocromos P450 (CYP)



Citocromos P450 (CYP)



Citocromos P450 (CYP)



INDUTORES ENZIMÁTICOS

INDUTOR

FÁRMACOS AFETADOS

Benzopireno

Teofilina

Barbitúricos

Barbitúricos, cloranfenicol, cortisol, clorpromazina, cumarínicos, estradiol, testosterona, fenilbutazona, fenitoína

Fenilbutazona

Cortisol, digitoxina

Rifampicina

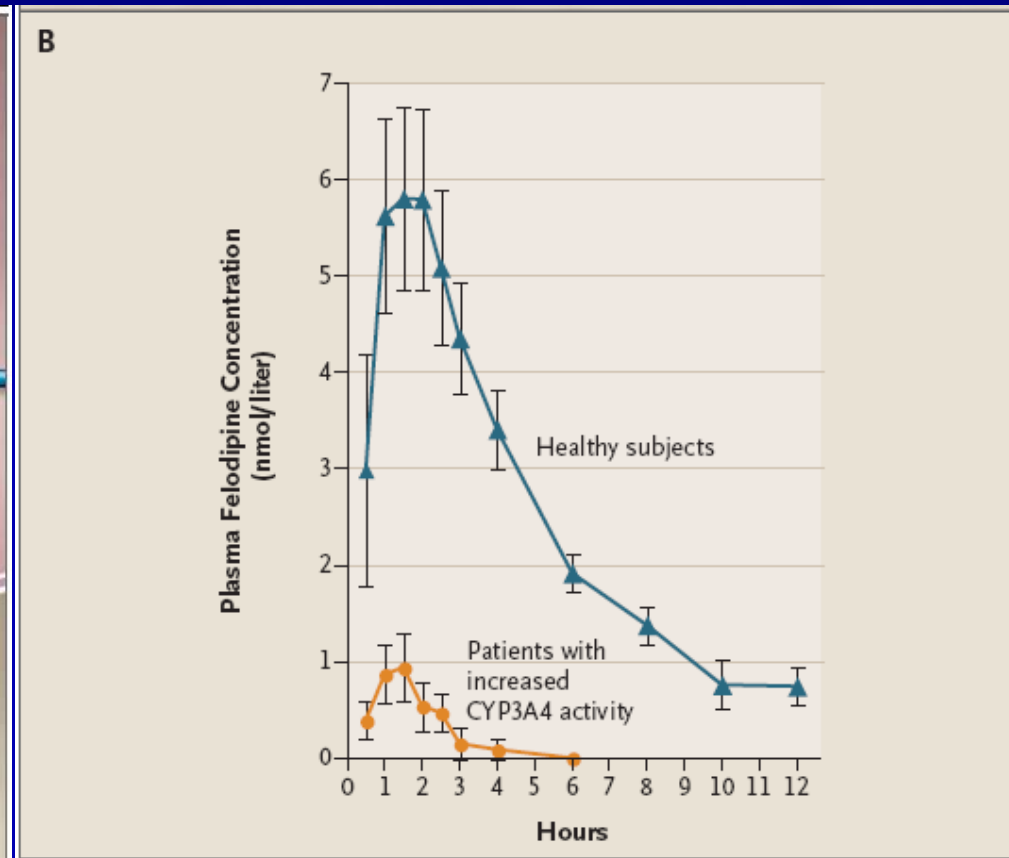
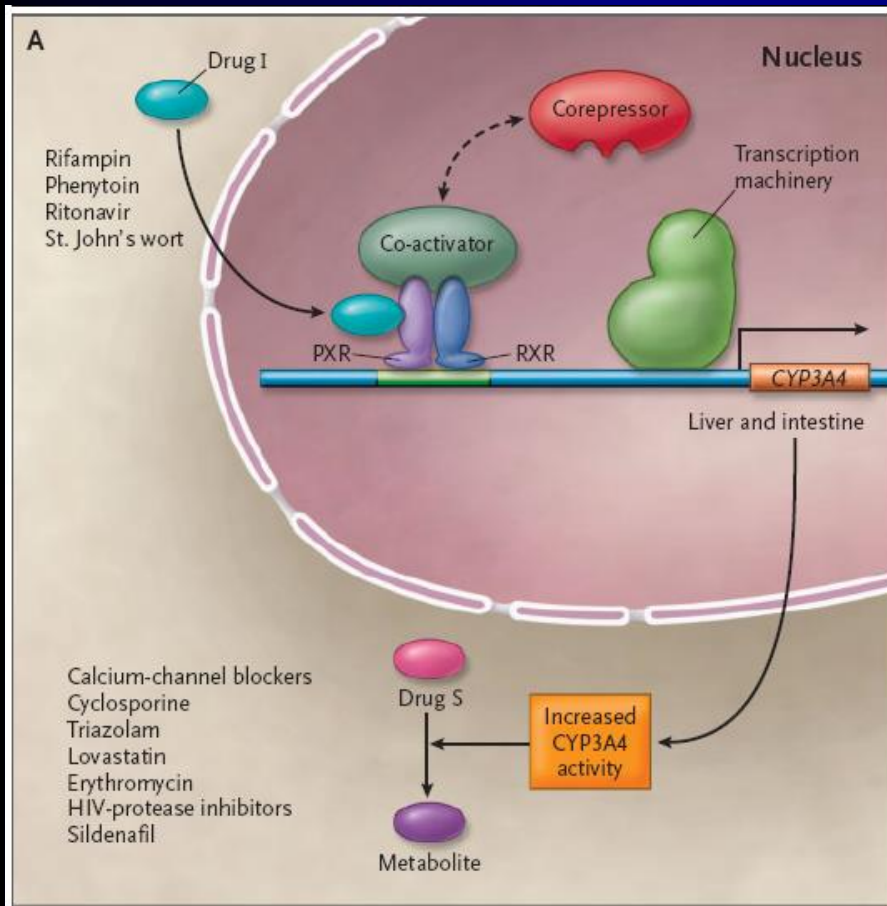
Cumarínicos, digitoxina, metoprolol, glicocorticóides, metadona, anticoncepcionais orais, propranolol

INDUTORES ENZIMÁTICOS

DRUG THERAPY

Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response

Grant R. Wilkinson, Ph.D., D.Sc.



INIBIDORES ENZIMÁTICOS

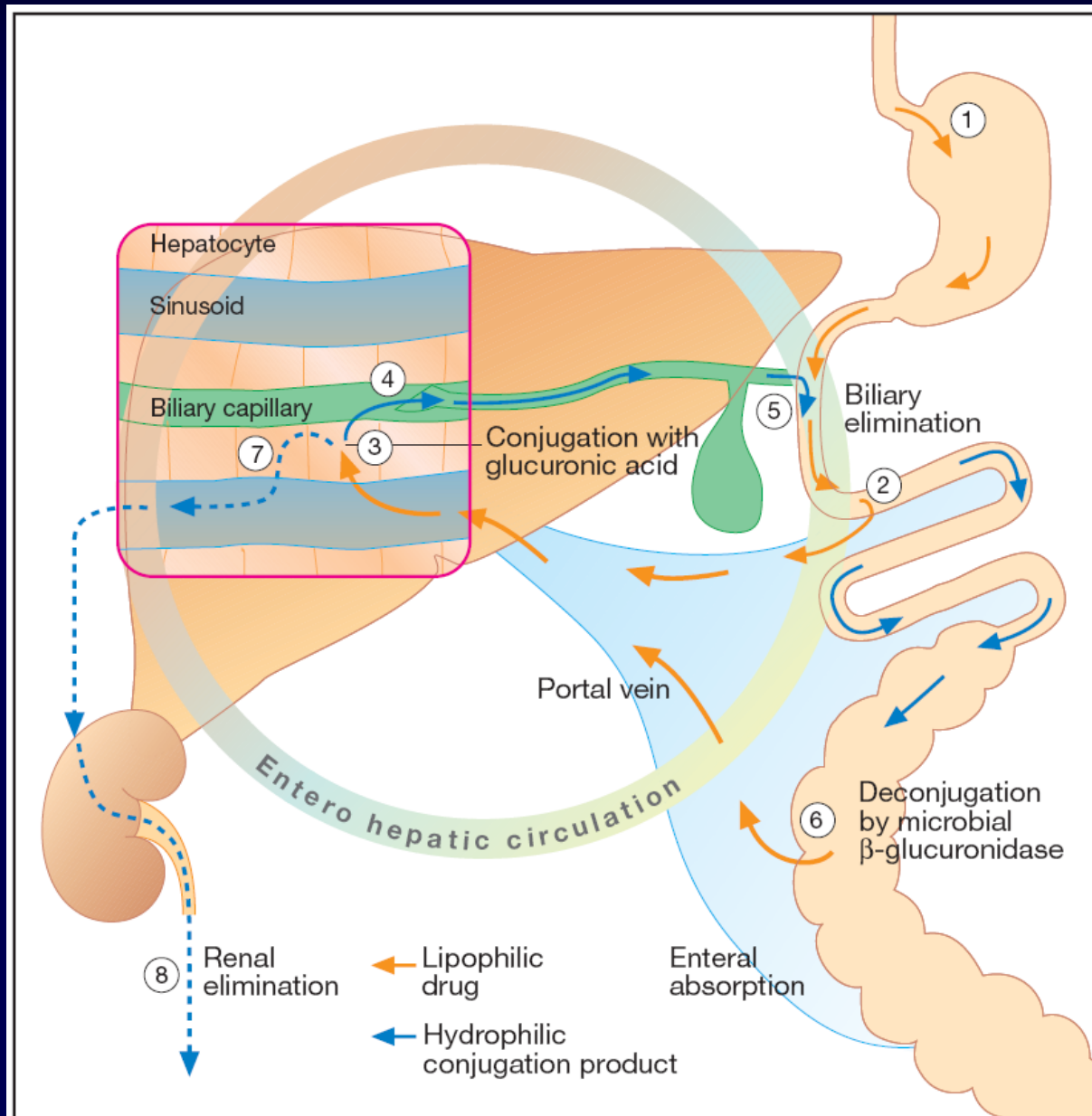
INIBIDOR	FÁRMACOS AFETADOS
Cloranfenicol	Antipirina, dicumarol, tolbutamida
Cimetidina	Clordiazepóxido, diazepam, warfarina
Cetoconazol	Ciclosporina, astemizol, terfenadina
Fenilbutazona	Fenitoína, tolbutamida
Grapefruit	Alprazolam, atorvastatina, ciclosporina, cisaprida
Dissulfiram	Antipirina, álcool, fenitoína, warfarina
Álcool	Clordiazepóxido, diazepam, metanol

Citocromos P450 (CYP)

Quadro 23.6 Enzimas do citocromo P-450 envolvidas no metabolismo de drogas

Isozima	Polimorfismo	Exemplos de Substratos	Inibidores	Indutores
CYP1A2	Não estabelecido	Cafeína Clozapina Tacrina Teofilina	Ciprofloxacina Fluvoxamina Mexiletina Zileuton	Barbitúricos Carbamazepina Fumo
CYP2C9	Muito raro	Ibuprofeno Fenitoína Telbutamida Varfarina	Amiodarona Cimetidina Fluconazol Zafirlukast	Barbitúricos Carbamazepina Rifamicina
CYP2C19	Enzima ausente em 20% dos asiáticos, em 4 a 8% dos negros e em 3% dos brancos	Diazepam Lansoprazol Mefenitoína Omeprazol	Fluconazol Fluoxetina Fluvoxamina Omeprazol	Barbitúricos Rifamicina
CYP2D6	Enzima ausente em 8% dos brancos e em 1% dos asiáticos	Codeína Desipramina Dextrometorfano Fluoxetina Metoprolol Tioridazina	Amiodarona Cimetidina Fluoxetina Paroxetina Quinidina Ritonavir	A CYP2D6 não é muito susceptível à indução enzimática
CYP2E1	Ainda não estabelecido	Acetaminofeno Álcool Isoniazida	Intoxicação alcoólica Dissulfiram Isoniazida	Abuso do álcool Isoniazida
CYP3A4	Ainda não estabelecido	Alprazolam Carbamazepina Cisaprida Ciclosporina Disopirâmida Ergotamina Felodipina Lovastatina Saquinavir Terfenadina Triazolam Alcalóides da Vinca	Claritromicina Ciclosporina Eritromicina Indinavir Itraconazol Cetoconazol Nefazodona Ritonavir Verapamil Zafirlukast	Barbitúricos Carbamazepina Glutetimida Griseofulvina Fenitoína Primidona Rifabutina Rifamicina Troglitazona (CYP3A4 é muito susceptível à indução enzimática)

Circulação Entero-Hepática



A. Enterohepatic cycle

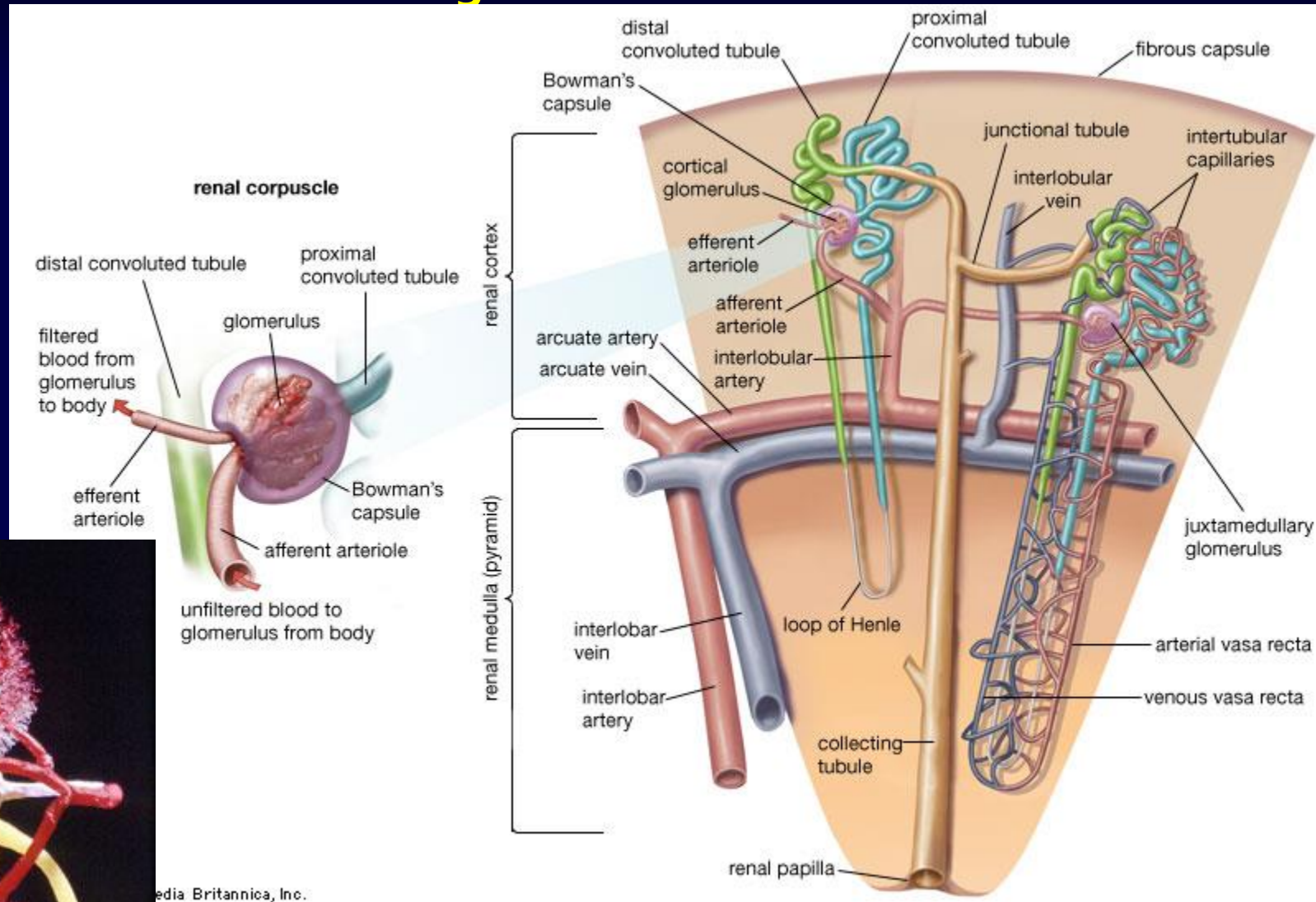
EXCREÇÃO

Eliminação de um fármaco sem modificação de sua estrutura molecular.

VIAS DE EXCREÇÃO

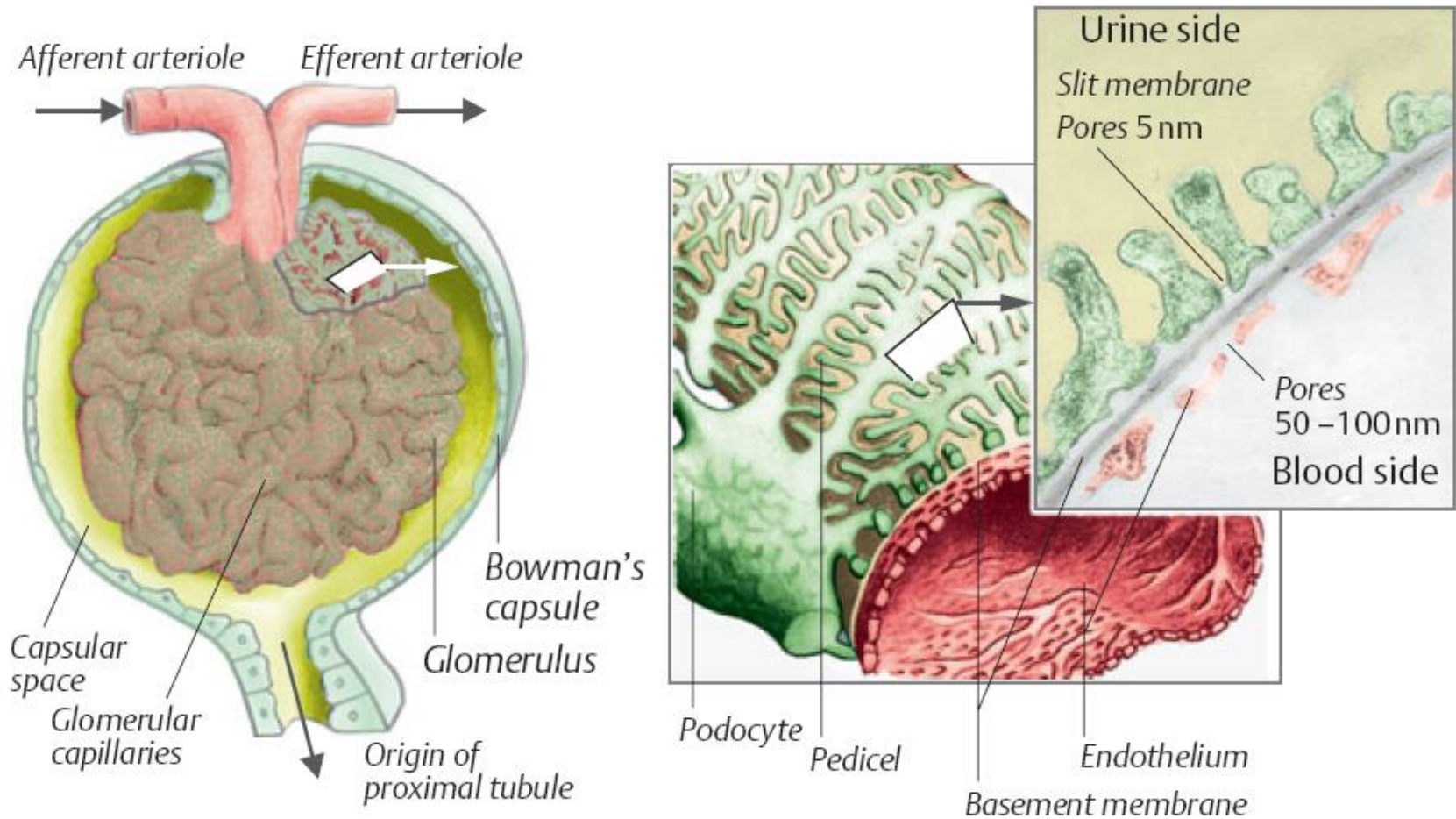
- Filtração glomerular, Secreção tubular (Urina);
- Biliar (Fezes);
- Glandular (suor, leite);
- Pulmonar (ar expirado).

