

Da Administração Oral Ao Efeito Terapêutico

Medicamento



Administração

Desintegração
Desagregação
Dissolução

ETAPA BIOFARMACÊUTICA



Fármaco em solução

Absorção
Distribuição
Eliminação

FARMACOCINÉTICA



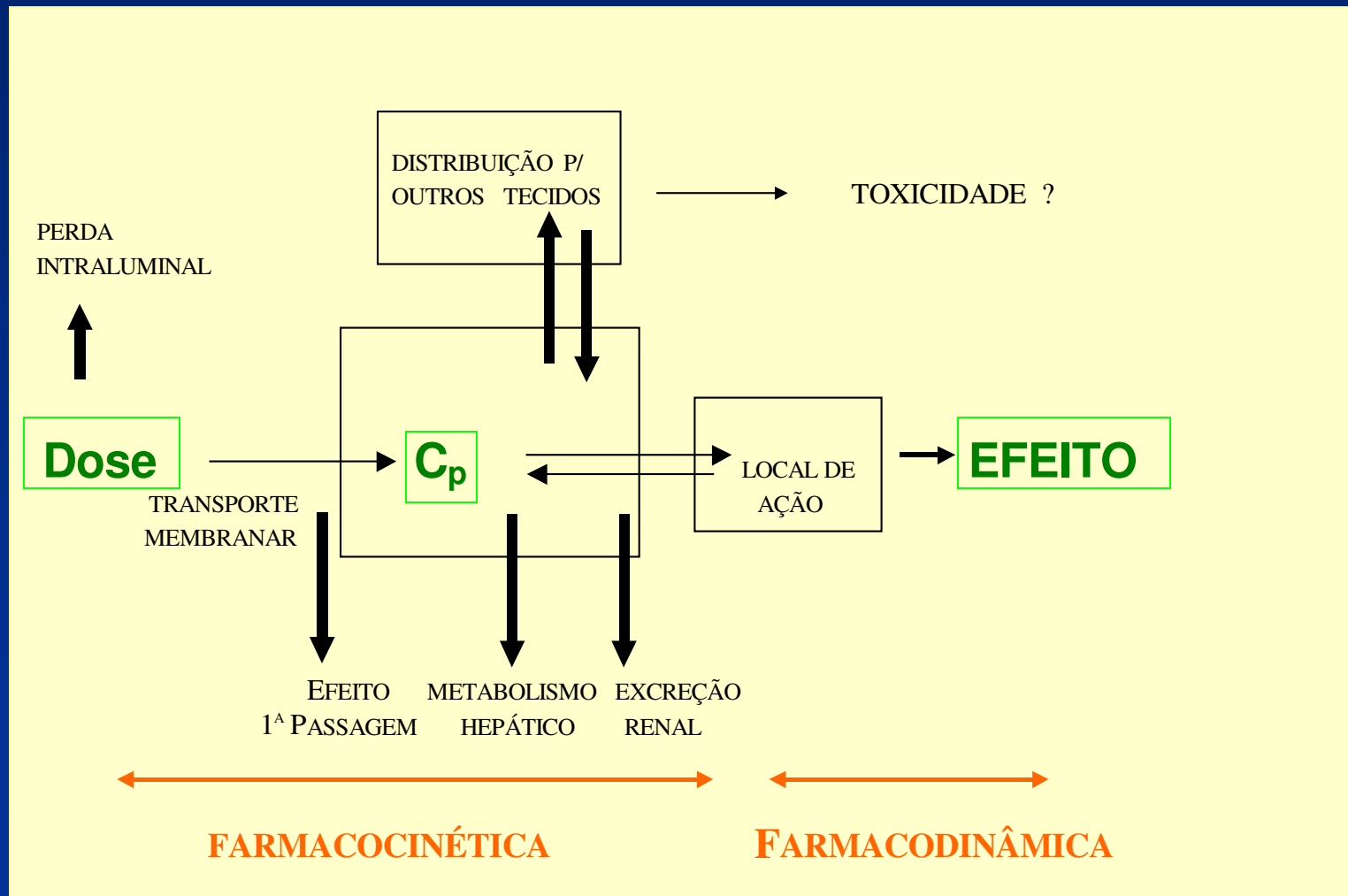