EXCREÇÃO RENAL



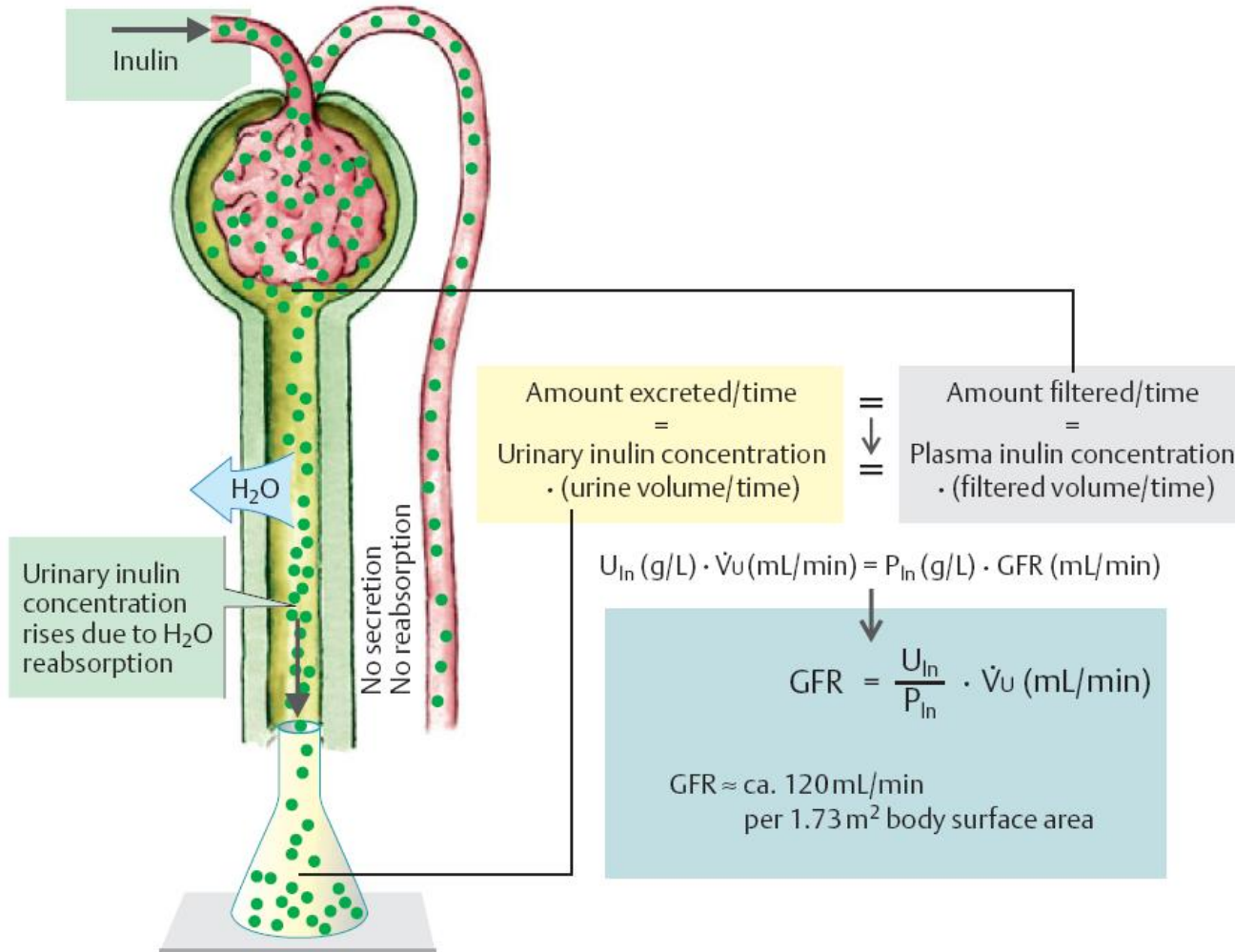
EXCREÇÃO RENAL

B. Glomerulus and Bowman's capsule



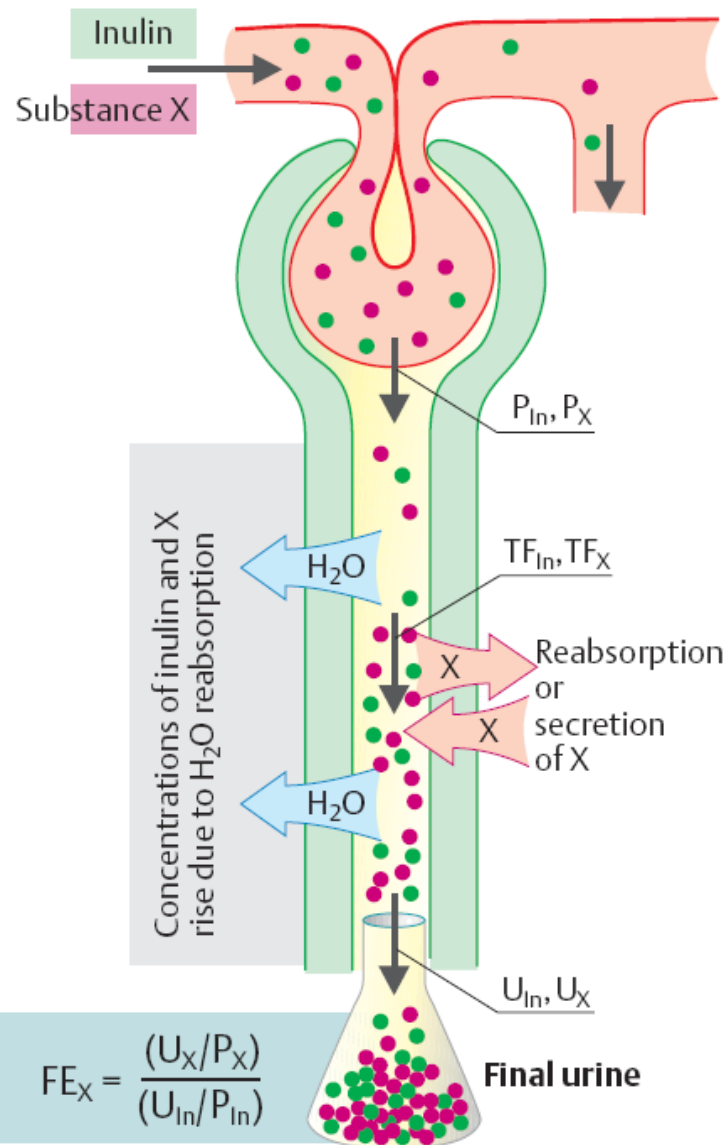
EXCREÇÃO RENAL

A. Inulin clearance = glomerular filtration rate (GFR)

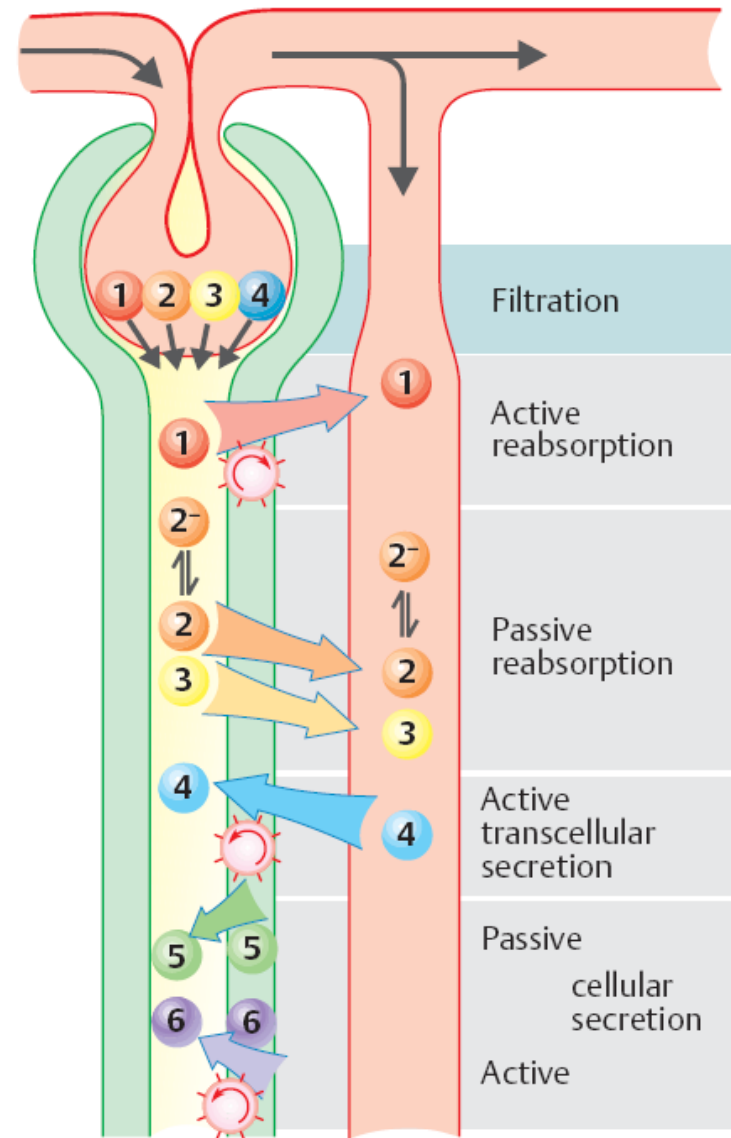


EXCREÇÃO RENAL

A. Fractional excretion (FE)

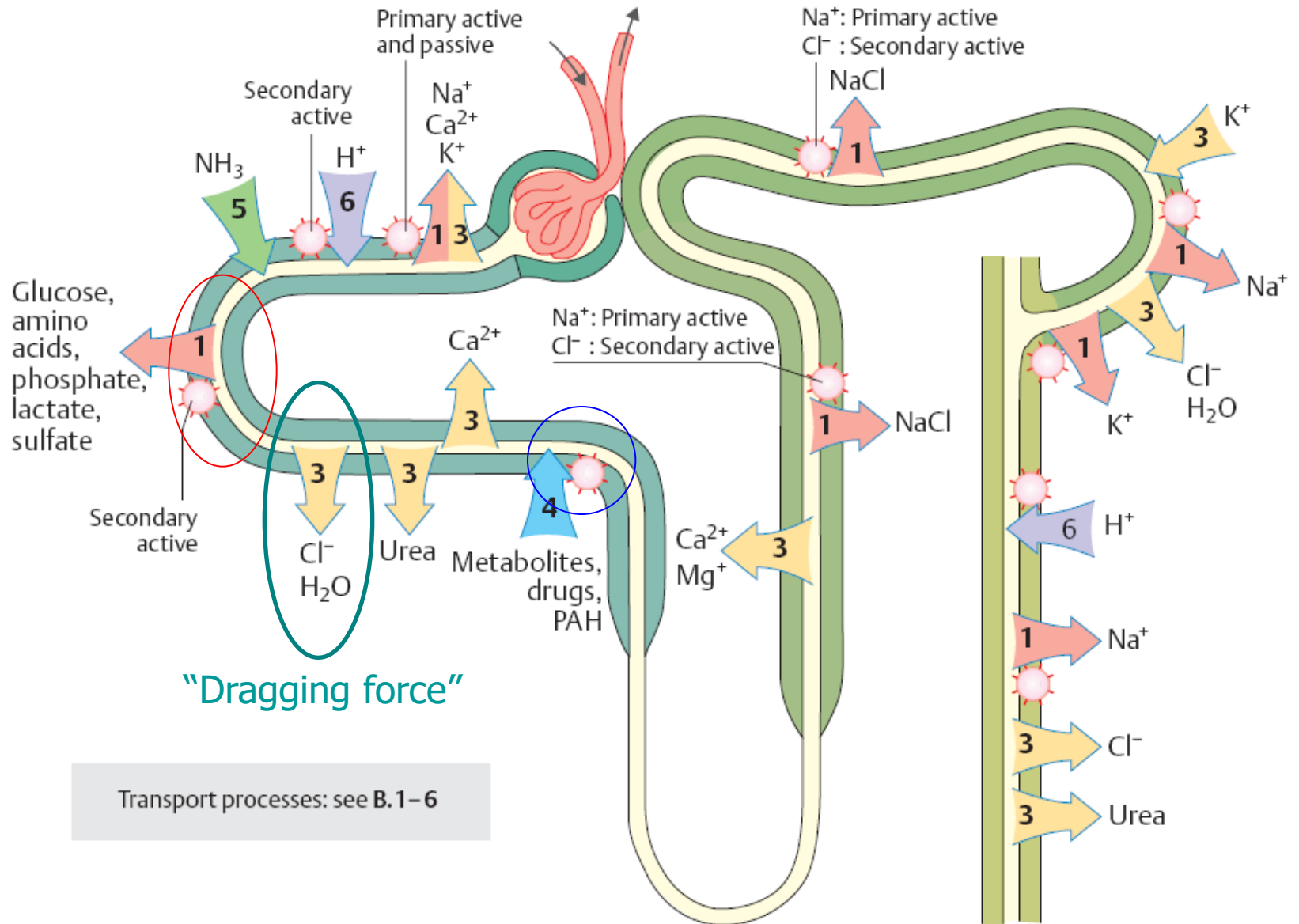


B. Tubular transport



EXCREÇÃO RENAL

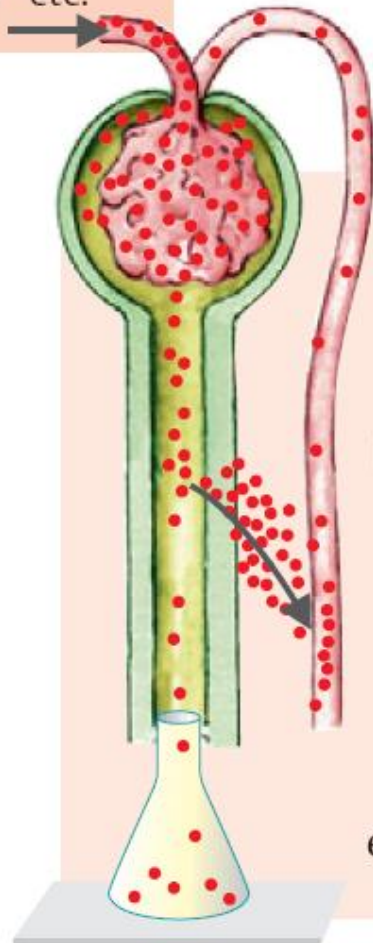
C. Overview of important transport processes along the nephron



EXCREÇÃO RENAL

B. Clearance levels (1) lower or (2) higher than inulin clearance

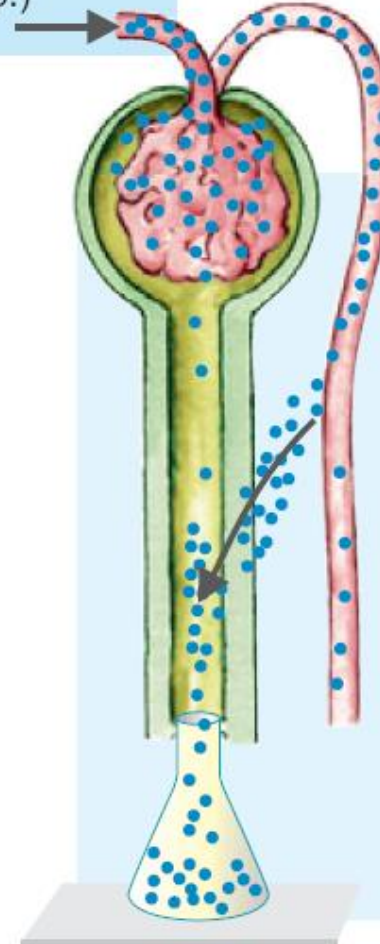
Glucose
Amino acids
 Na^+ , Cl^- etc.



1
Filtration
+
Reabsorption
↓
Low excretion rate

$$\frac{C_X}{C_{In}} = \frac{C_X}{GFR} = \text{Fractional excretion} = FE < 1.0$$

Organic anions or
cations (e.g. PAH and
atropine, resp.)

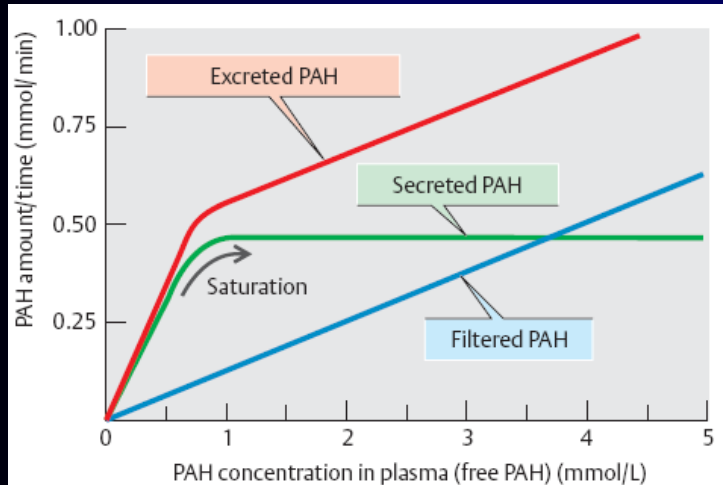


2
Filtration
+
Secretion
↓
High excretion rate

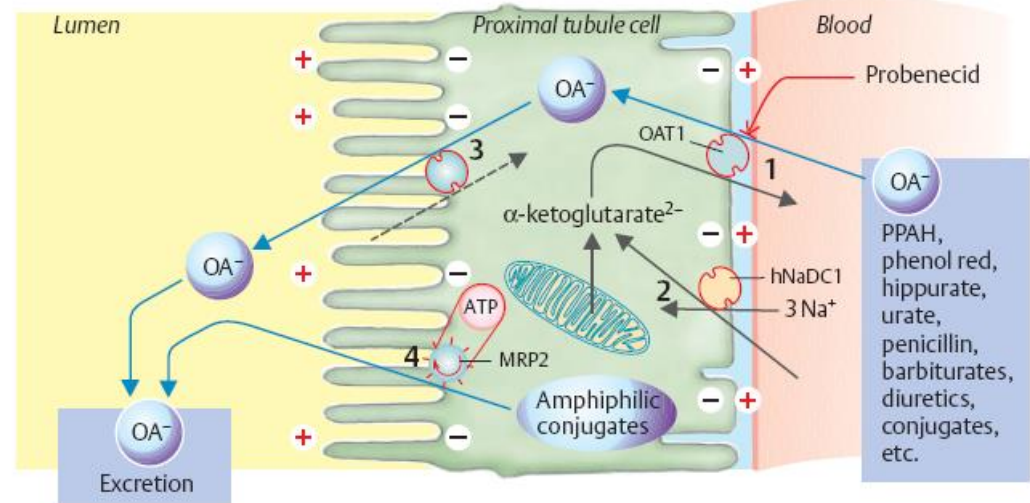
$$\frac{C_X}{C_{In}} = \frac{C_X}{GFR} = \text{Fractional excretion} = FE > 1.0$$

SECREÇÃO TUBULAR

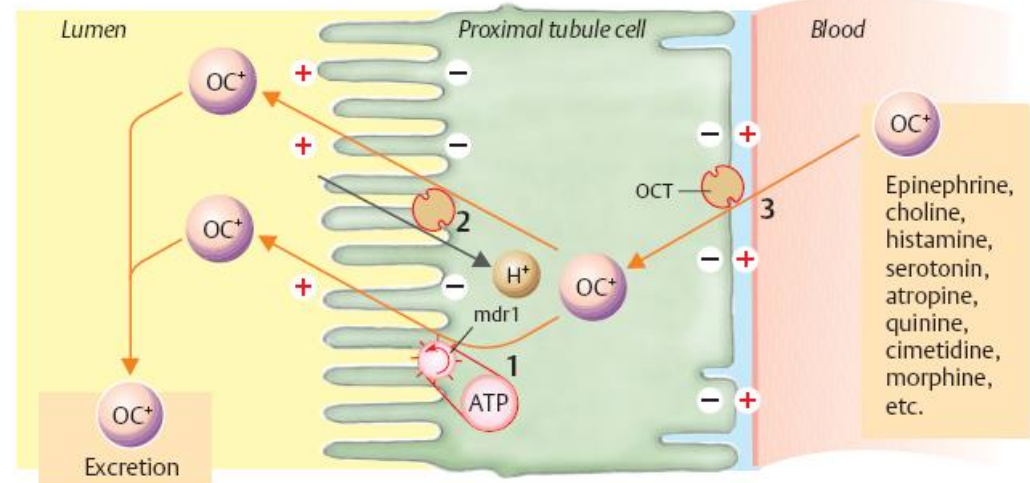
A. Secretion and excretion of p-aminohippurate (PAH)



B. Secretion of organic anions (OA^-)



C. Secretion of organic cations (OC^+)



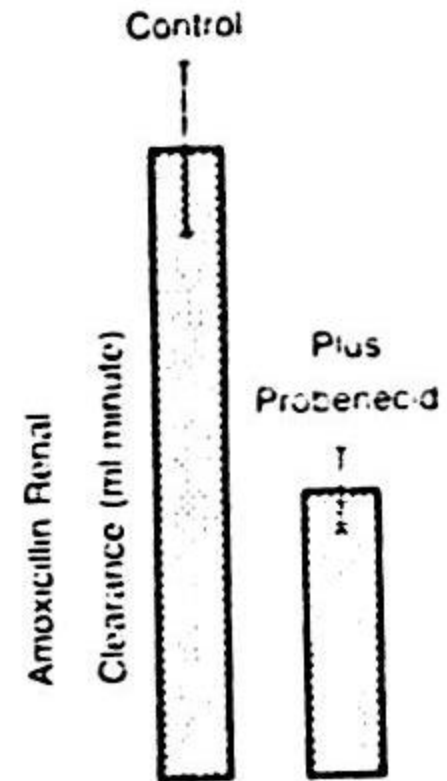
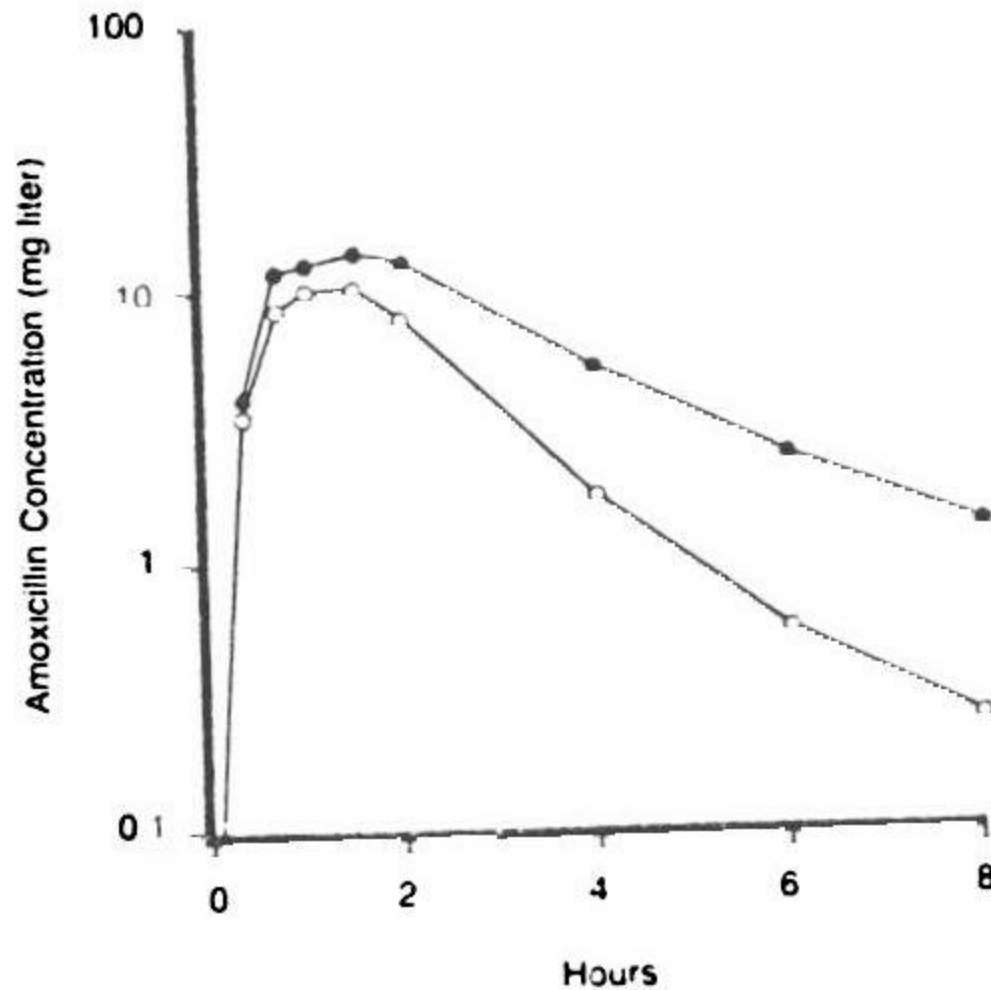
EXCREÇÃO RENAL

D. Reabsorption, secretion and fractional excretion

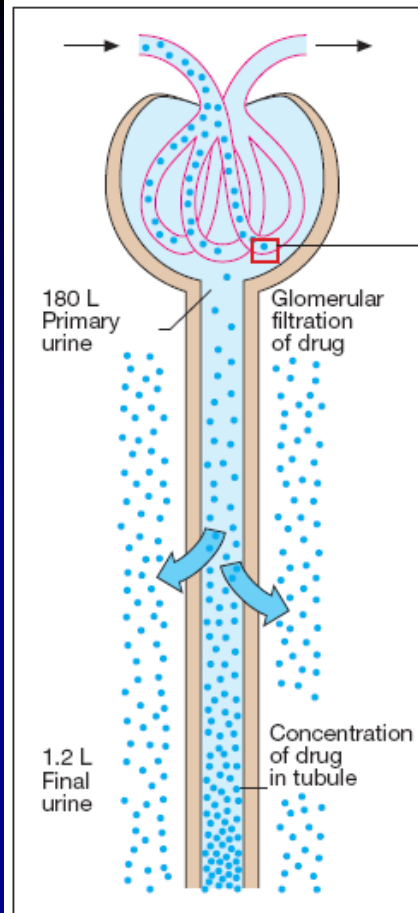
Substance	1	2	3	4	5	6
	Concentration in plasma water (P) [mmol/L]	Fractional reabsorption (FR) [%]			Fractional excretion (FE) [% of filtered amount]	P= Plasma concentration TF= Concentration in tubular urine Effects: ↑ raises FE ↓ lowers FE
		% in proximal tubule (TF/P)	% in loop of Henle (TF/P)	Total %		
H ₂ O	---	65%	10%	93%–99.5%	0.5%–7%	ADH: ↓
Na ⁺	153	65% (1.0)	25% (0.4)	95%–99.5%	0.5%–5%	Aldosterone: ↓ ADH: ↓ ANP: ↑
K ⁺	4,6	65% (1.0)	10%–20%	Secretion possible	2%–150%	Aldosterone: ↑
Ca ²⁺	Free: 1.6	60% (1.1)	30%	95%–99%	1%–5%	PTH: ↓ Acidosis: ↑
Mg ²⁺	Free: 0.6	15% (2.5)	ca. 70%	80%–95%	5%–20%	P rise: ↑
Cl ⁻	112	55% (1.3)	ca. 20%	95%–99.5%	0.5%–5%	---
HCO ₃ ⁻	24	93% (0.2)		98%–99%	1%–2%	Alkalosis: ↑
Phosphate	2.2	65% (1.0)	15%	80%–97%	3%–20%	P rise: ↑↑ PTH: ↑↑ Ca ²⁺ falls: ↑↑ Acidosis: ↑↑
D-Glucose	5	96% (0.1)	4%	≈ 100%	≈ 0%	Sharp P rise: ↑
Urea	5	50% (1.4)	Secretion	ca. 60%	ca. 40%	Diuresis: ↑
Creatinine	0.1	0% (2.9)	0%	0%	100%	---
PAH (I.V.)	C _{test}	Secretion	Secretion	Secretion	≈ 500%	Sharp P rise: ↓

P= Plasma concentration
TF= Concentration in tubular urine

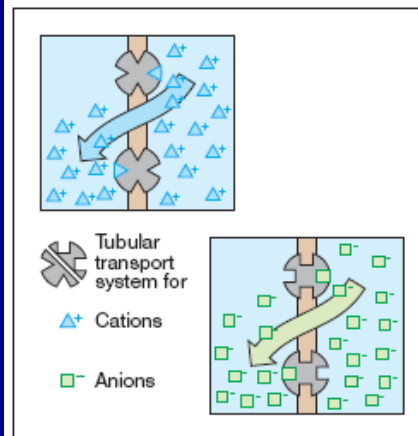
SECREÇÃO TUBULAR



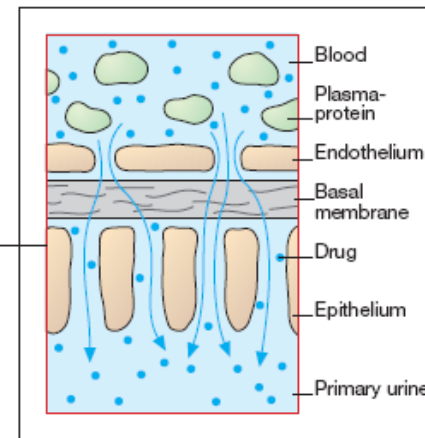
EXCREÇÃO RENAL



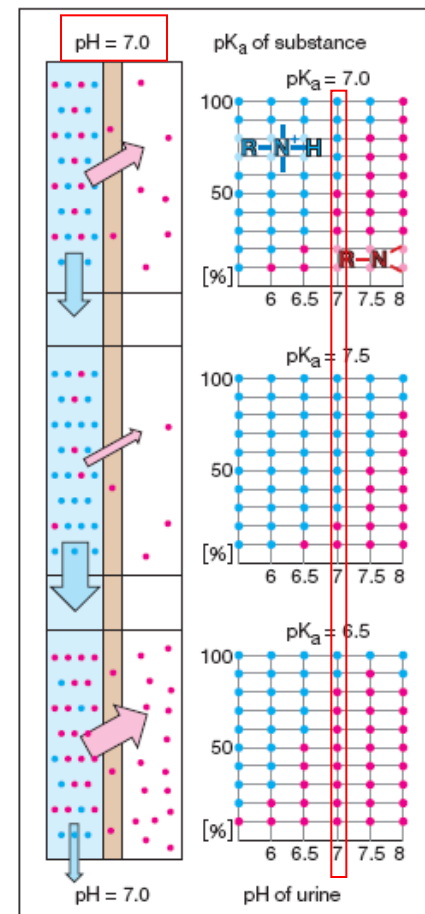
A. Filtration and concentration



C. Active secretion

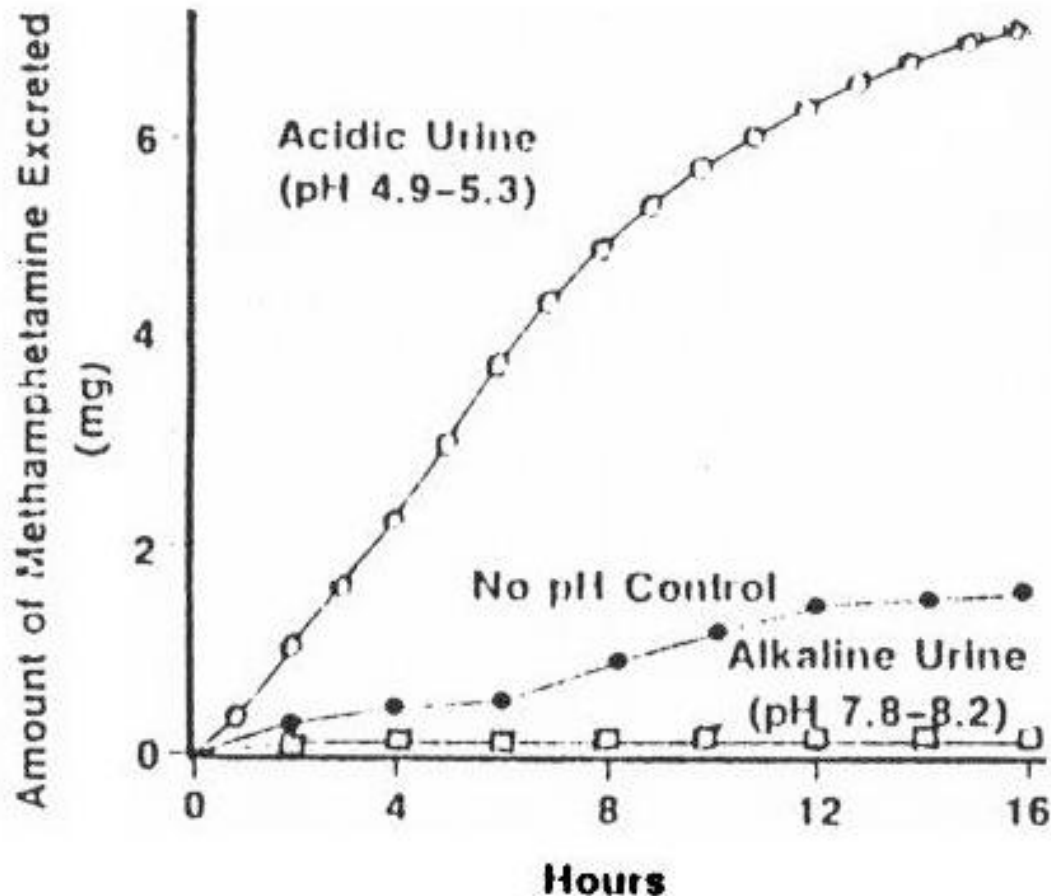


B. Glomerular filtration

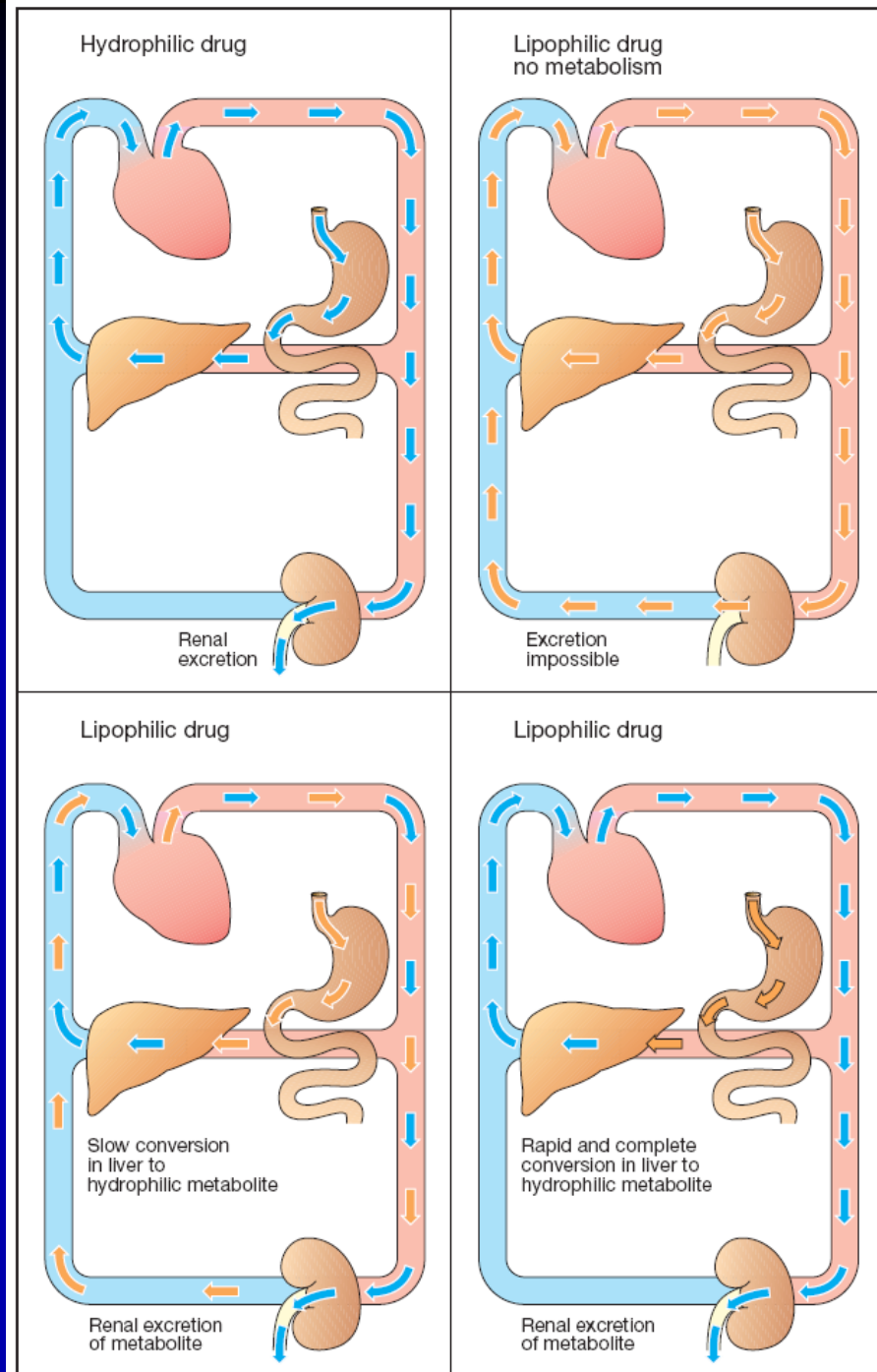


D. Tubular reabsorption

INFLUÊNCIA DO pH URINÁRIO NA EXCREÇÃO



EXCREÇÃO



A. Elimination of hydrophilic and hydrophobic drugs

ELIMINAÇÃO

O perfil de eliminação de um fármaco em humanos pode ser avaliado pela *Depuração (CL)*.

$$CL = (Dose \times F) / ASC$$

A depuração mede o volume de sangue que fica livre do fármaco por unidade de tempo.

ELIMINAÇÃO

Para a maioria dos fármacos o clearance é constante na faixa das concentrações encontradas nas situações clínicas:

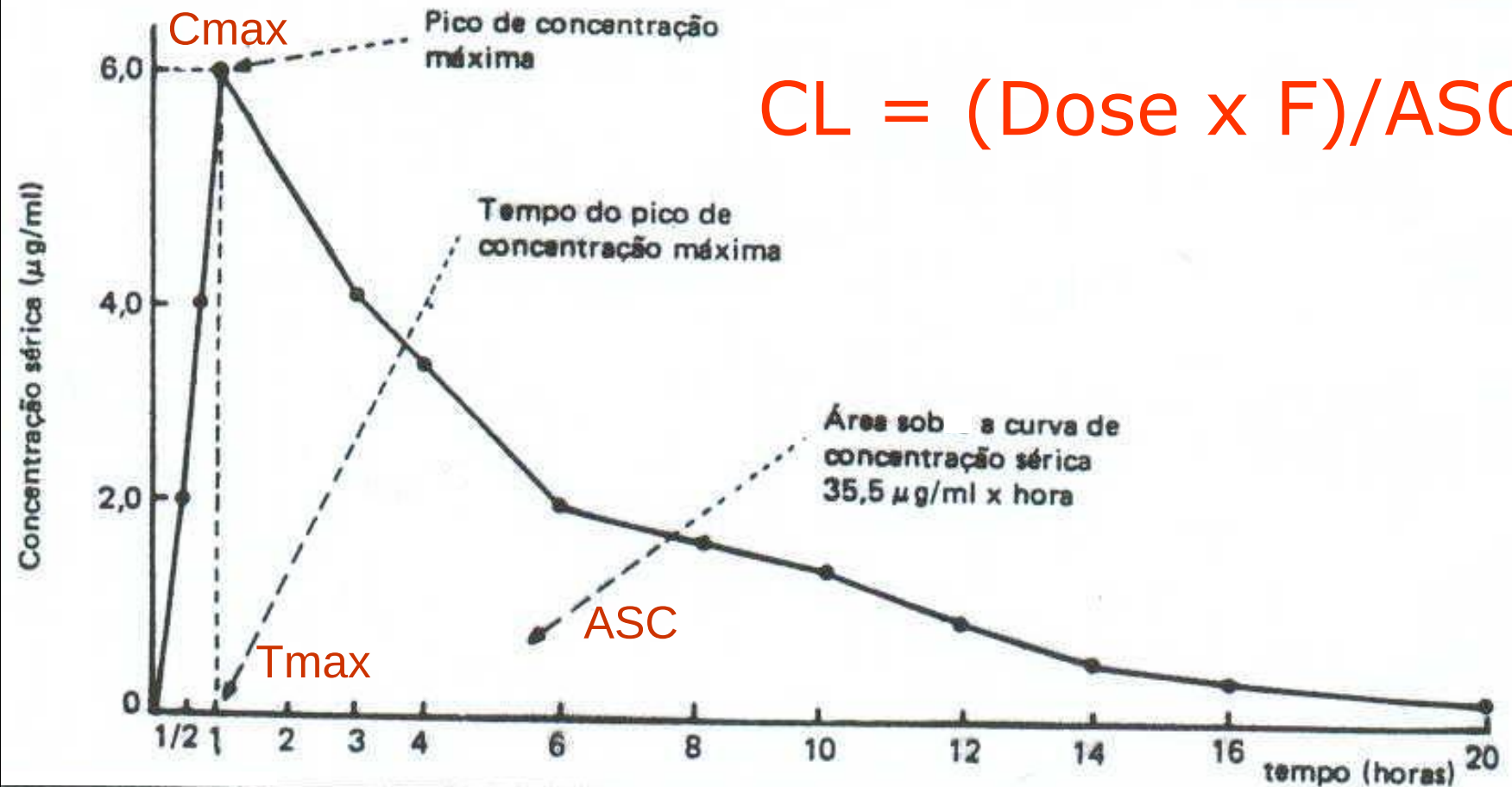
- A eliminação não é passível de saturação
- A taxa de eliminação de um fármaco é diretamente proporcional à sua concentração.