Fármaco na biofase

Interação Fármaco-Receptor

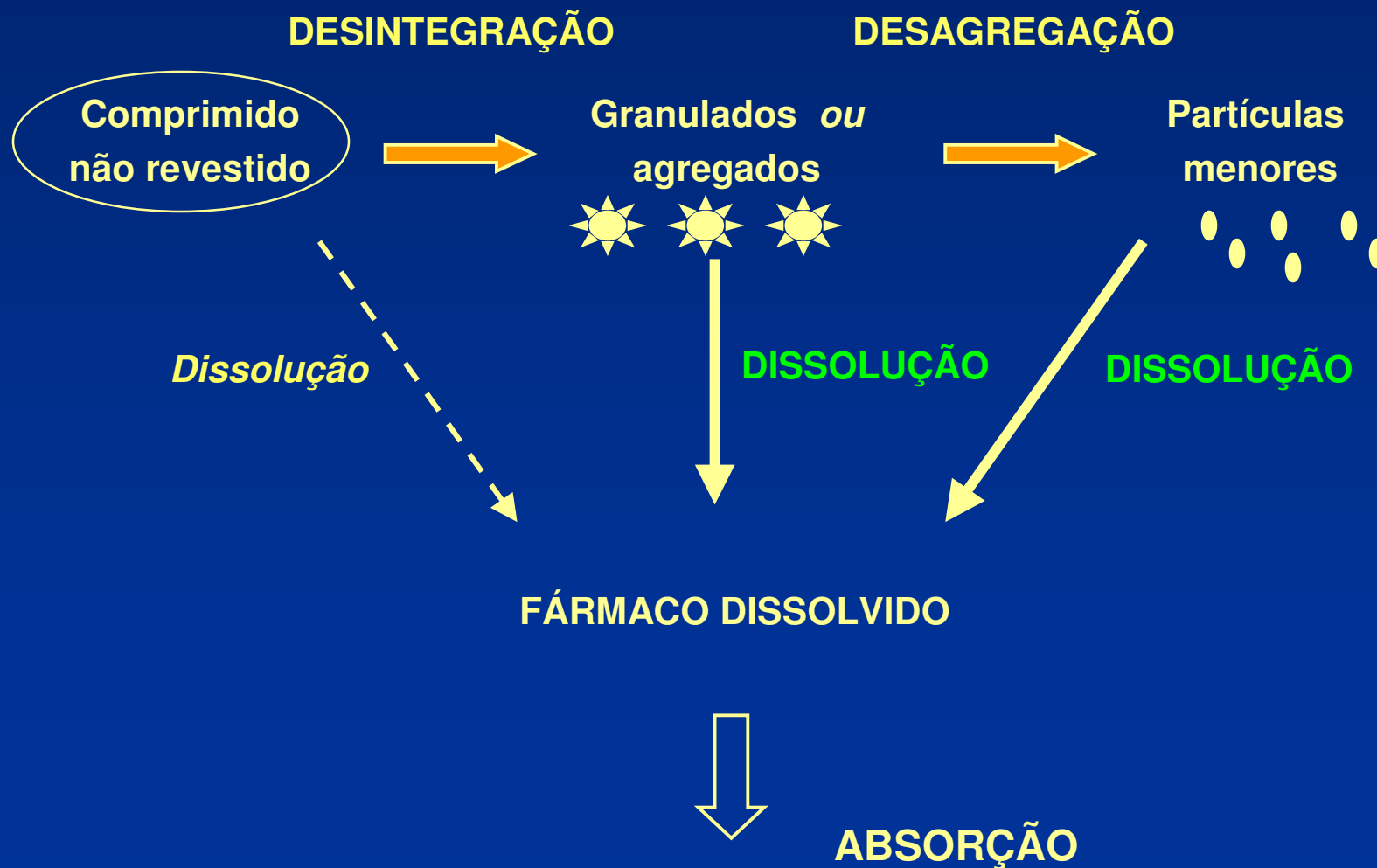
FARMACODINÂMICA

EFEITO TERAPÊUTICO

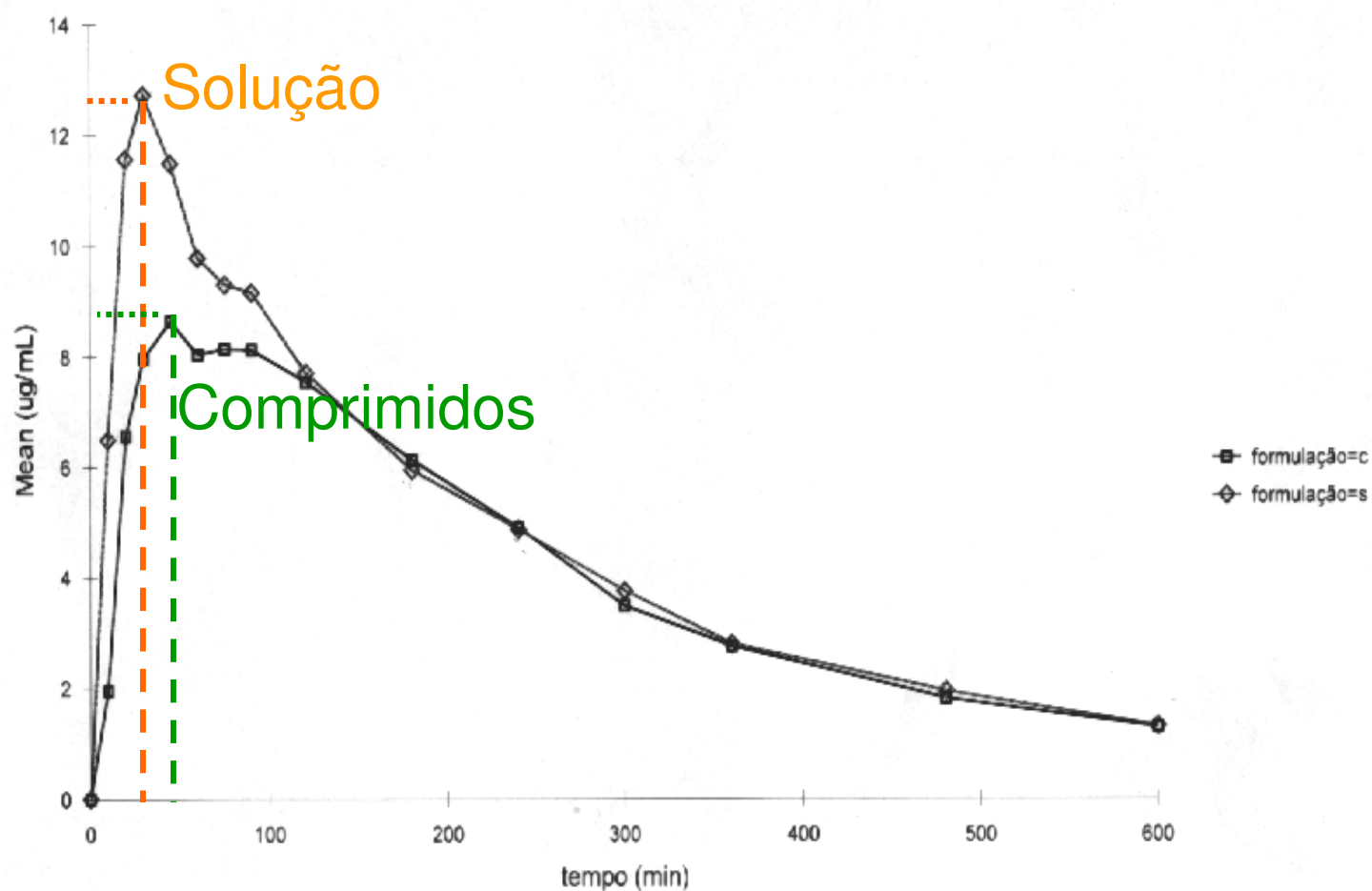
A relação entre intensidade / duração do efeito e a dose do fármaco administrada é uma função da sua **FARMACOCINÉTICA** e **FARMACODINÂMICA**



ETAPA FARMACÊUTICA



Paracetamol: Comprimidos vs Solução oral



ABSORÇÃO

- DEFINIÇÃO

Processo pelo qual um fármaco é transportado do seu sítio de administração até a circulação local