Taxa de Eliminação = $CL \times C_p$ (eliminação de 1ª ORDEM)

**O CL pode ser estimado ao calcular a ASC do perfil
Tempo x Concentração**

Apenas para 1ª ORDEM

ELIMINAÇÃO



ELIMINAÇÃO

A *Depuração (CL)* pode ser escrita da seguinte forma:

$$CL = (\text{Taxa de eliminação})/C_p$$

A depuração mede o volume de sangue que fica livre do fármaco por unidade de tempo.

NOTA: Podem ser usados parâmetros diferentes para concentração do fármaco como C_p , C_s ou C_{NL}

Clearance tecidual

A depuração intrínseca de um órgão ou tecido corresponde à capacidade de remover o fármaco do sangue durante a sua perfusão.

A depuração tecidual é o:

produto da depuração intrínseca de um órgão ou tecido pelo fluxo sanguíneo local.

A depuração total de um fármaco corresponde ao somatório das depurações teciduais.

Clearence tecidual

Fármacos facilmente depurados pelo órgão de eliminação, de modo que em qualquer concentração realista em termos clínicos que passa pelo órgão é eliminada pela sua primeira passagem por ele.

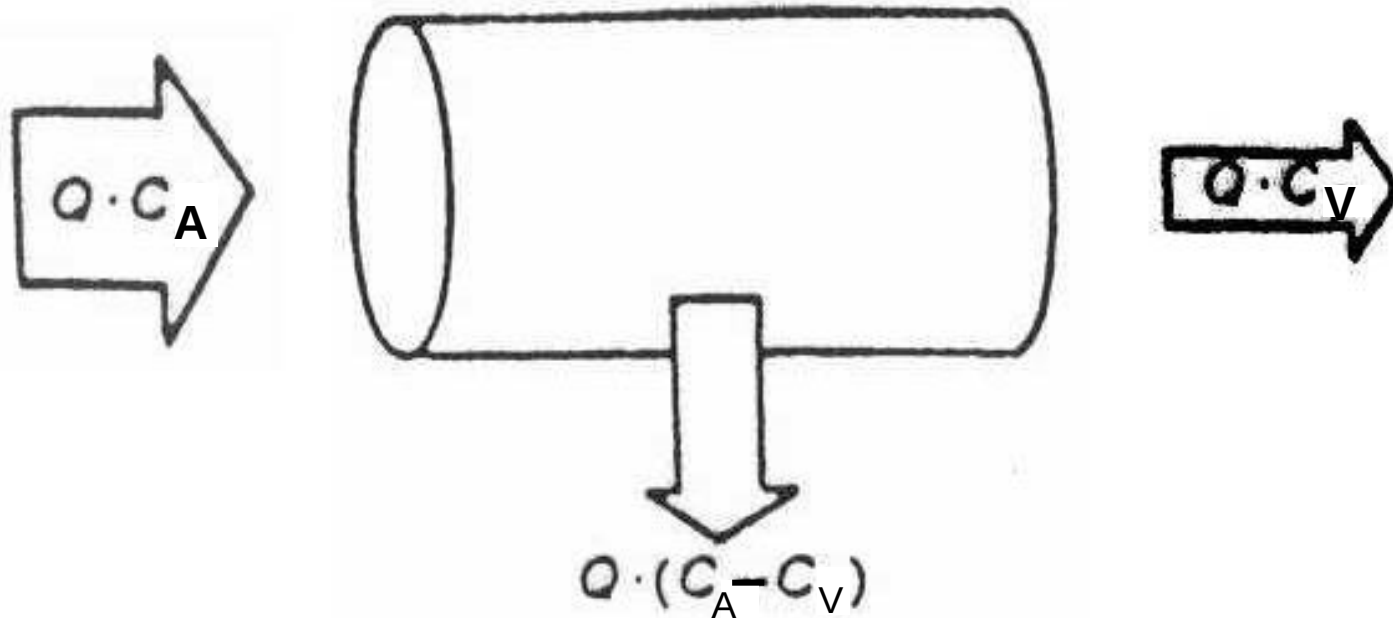
A eliminação destes fármacos irá depender principalmente da taxa de liberação do fármaco pelo órgão de eliminação.

DEPENDEM:

- FLUXO SANGUÍNEO
- AFINIDADE POR PTNS PLASMÁTICAS

Taxa de eliminação = $QC_i - QC_0$ (Q=fluxo sanguíneo do órgão)

Clearance tecidual

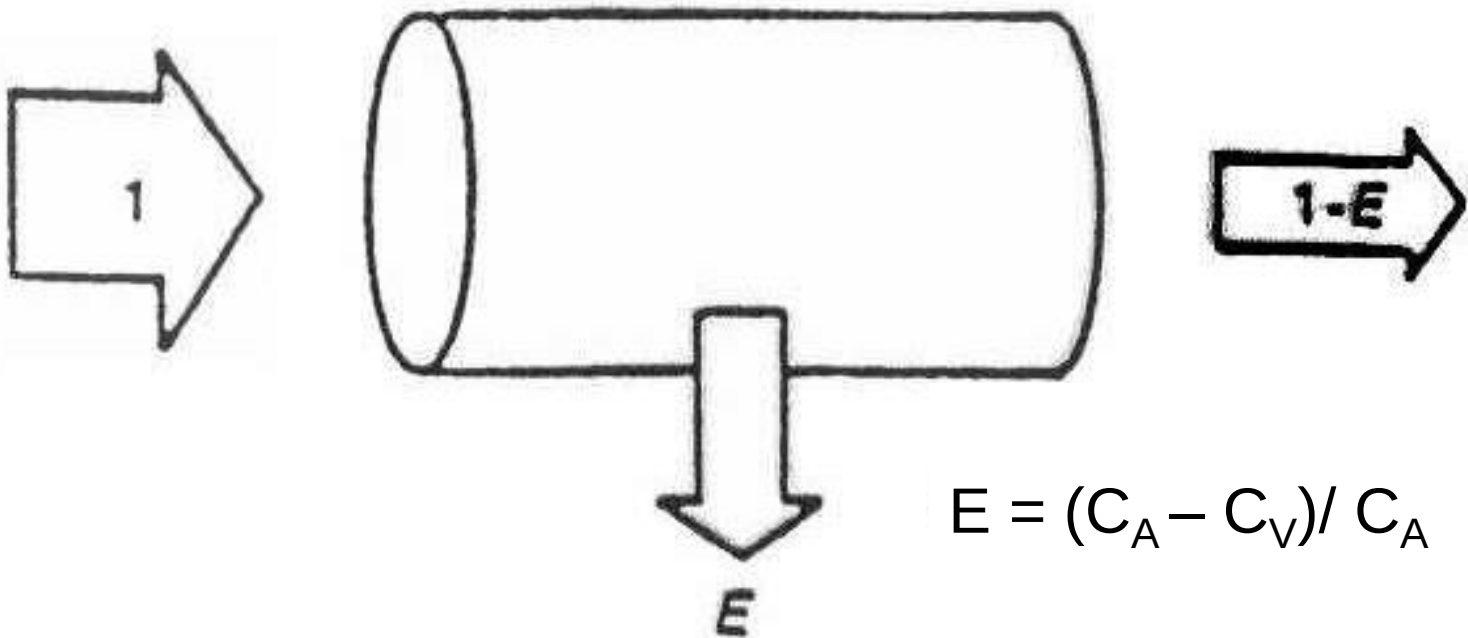


Q = Fluxo sanguíneo

C_A = Concentração arterial

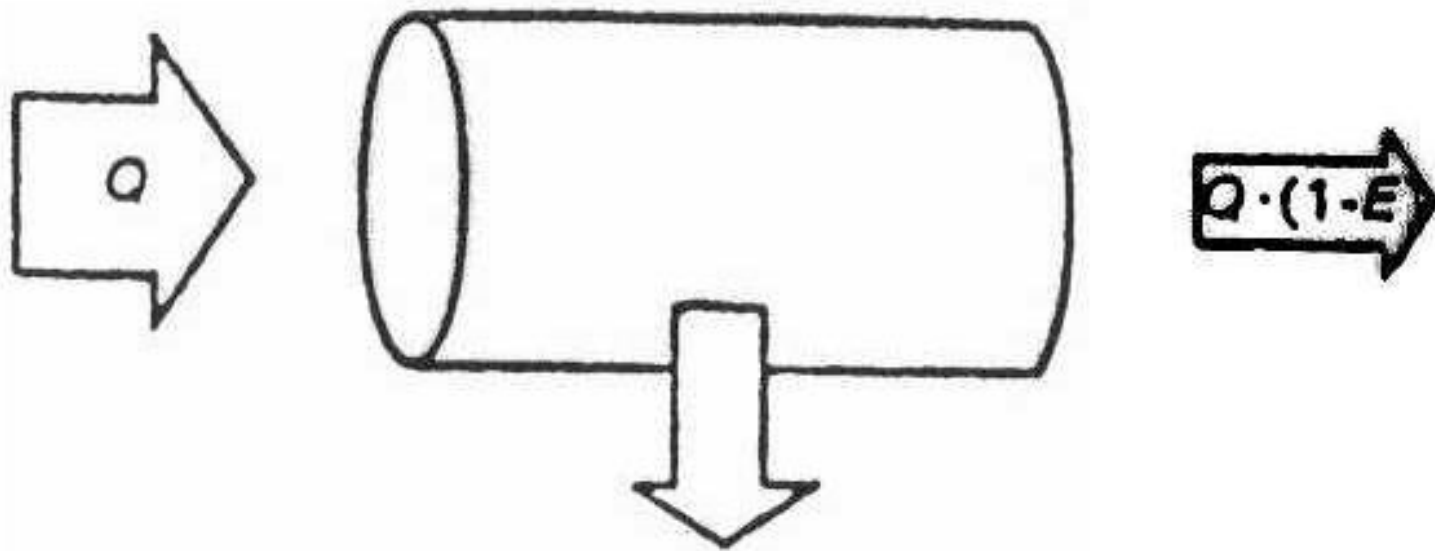
C_V = Concentração venosa

Clearance tecidual



E = Razão de extração = Depuração intrínseca

Clearance tecidual



$Q \cdot E$
Clearance = Depuração Tecidual

Clearance TOTAL

Principais

$$CL_{\text{fígado}} = (\text{Taxa de eliminação})_{\text{fígado}} / C_p$$

$$CL_{\text{rim}} = (\text{Taxa de eliminação})_{\text{rim}} / C_p$$

$$CL_{\text{pulmão}} = (\text{Taxa de eliminação})_{\text{pulmão}} / C_p$$

$$CL_{\text{outros}} = (\text{Taxa de eliminação})_{\text{outros}} / C_p$$

CL total é o somatório de todos os CLs

Clearance tecidual

Hepatic Clearance

$$CL_H = Q \cdot \frac{f_{up} \cdot CL_{int}}{f_{up} \cdot CL_{int} + Q}$$

Protein binding
Intrinsic clearance

$$CL_{int} = \frac{V_{max}}{K + C}$$

Representa o
metabolismo
enzimático
Michaeliano

$$v_0 = \frac{V_{max} [S]}{K_M + [S]}$$

Low intrinsic clearance

$$Q \gg f_{up} \cdot CL_{int}$$

$$CL_h = f_{up} \cdot CL_{int}$$

High intrinsic clearance

$$Q \ll f_{up} \cdot CL_{int}$$

$$CL_h = Q$$

$f_{u,p}$ = fraction unbound in plasma

ELIMINAÇÃO

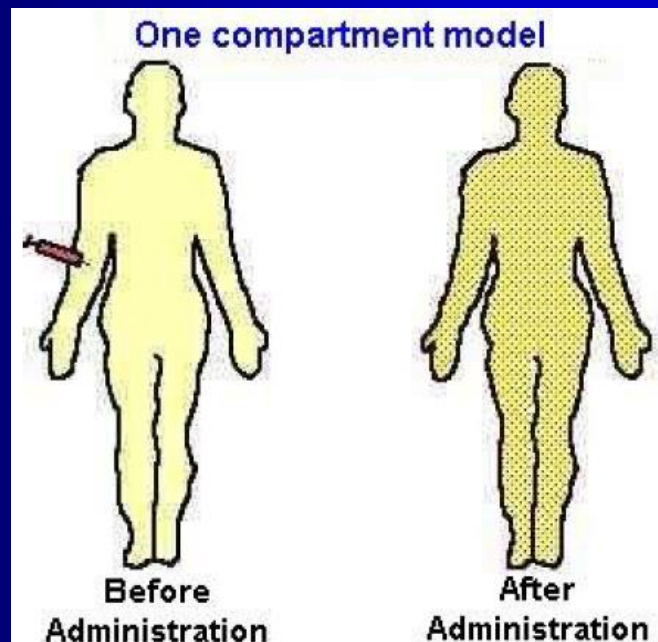
O perfil de eliminação de um fármaco em humanos também pode ser avaliado pelo *Tempo de meia-vida ($T_{1/2}$)*.

O $T_{1/2}$ é o tempo necessário para a concentração plasmática de um fármaco cair à metade.

ELIMINAÇÃO

Tempo de meia-vida ($T_{1/2}$).

No caso mais simples o corpo pode ser considerado como um compartimento único de tamanho igual ao Vd.



ELIMINAÇÃO

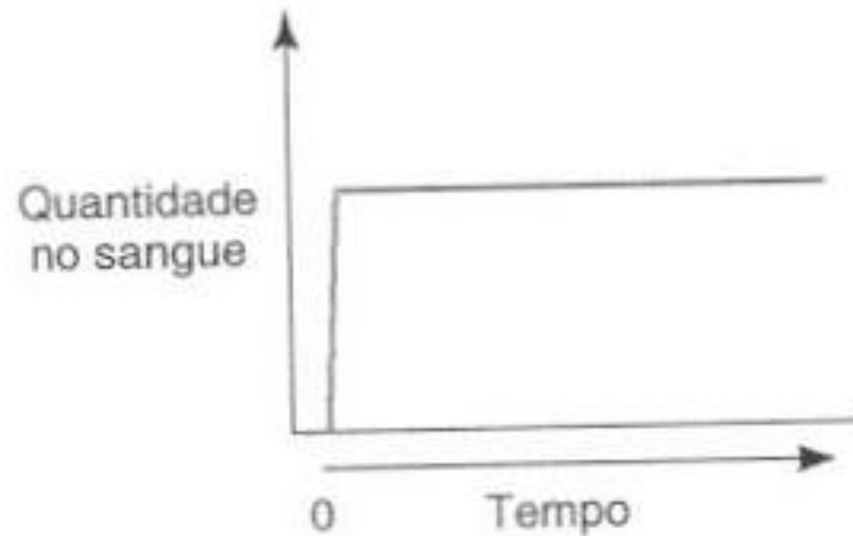
Tempo de meia-vida ($T_{1/2}$).

Enquanto os órgãos de eliminação só podem depurar o fármaco DO PLASMA (contato direto com os órgãos), este está em equilíbrio com o volume de distribuição total

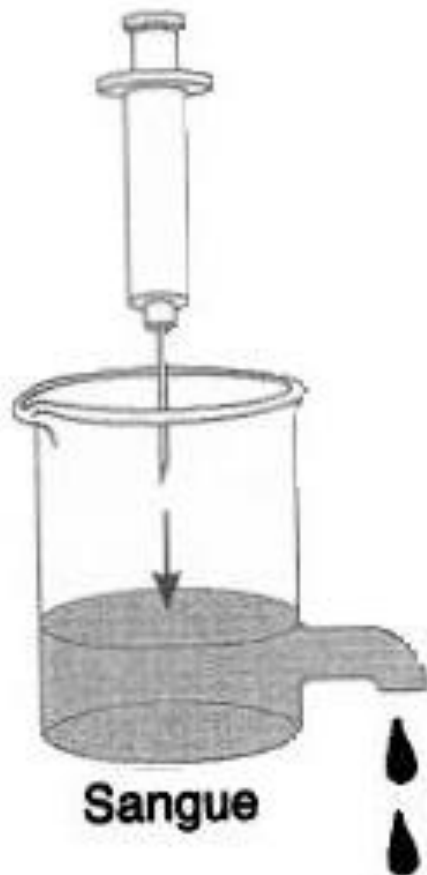
$$T_{1/2} = Vd \times 0,693/CL$$

Portanto, a escala temporal depende do Vd e do CL

ELIMINAÇÃO vs DISTRIBUIÇÃO

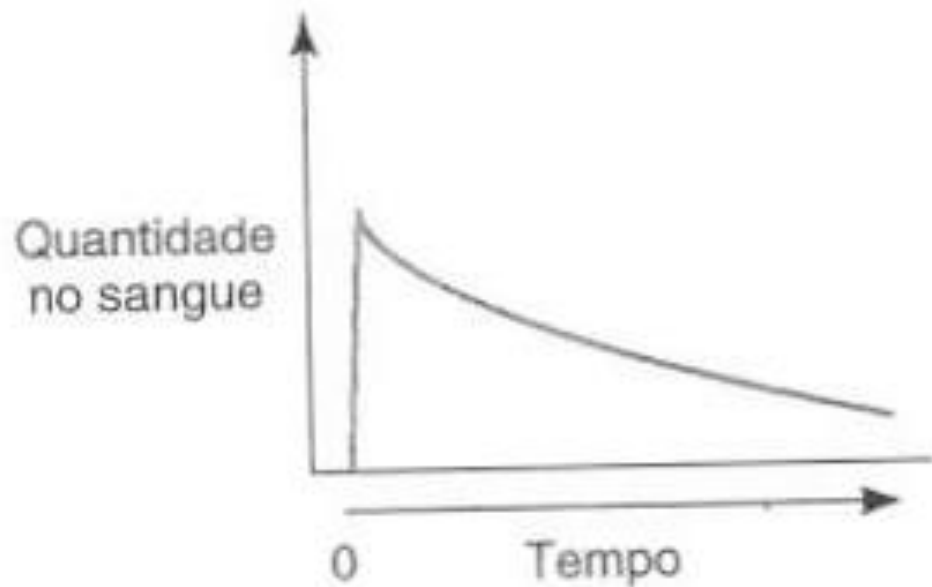


ELIMINAÇÃO vs DISTRIBUIÇÃO



Eliminação de 1ª Ordem:

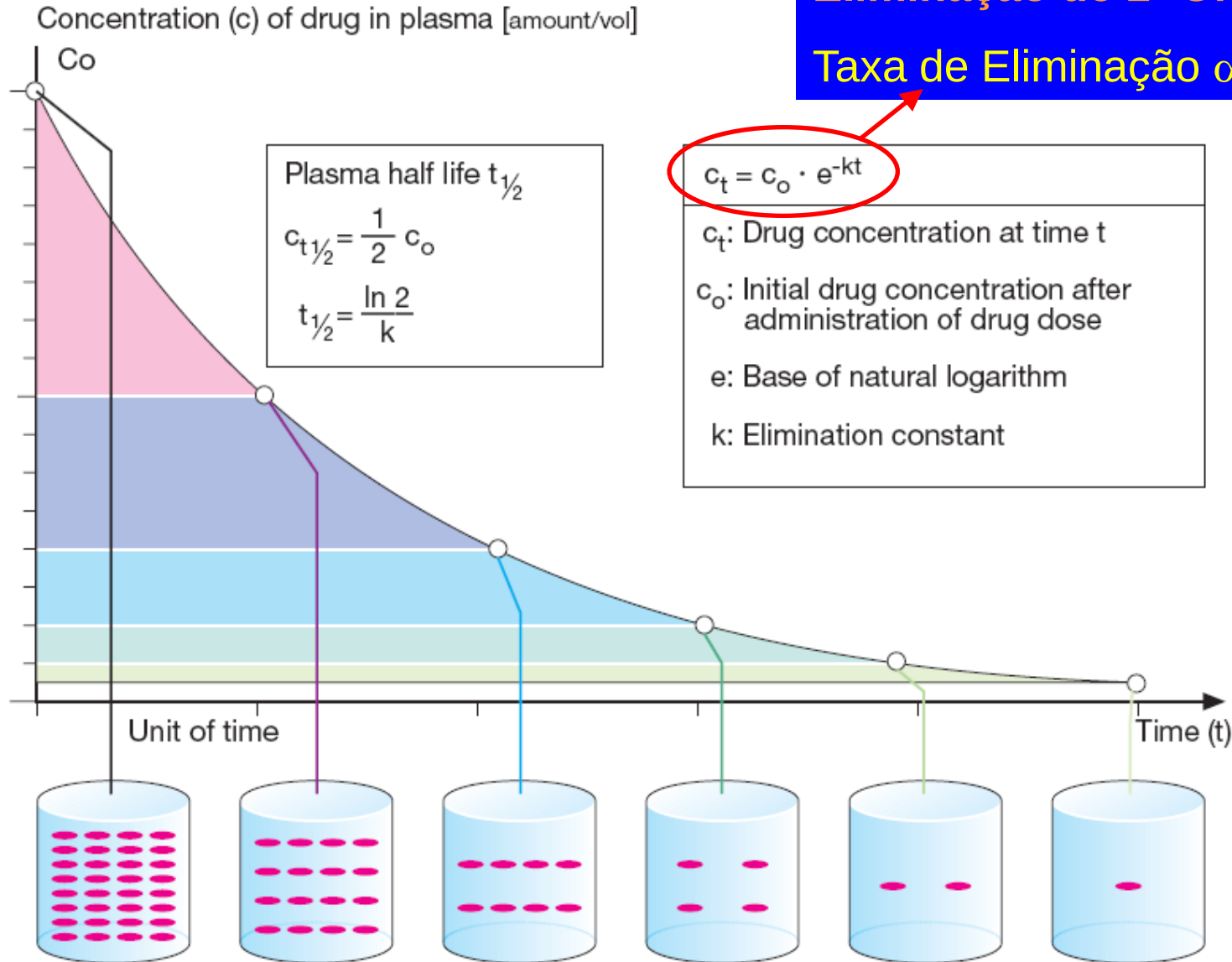
Taxa de Eliminação $\propto$ [Fármaco]



ELIMINAÇÃO

Eliminação de 1ª Ordem:

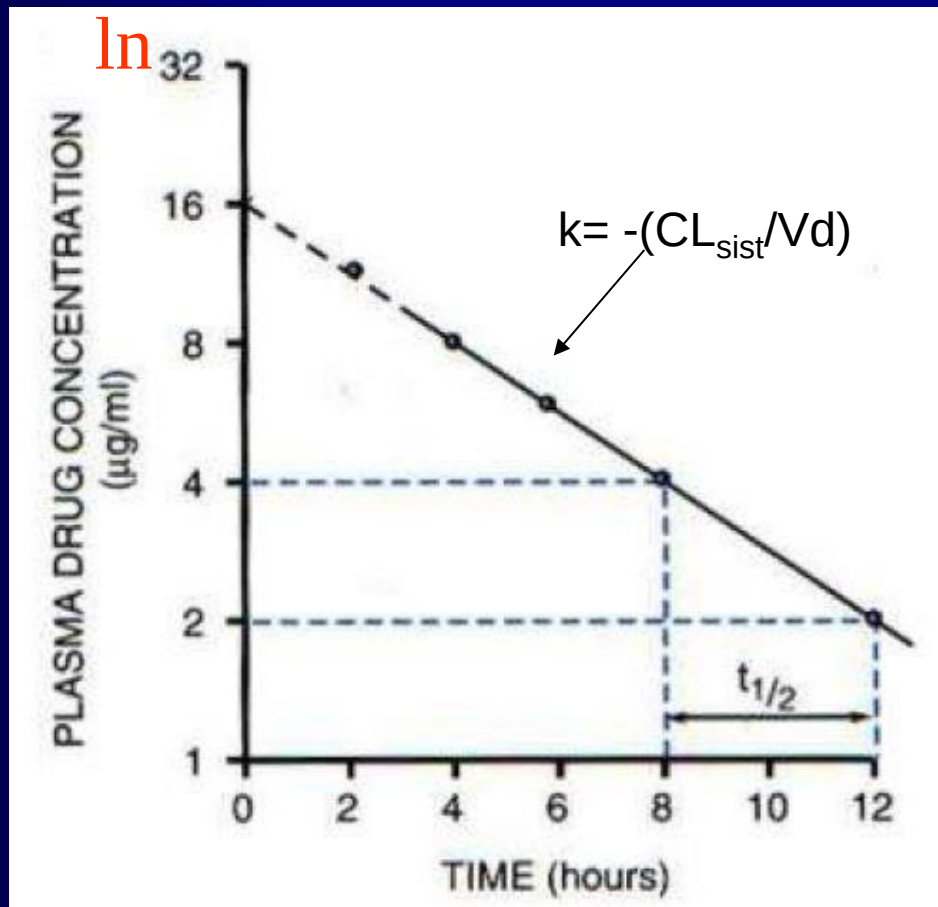
Taxa de Eliminação $\propto$ [Fármaco]



ELIMINAÇÃO

Eliminação de 1ª Ordem:

Taxa de Eliminação $\propto$ [Fármaco]



$$C_0 = QF/Vd$$

$$C_p = C_0 e^{-kt}$$

$$C_p = C_0 e^{-(CL/Vd)t}$$

$$k = -(CL_{\text{sist}}/Vd)$$

ELIMINAÇÃO

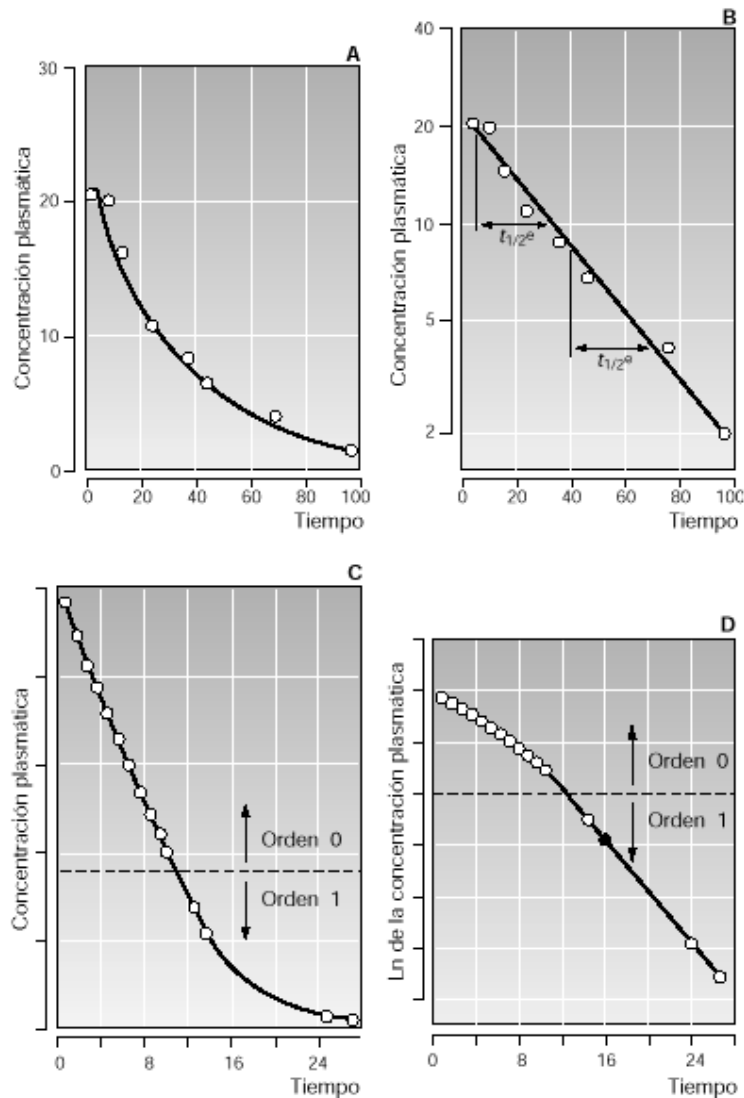
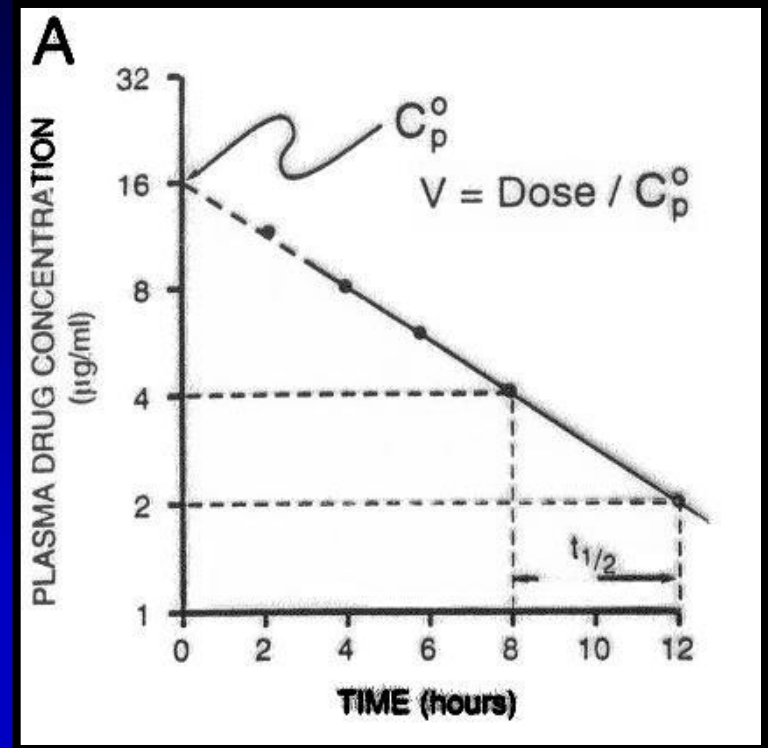


Fig. 4-14. Cinética de eliminación de orden 1 (A y B) y de orden 0 (C y D) en representación numérica (A y C) y semilogarítmica (B y D). La semivida de eliminación ($t_{1/2e}$), es decir, el tiempo que tarda en reducirse la concentración plasmática a la mitad, permanece constante en la cinética de orden 1, pero varía con el tiempo en la orden 0. Obsérvese que la cinética de orden 0 pasa a orden 1 cuando la concentración plasmática baja por debajo de la de saturación del mecanismo de eliminación.



Eliminação de ZERO Ordem:

Taxa de Eliminação NÃO DEPENDE das [Fármaco]

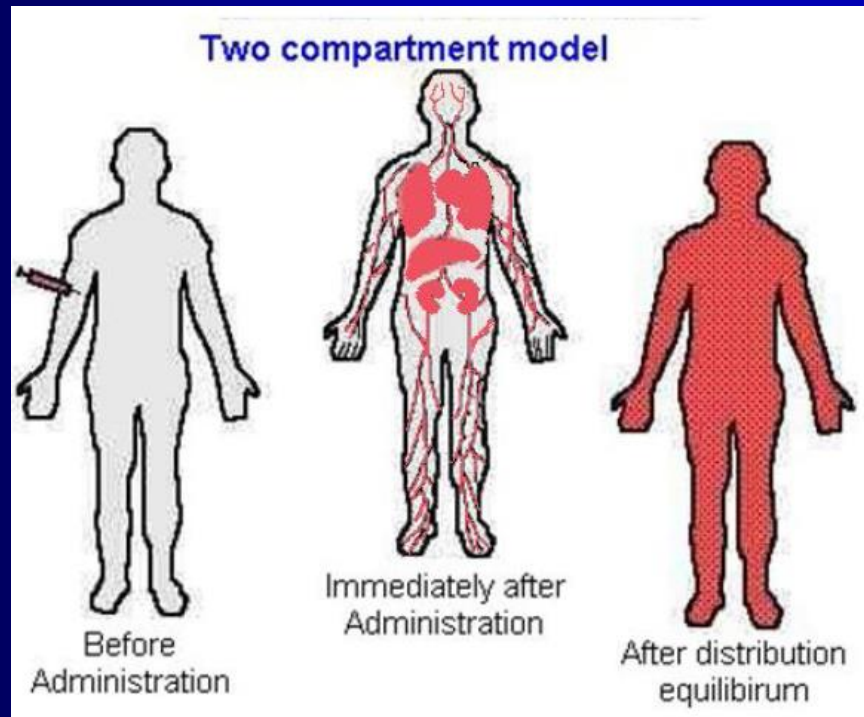
Eliminação de 1ª Ordem:

Taxa de Eliminação $\propto$ [Fármaco]

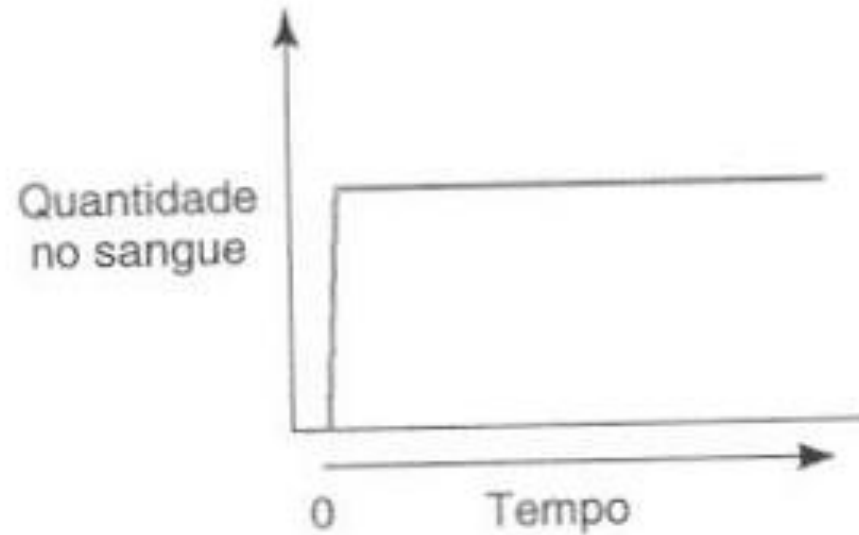
ELIMINAÇÃO

Tempo de meia-vida ($T_{1/2}$) envolvendo dois componentes cinéticos (distribuição e eliminação)

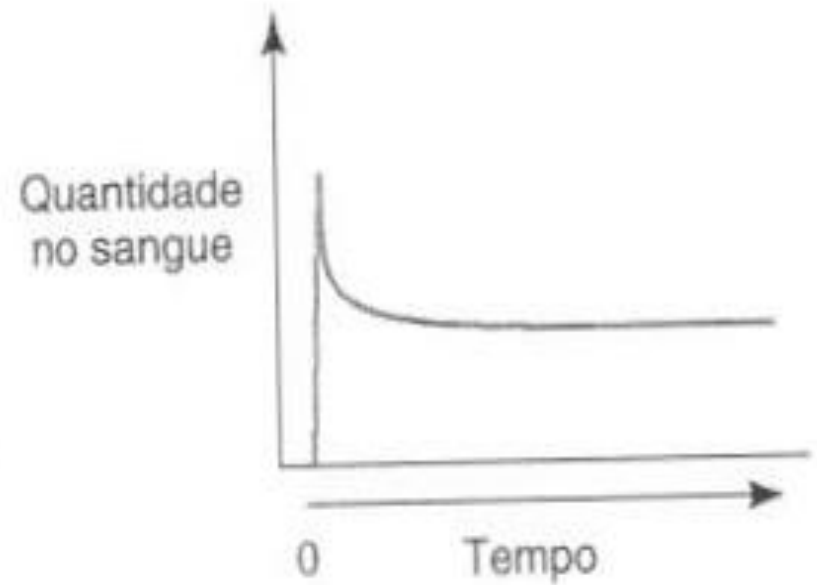
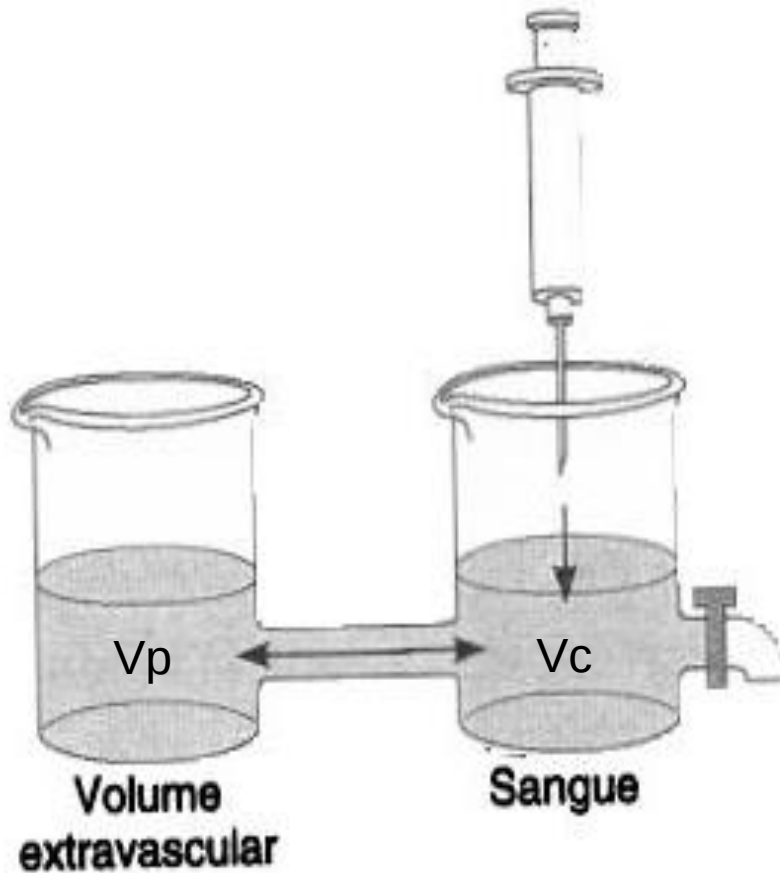
Modelo mais complexo dividindo o organismo em dois compartimentos: central (muito perfundidos) e periférico.



ELIMINAÇÃO vs DISTRIBUIÇÃO

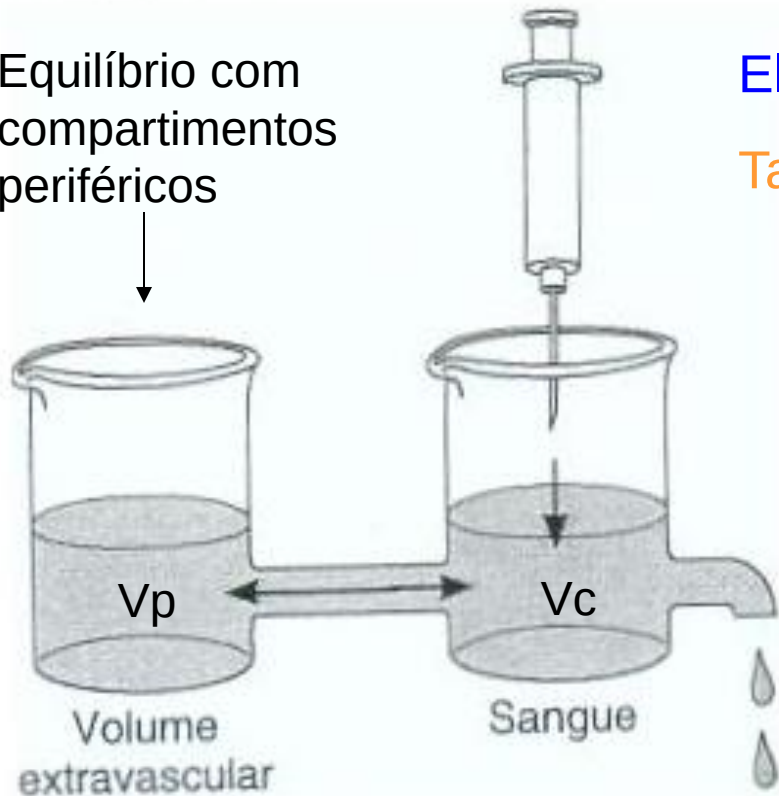


ELIMINAÇÃO vs DISTRIBUIÇÃO



ELIMINAÇÃO vs DISTRIBUIÇÃO

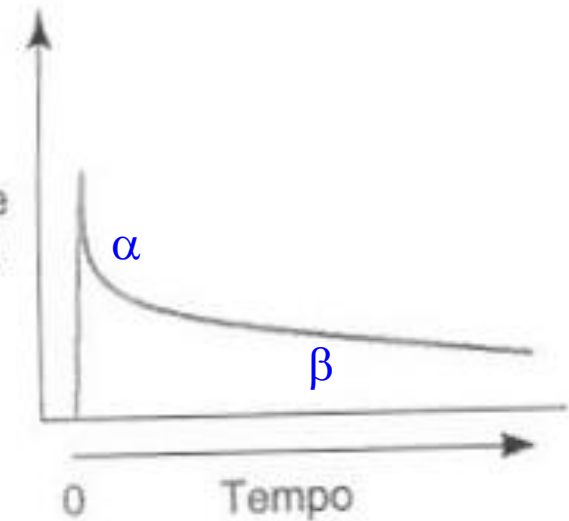
Equilíbrio com
compartimentos
periféricos



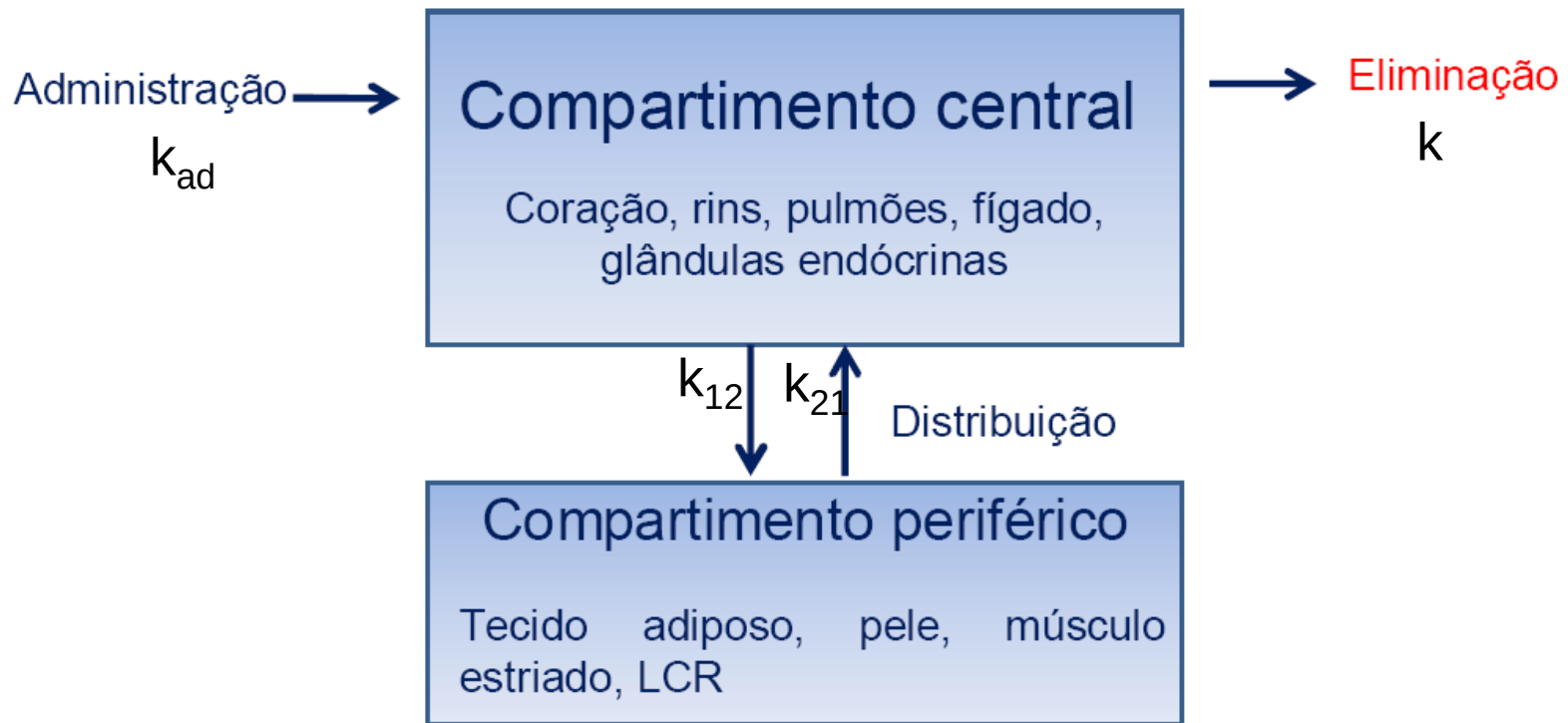
Eliminação de Ordens múltiplas:

Taxa de Eliminação $\propto$ [Fármaco]

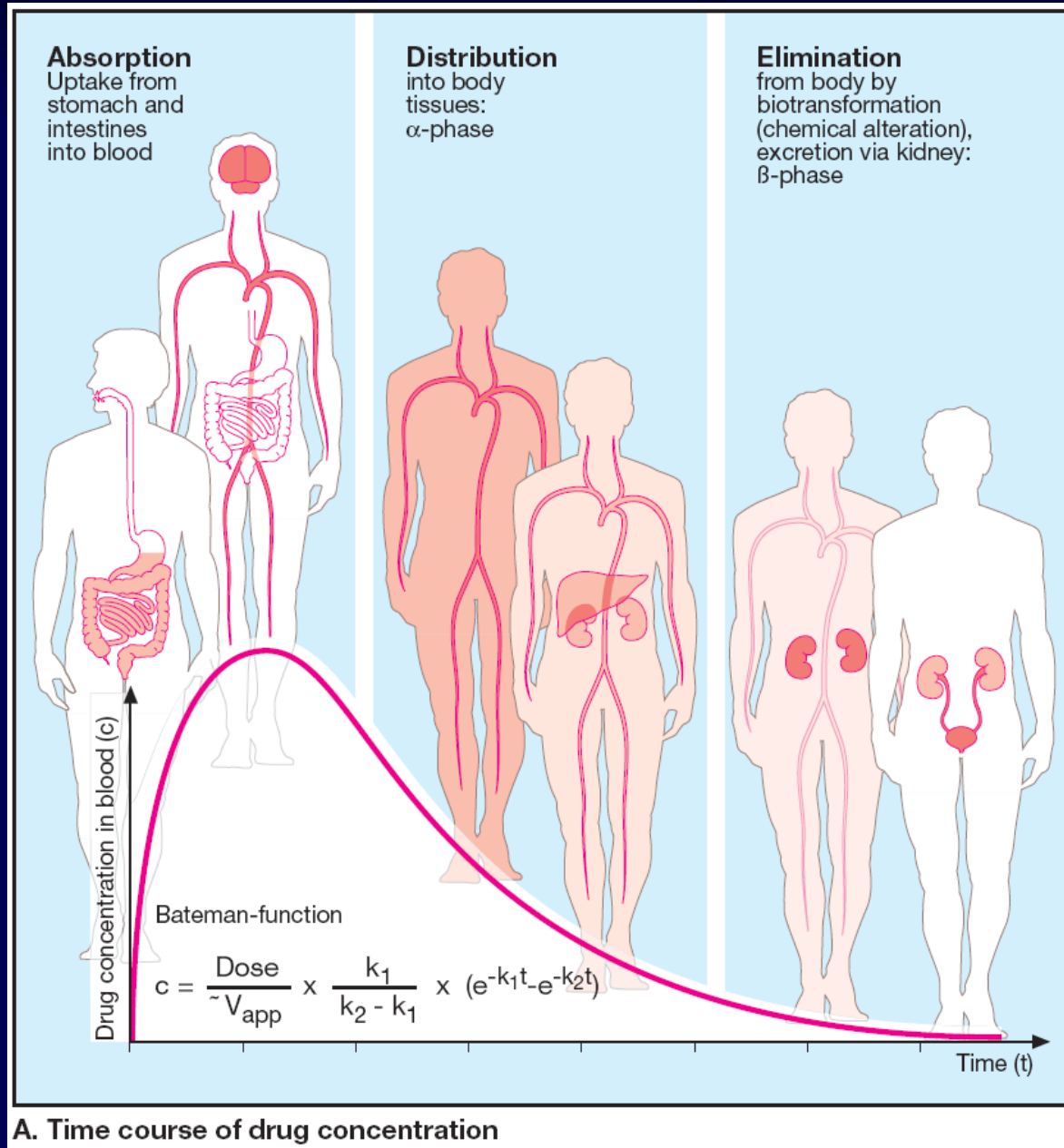
Quantidade
no sangue



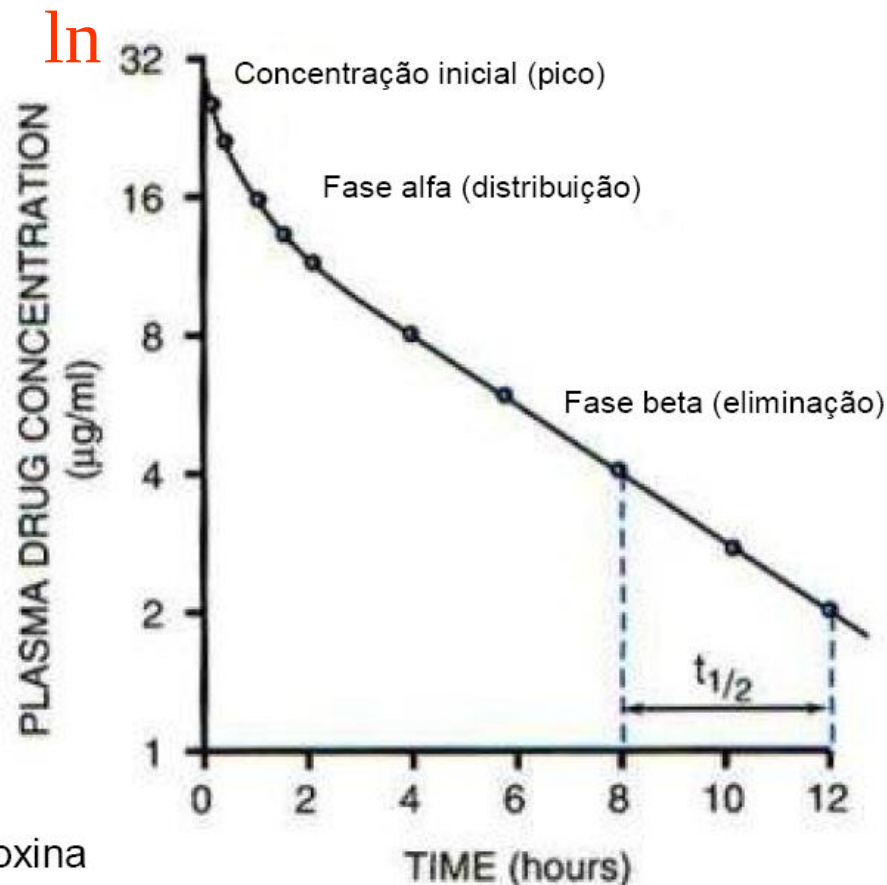
ELIMINAÇÃO vs DISTRIBUIÇÃO



RESUMO



ELIMINAÇÃO vs DISTRIBUIÇÃO



Administração →

Compartimento central

Coração, rins, pulmões, fígado,
glândulas endócrinas

→ Eliminação

Distribuição

Compartimento periférico

Tecido adiposo, pele, músculo
estriado, LCR

ELIMINACIÓN vs DISTRIBUIÇÃO

• Monocompartimental

$$C_{\text{máx}} = C_{p0} = D/V_d$$

$$C_p = C_{p0} \cdot e^{-K_e \cdot t}$$

• Bicompartimental

$$C_{\text{máx}} = C_{p0} = D/V_c$$

$$C_p = A \cdot e^{-K_\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-K_\beta \cdot t}$$

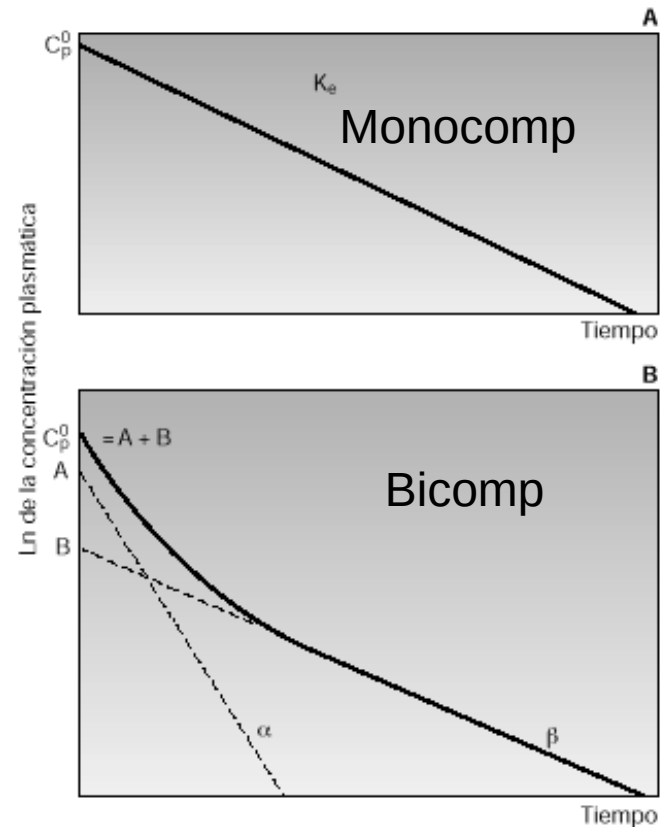
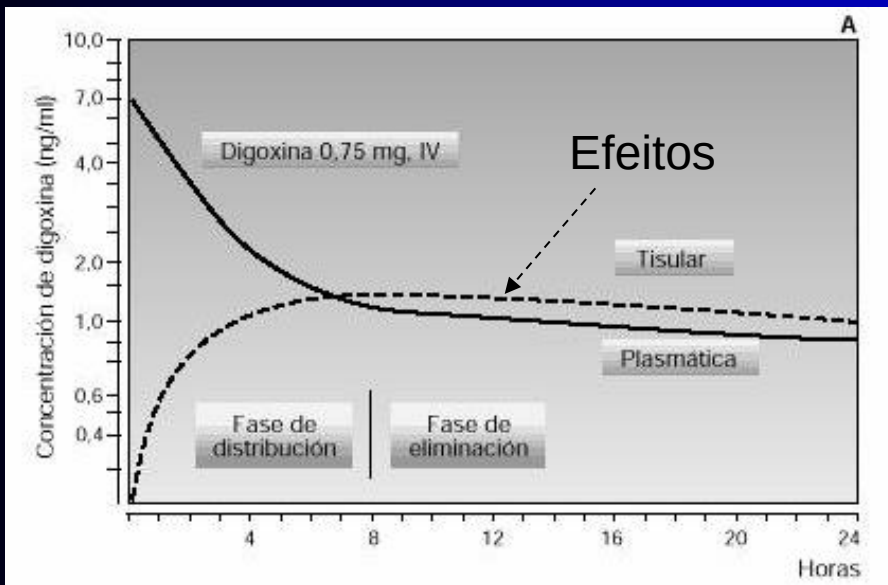
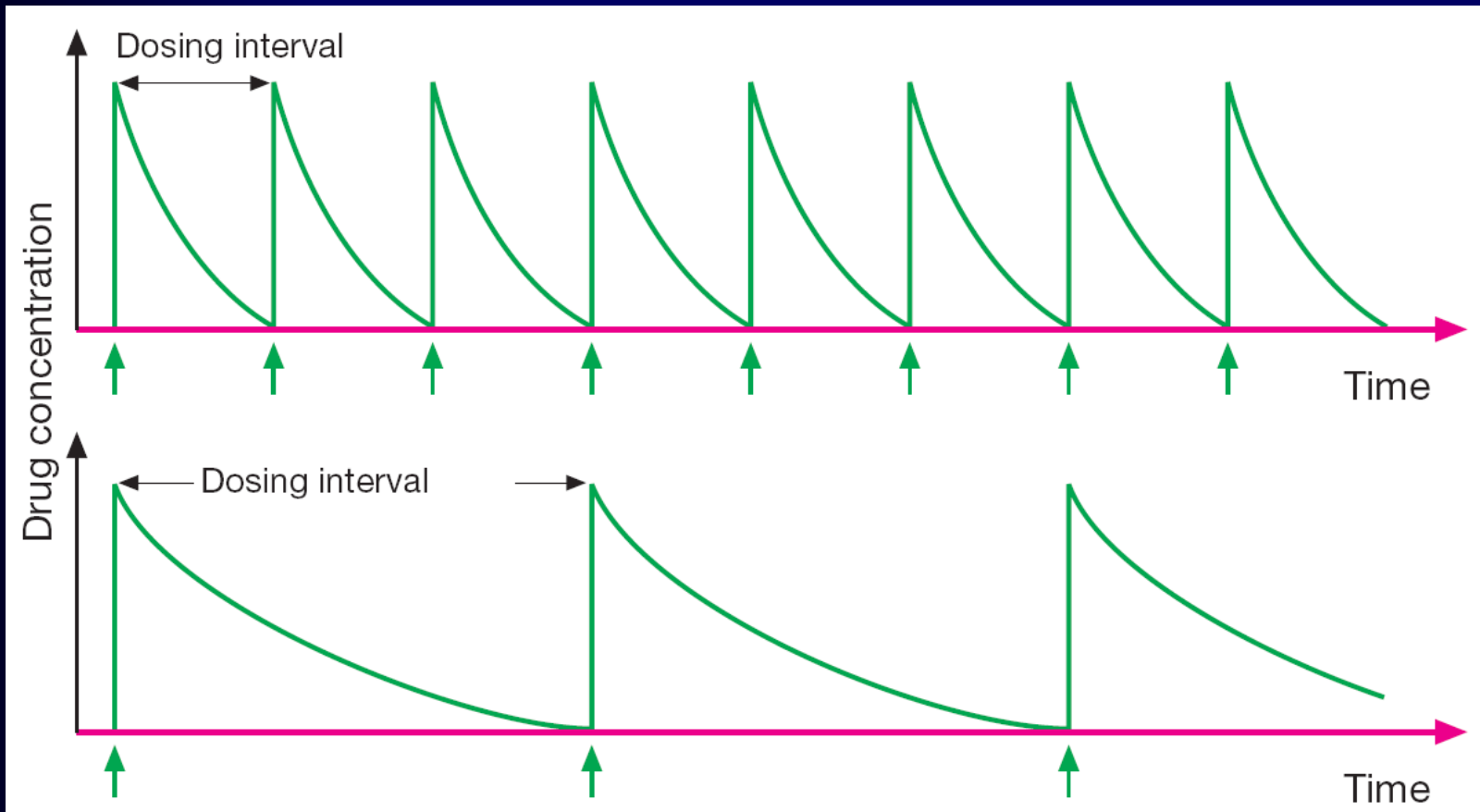


Fig. 6-1. Inyección intravenosa rápida: curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco con distribución mono-compartmental (A) y bicompartimental (B). Las líneas discontinuas indican los procesos extrapolados de disposición α y β .