- VIA DE ADMINISTRAÇÃO IDEAL

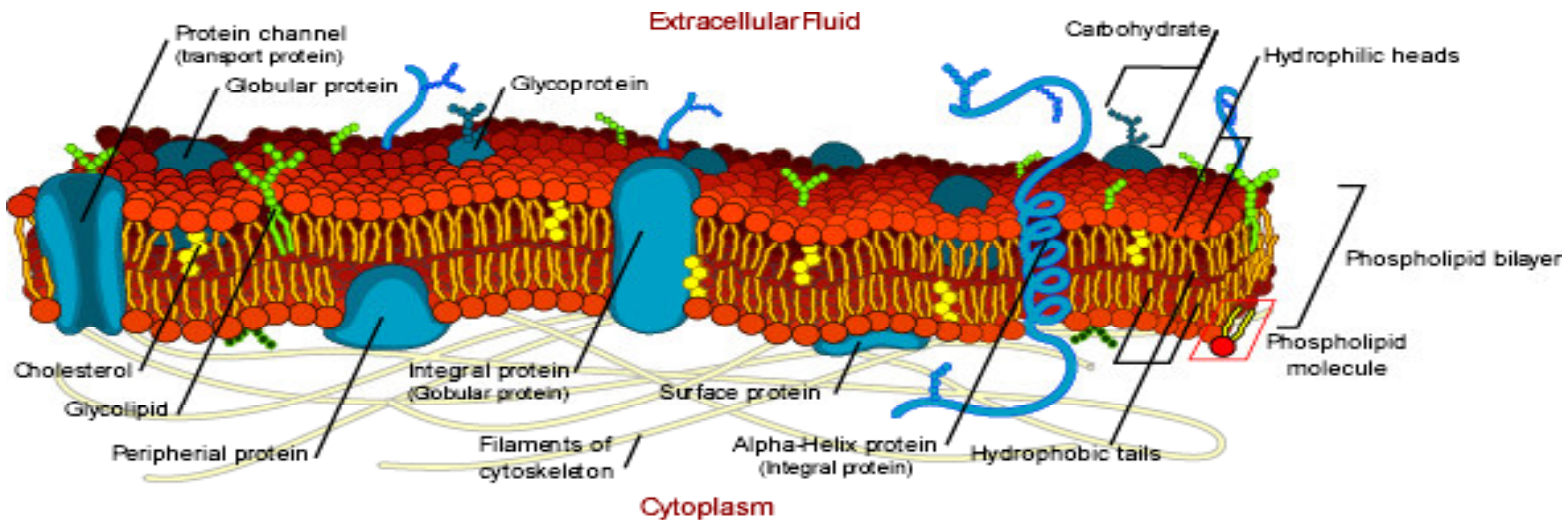
Via oral: - Facilidade de administração
- Adesão

- ABSORÇÃO POR VIA ORAL

- Dissolução
- Transporte transepitelial
- Efeito de primeira passagem

DIFUSÃO PASSIVA

- CARACTERÍSTICAS DA MEMBRANA CELULAR



- LEI DE FICK

$$m / t = P_k \cdot A \cdot (C_e - C_i)$$

P_k : Coeficiente de permeabilidade

Coeficiente de partição octanol-água

pontes hidrogênio

área de superfície polar

A: Área da membrana de contato

$(C_e - C_i)$: Gradiente de concentração da forma não ionizada

GRAU DE IONIZAÇÃO: pH e pKa

- EQUAÇÃO DE HENDERSON-HASSELBALCH

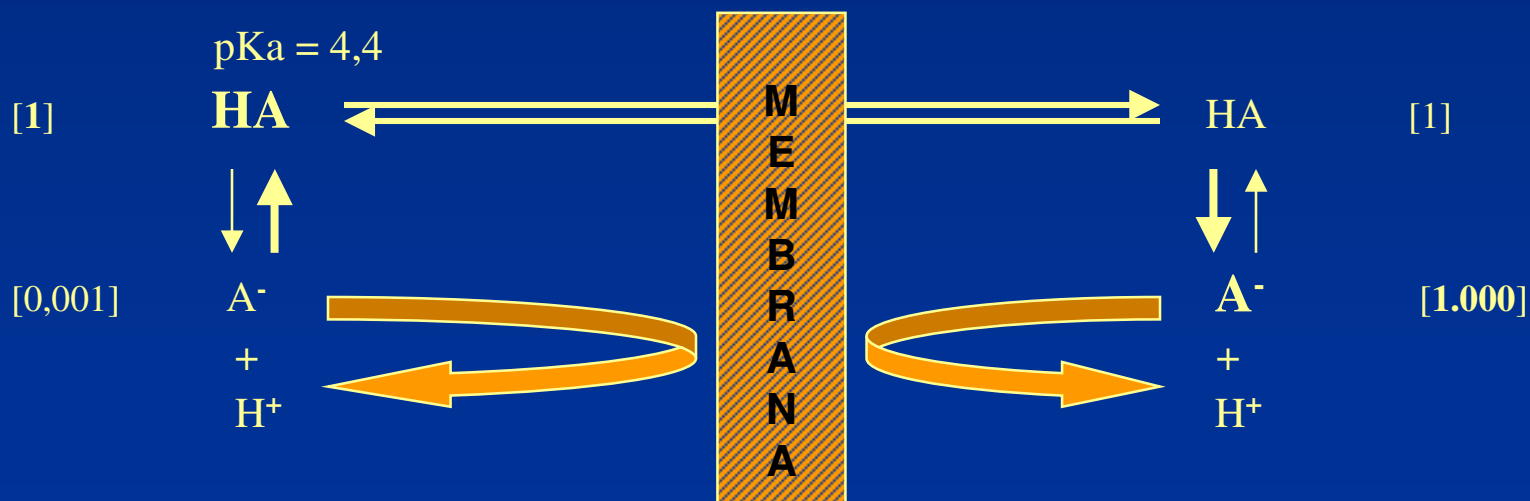
O grau de ionização de um fármaco depende do seu pKa e do pH do meio.