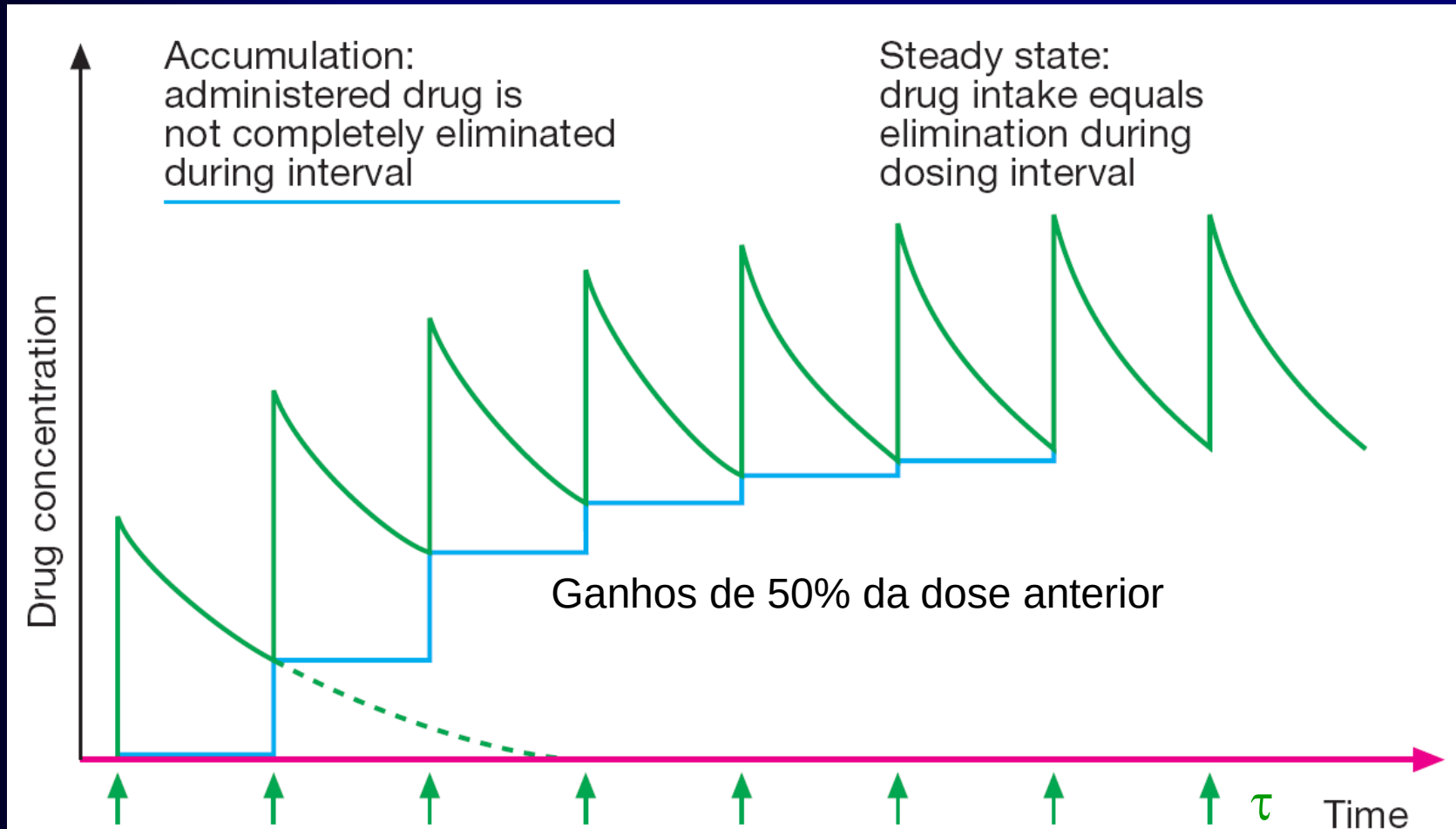
DOSES MÚLTIPLAS

τ = Intervalo de doses



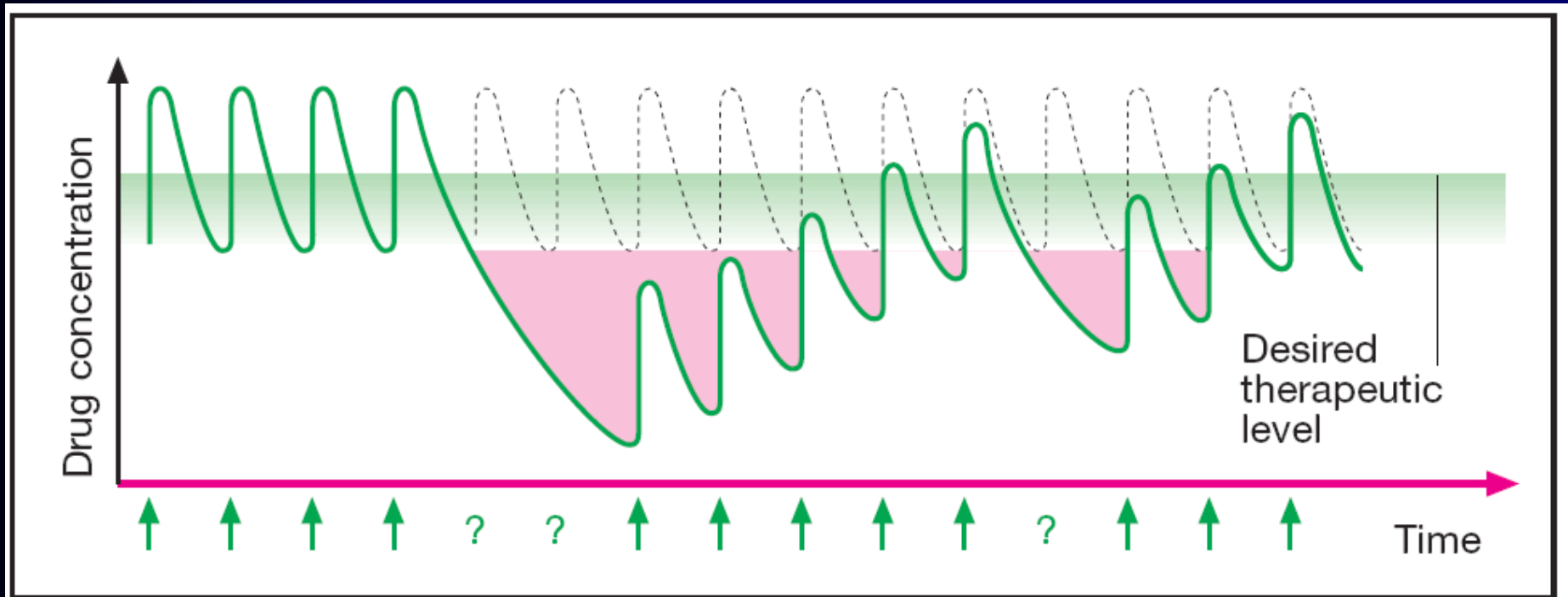
DOSES MÚLTIPLAS

$$\tau = T_{1/2}$$



DOSES MÚLTIPLAS

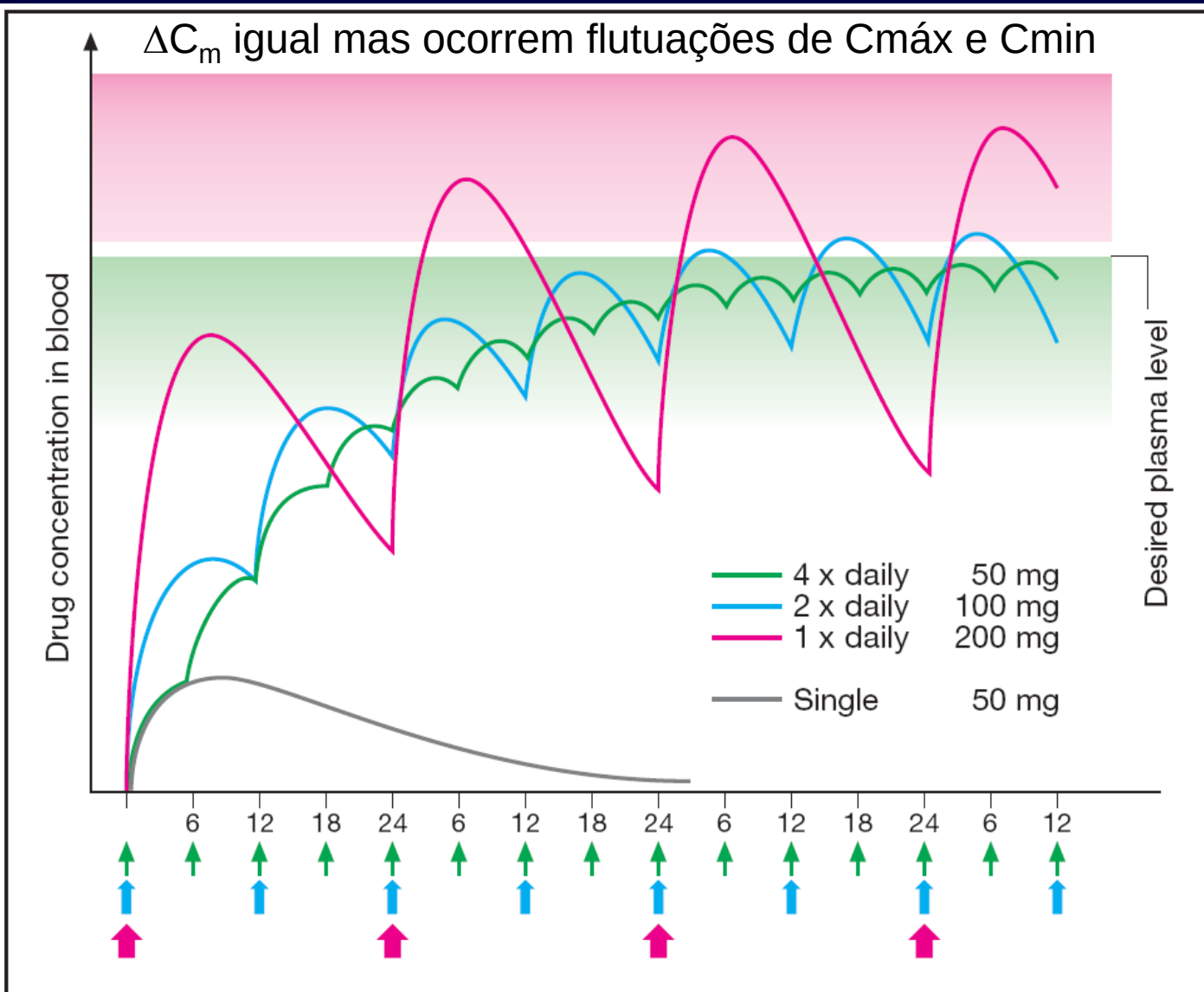
τ = Irregular



B. Time course of drug concentration with irregular intake

DOSES MÚTIPLAS

Intervalos em múltiplos X Doses em múltiplos

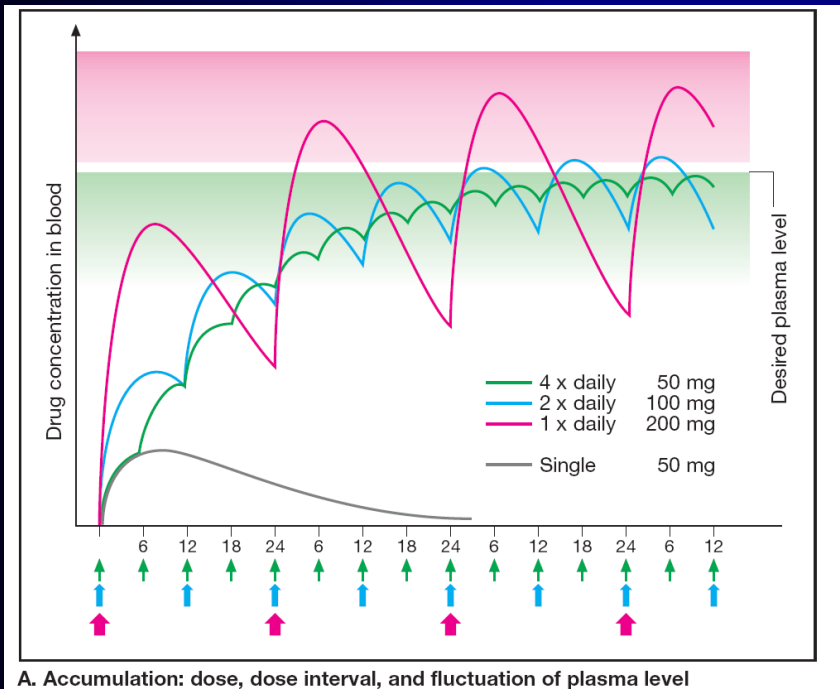


A. Accumulation: dose, dose interval, and fluctuation of plasma level

DOSES MÚLTIPLAS

Intervalos em múltiplos X Doses em múltiplos

C_{ss} igual mas ocorrem flutuações de C_{max} e C_{min}



$$\text{Dose de Manutenção} = \frac{CL \cdot C_{ss} \cdot \tau}{S \cdot F}$$

CL= Clearence

C_{ss} = Concentração no “steady state”

τ = Intervalo de dose

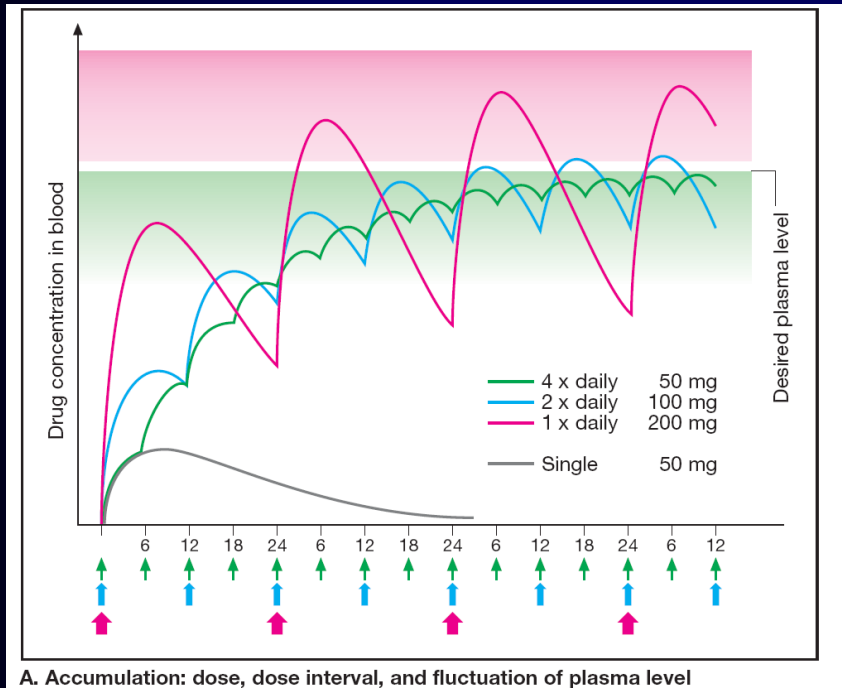
S= fração ativa do fármaco

F= biodisponibilidade

DOSES MÚTIPLAS

Intervalos em múltiplos X Doses em múltiplos

C_{ss} igual mas ocorrem flutuações de C_{max} e C_{min}



$$C_{ss} = \frac{S \cdot F \cdot (D / \tau)}{CL}$$

$$C_{ss \text{ máx}} = \frac{\frac{S \cdot F \cdot D}{1 - e^{-k\tau}}}{Vd}$$

$$C_{ss \text{ min}} = \frac{\frac{S \cdot F \cdot D}{1 - e^{-k\tau}}}{Vd} \cdot e^{-k\tau}$$

CL= Clearence

C_{ss} = Concentração no “steady state”

τ = Intervalo de dose

S= fração ativa do fármaco

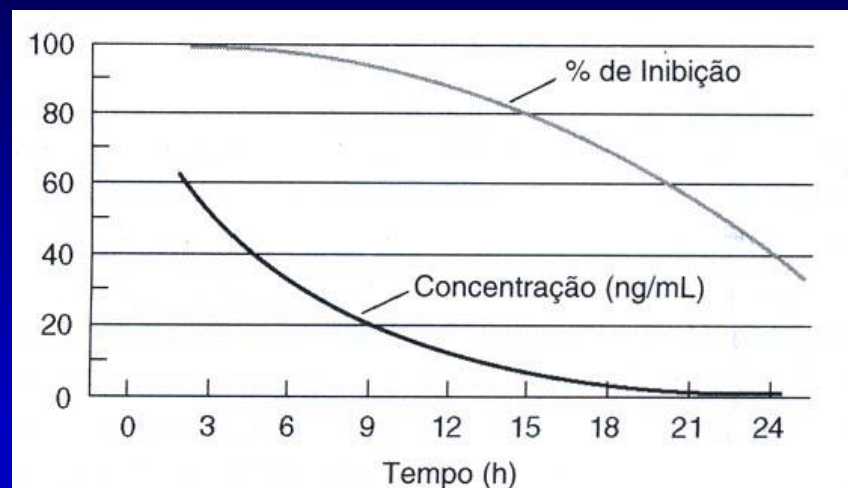
F= biodisponibilidade

DOSES MÚTIPLAS

Intervalos em múltiplos X Doses em múltiplos

Fármaco	t ½ (h)	Posologia (h) - bula
Atenolol	6 - 9	24/24; 12/12; 8/8
Captopril	1,9	12/12; 8/8; 6/6
Enalapril	2*	24/24; 12/12
Losartan	1,5 - 2**	24/24; 12/12
Valsartan	6	24/24; 12/12 h
Candesartan	5-9 h	24/24
Carvedilol	7 - 10	24/24; 12/12
Espironolactona	1,3***	24/24
Furosemida	0,5 - 1,1	24/24; 2 x dia

* Enalaprilat (metabólito ativo): t ½ = 35-38 h; ** E-3174 (metabólito 40 x mais ativo): t ½ = 6-9 h; *** Canrenona (metabólito ativo): 11 h



Enalapril= Dose 10mg após três horas é cerca de 64ng/mL

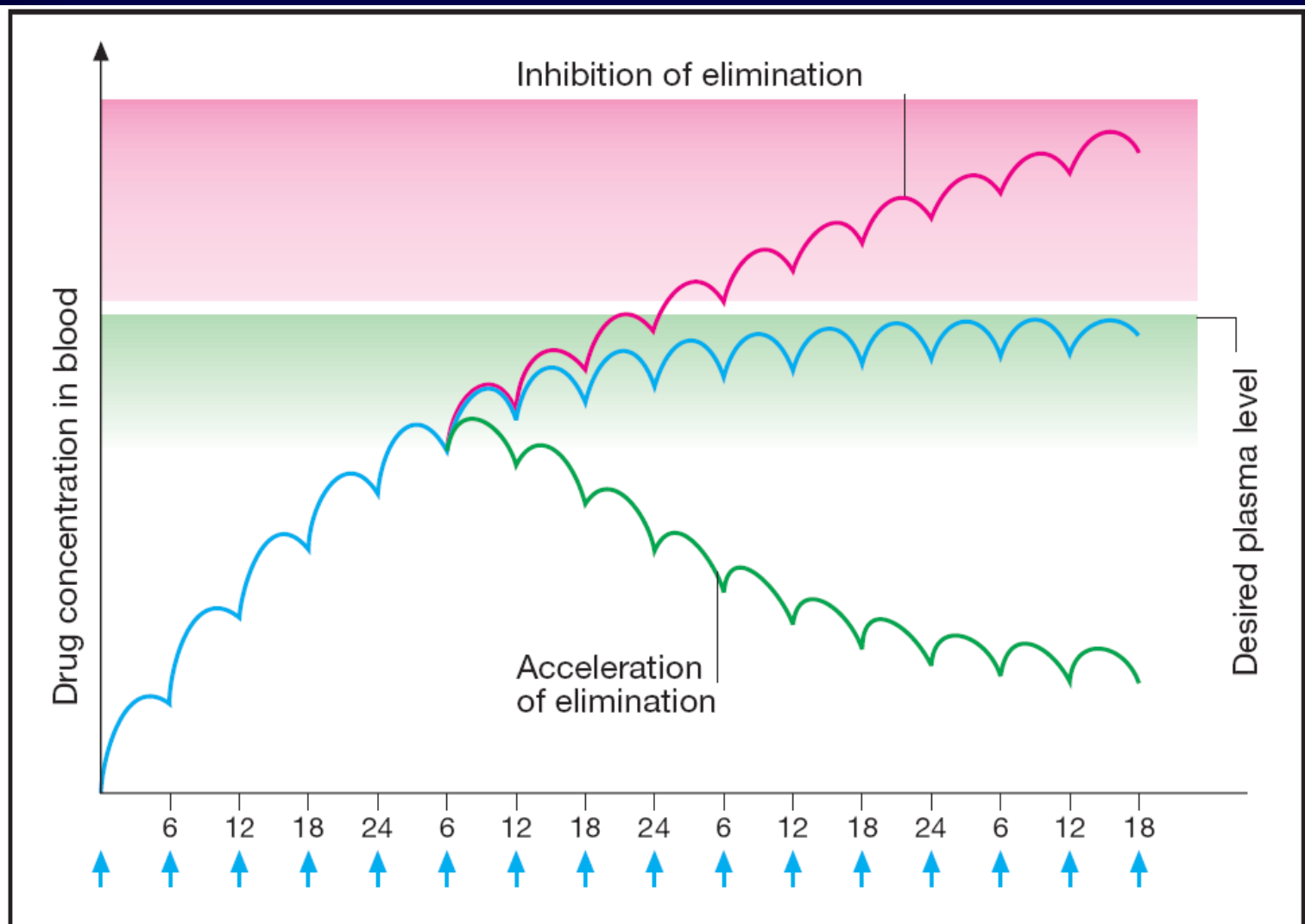
Para um $E_{máx}$ de inibição da ECA de 100%, são necessários 1ng/mL

No τ “uma vez ao dia” terão percorrido 7 meias-vidas.

Após 24h ainda ocorrerá uma inibição de 33% da ECA.

DOSES MÚTIPLAS

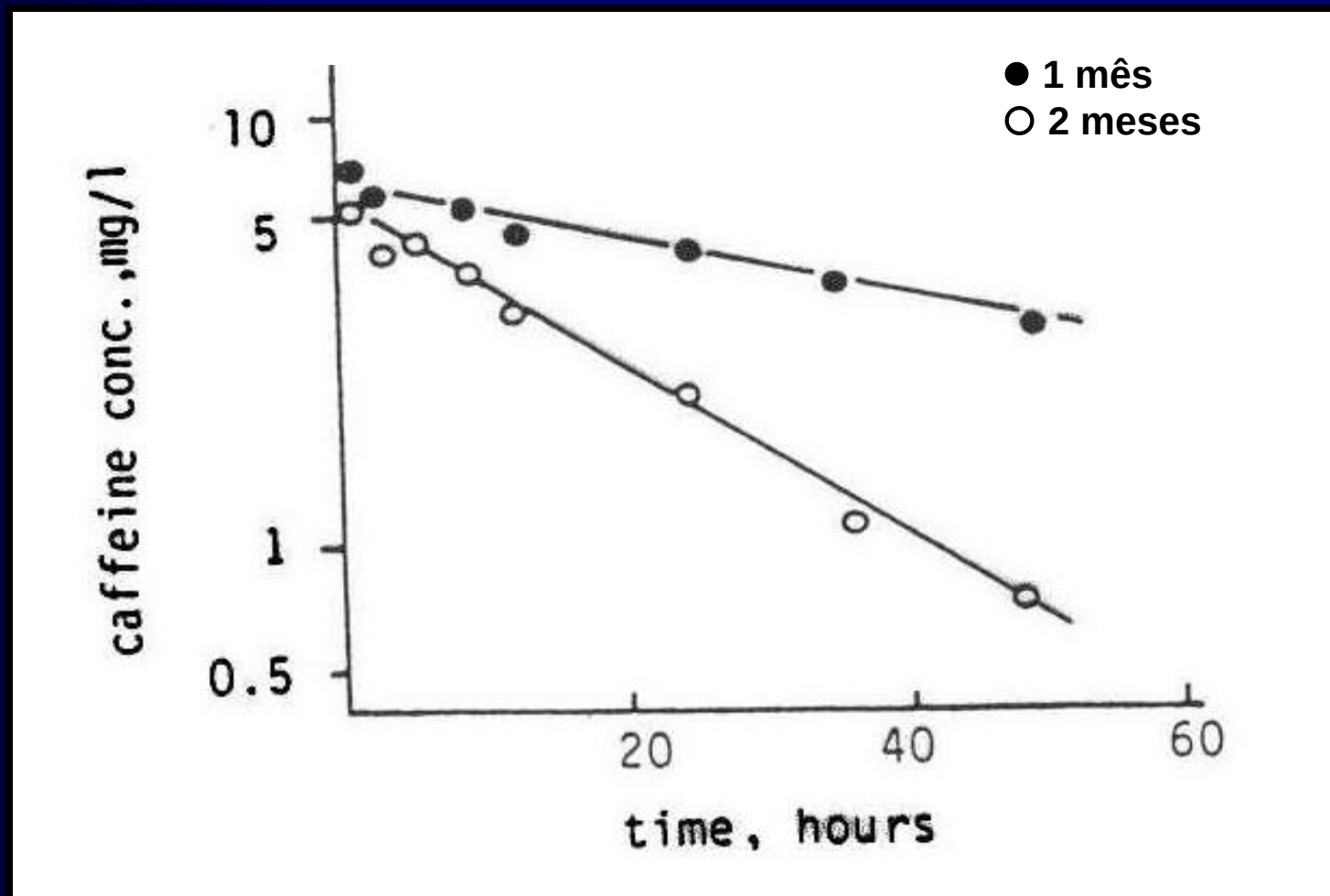
Alterações cinéticas



B. Changes in elimination kinetics in the course of drug therapy

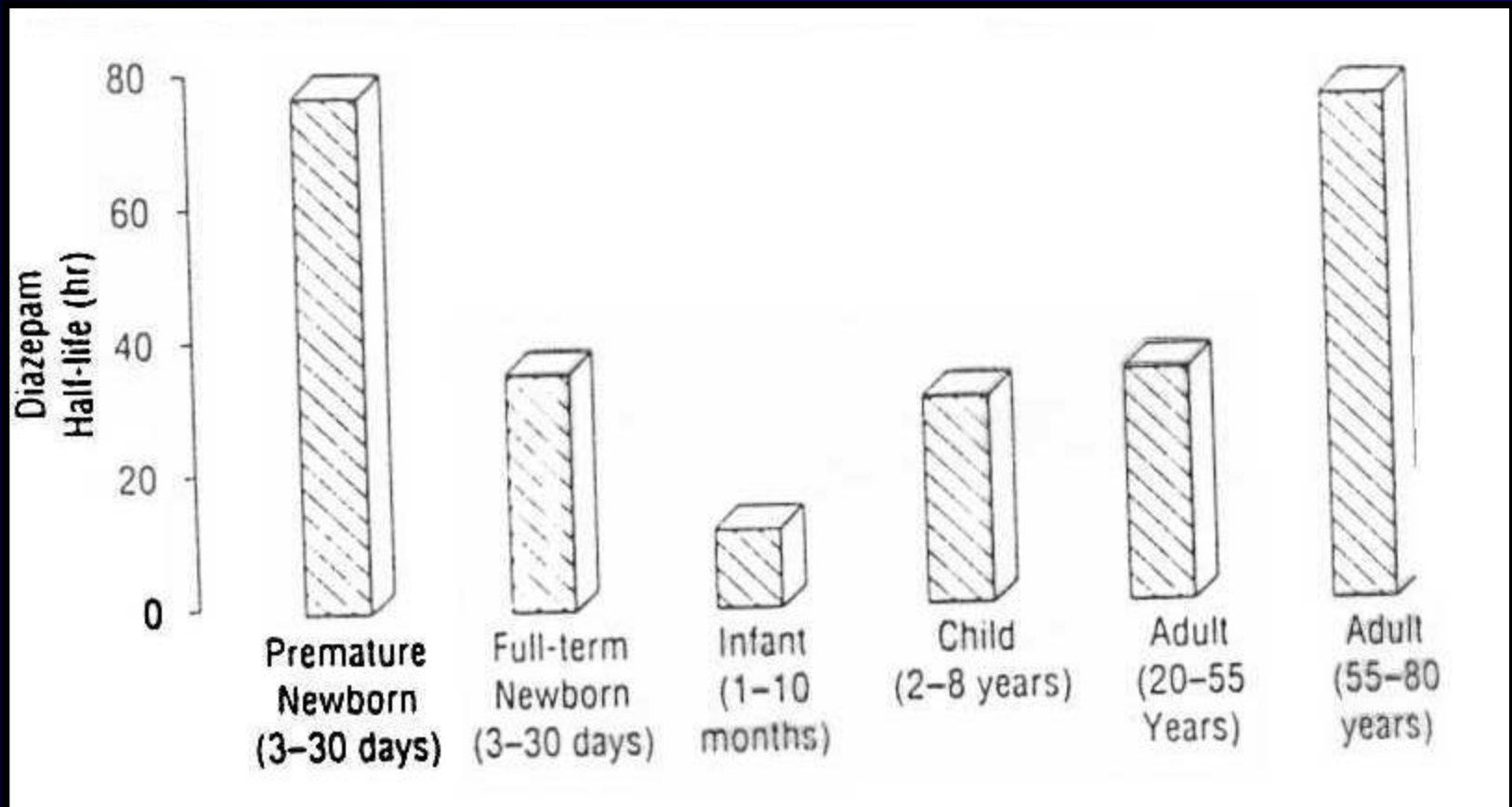
FATORES QUE INTERFEREM NA ELIMINAÇÃO DOS FÁRMACOS

Idade



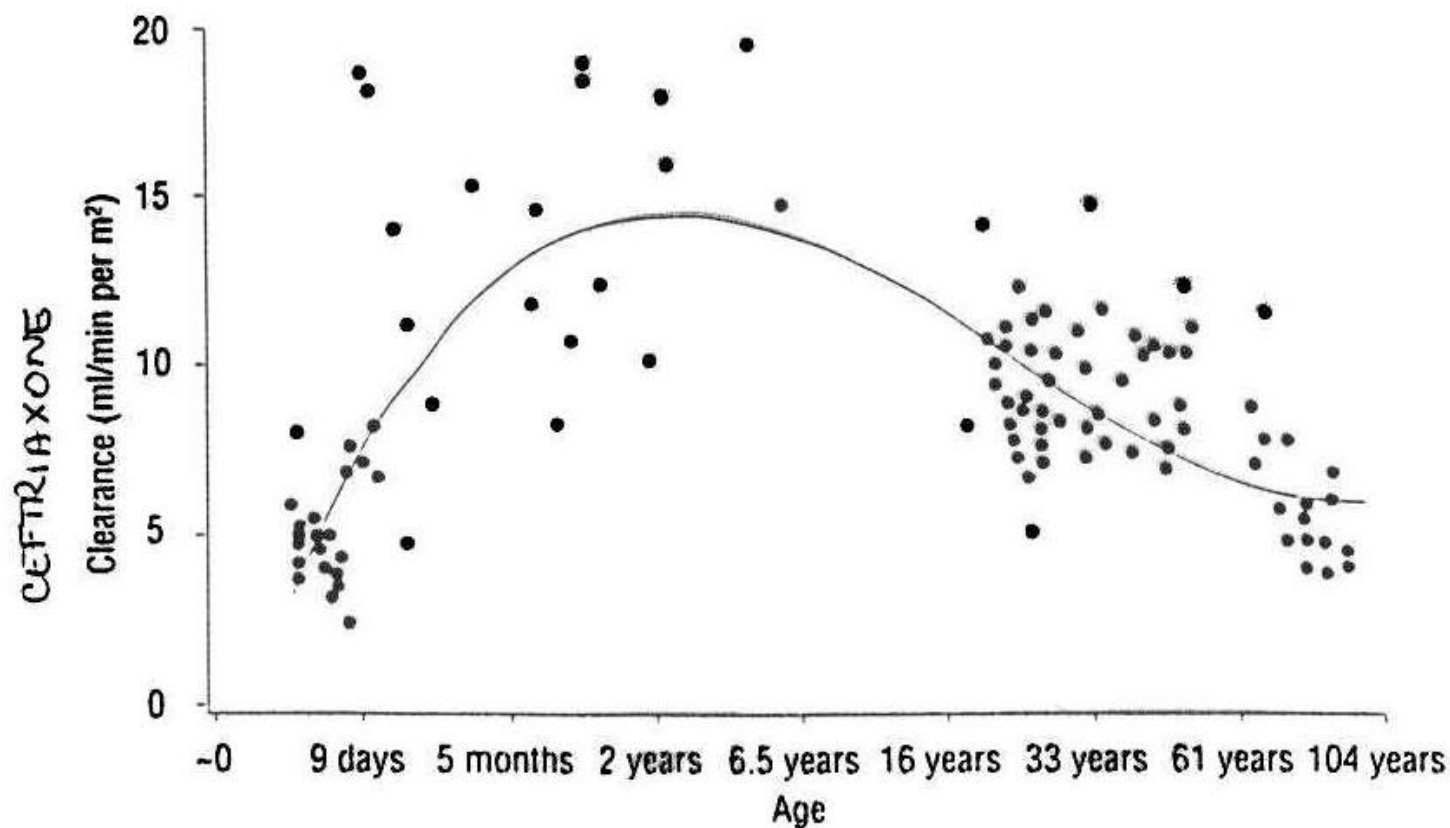
FATORES QUE INTERFEREM NA ELIMINAÇÃO DOS FÁRMACOS

Idade



FATORES QUE INTERFEREM NA ELIMINAÇÃO DOS FÁRMACOS

Idade



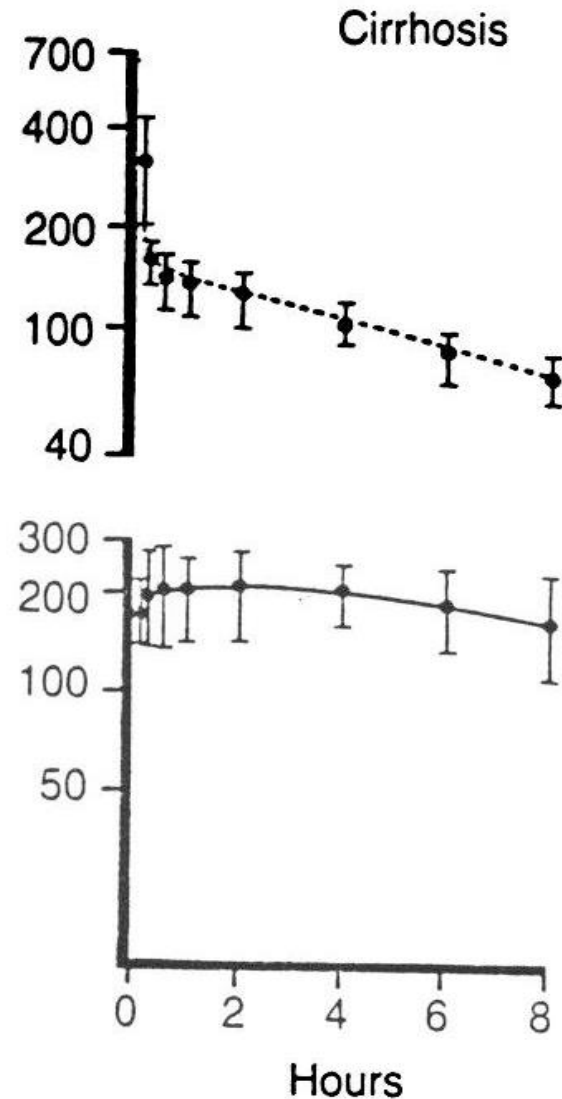
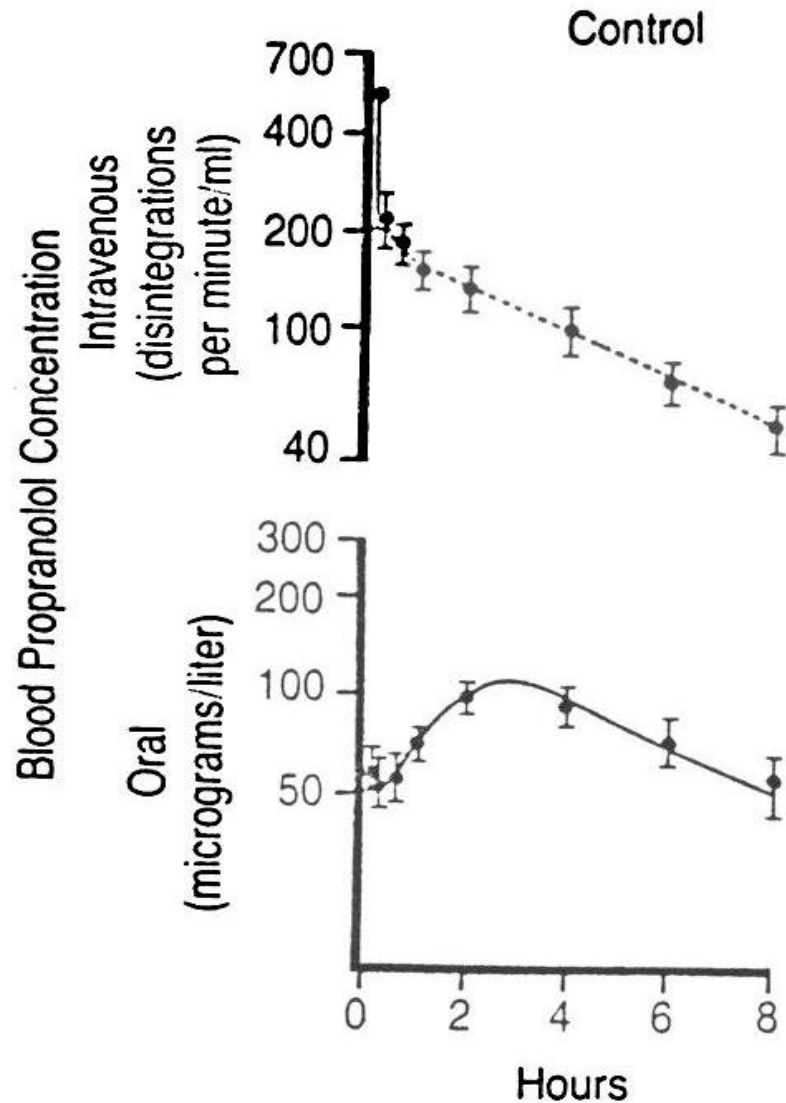
FATORES QUE INTERFEREM NA ELIMINAÇÃO DOS FÁRMACOS

Idade

Table 12-3. Plasma Protein Binding (Fraction Free in Plasma), and Apparent Volume of Distribution in Neonates and Adults

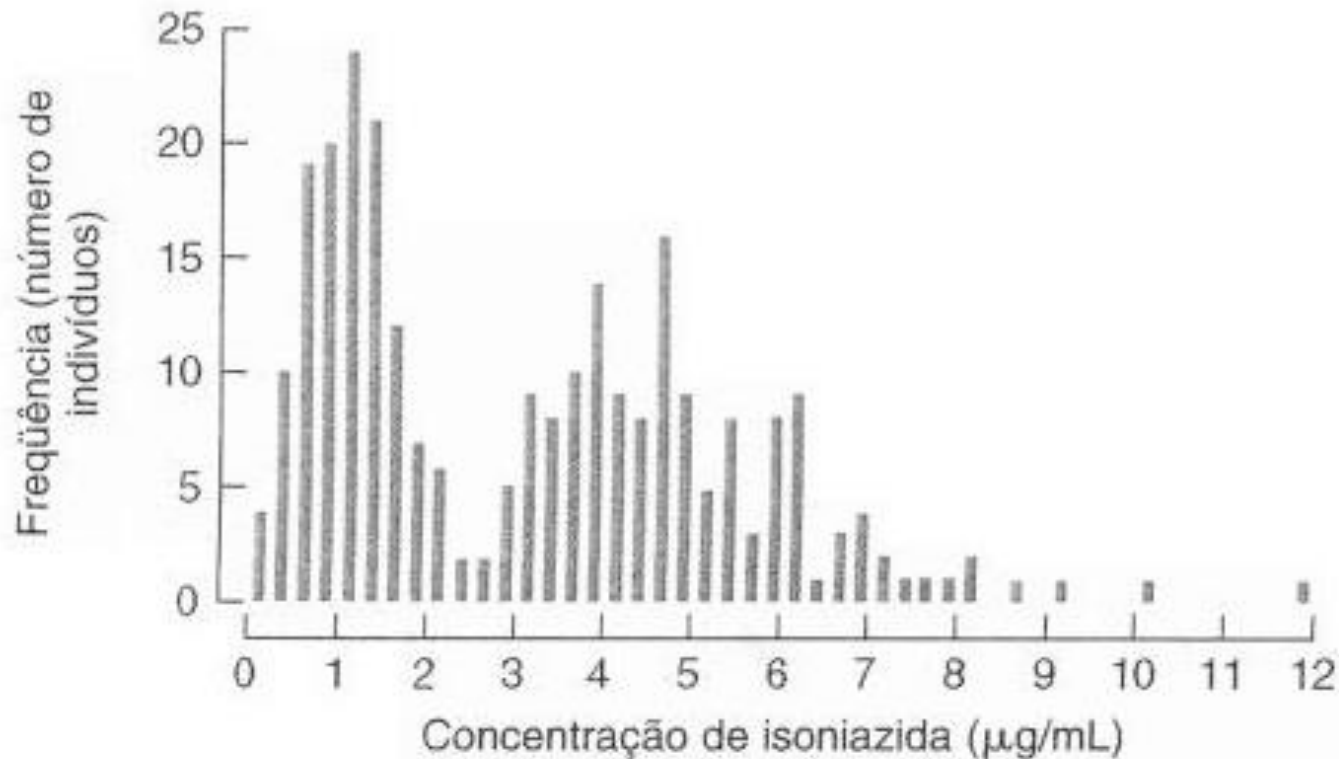
Fármaco	Fração Livre		Volume (L/Kg)	
	Neonatos	Adultos	Neonatos	Adultos
Diazepam	0.16	0.04	1.6	2.4
Digoxin	0.8	0.7	5 to 10	7
Phenobarbital	0.68	0.53	1.0	0.55
Phenytoin	0.2	0.1	1.3	0.63
Sulfamethoxypyrazine	0.43	0.38	0.47	0.24
Sulfisoxazole	0.32	0.16	0.38	0.16

FATORES QUE INTERFEREM NA ELIMINAÇÃO DOS FÁRMACOS



FATORES QUE INTERFEREM NA ELIMINAÇÃO DOS FÁRMACOS

Fatores genéticos



Por enquanto é isso...