$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

SUCO GÁSTRICO
(pH = 1,4)

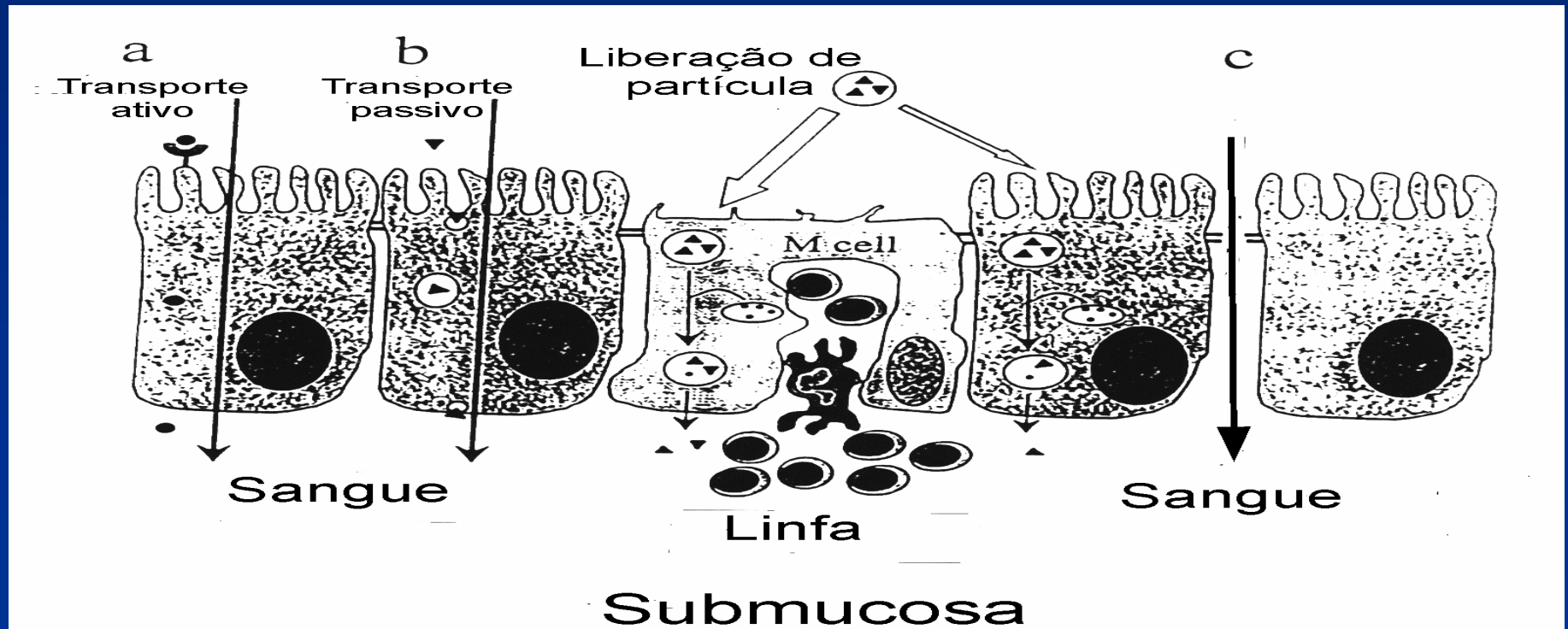
PLASMA
(pH = 7,4)



- Somente a forma não-ionizada atravessa a membrana

TRANSPORTE TRANSEPITELIAL NO INTESTINO: BARREIRA FÍSICA

- VIA TRANSCELULAR:
 - Difusão passiva
 - Difusão facilitada
 - Endocitose
- VIA PARACELULAR:



- *A via transcelular (difusão passiva através da membrana do enterócito) é o principal mecanismo de transporte para fármacos com PM > 200 Da, qualquer que sejam suas propriedades físico-químicas*

TRANSPORTADORES DE PEPTÍDEOS E ABSORÇÃO DE FÁRMACOS

- Natureza: PEPT1 e PEPT2
 - co-transportadores di/tri-peptídeos com ^+H
- Localização: intestino delgado
- Substratos (*peptidomiméticos*)
 - Antibióticos (β -lactamas)
 - ACE inibidores
 - Inibidores de aminopeptidases
 - Pró-fármacos ($\uparrow F$): *ex: L-valil éster de aciclovir*

FÁRMACOS E SISTEMAS DE TRANSPORTE ABSORPTIVOS

L-DOPA, Baclofeno, Mefalan:

Transportador amplo de AA neutros, acoplado à Na⁺

Cefalosporina, Valaciclovir, β -lactamas:

Cotransportador H⁺-oligopeptídeo

Atorvastatina:

Transportador de ácido monocarboxílico

Pravastatina:

Transportador de ânion orgânico (OATP)

Fosfomicina:

Transportador de fosfato

JANELAS DE ABSORÇÃO

I. TRANSPORTE PASSIVO E pH:

	JEJUM	PÓS-PRANDIAL
Estômago	1 - 3	2 - 5
Duodeno	4 - 6,5	4,5 - 6
Jejuno		6 - 7
Íleo		6,8 - 8
Colo		7 - 8

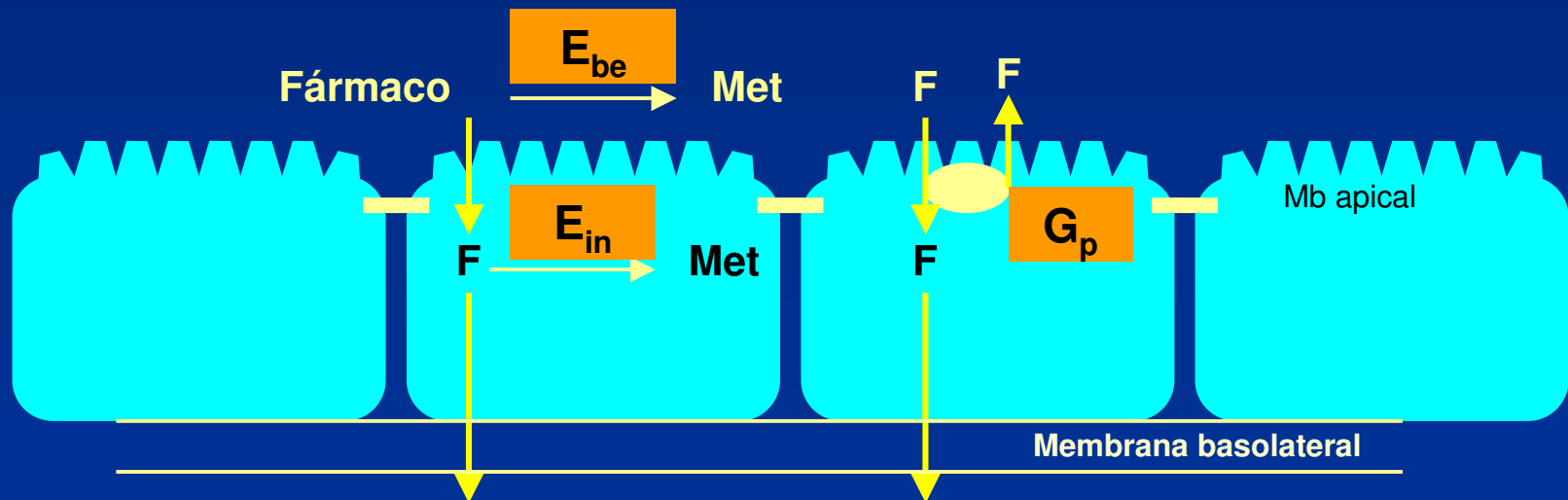
II. TRANSPORTE ATIVO:

Duodeno.

Ex. Transportador de Di/Tri peptídeo (Cefalosporina)

TRANSPORTE TRANSEPITELIAL NO INTESTINO: **BARREIRA BIOQUÍMICA**

- BARREIRA ENZIMÁTICA:
 - { Borda estriada (E_{be})
 - { Enzima intracelular (E_{in})
- SISTEMA DE EFLUXO: Glicoproteína P (G_p)



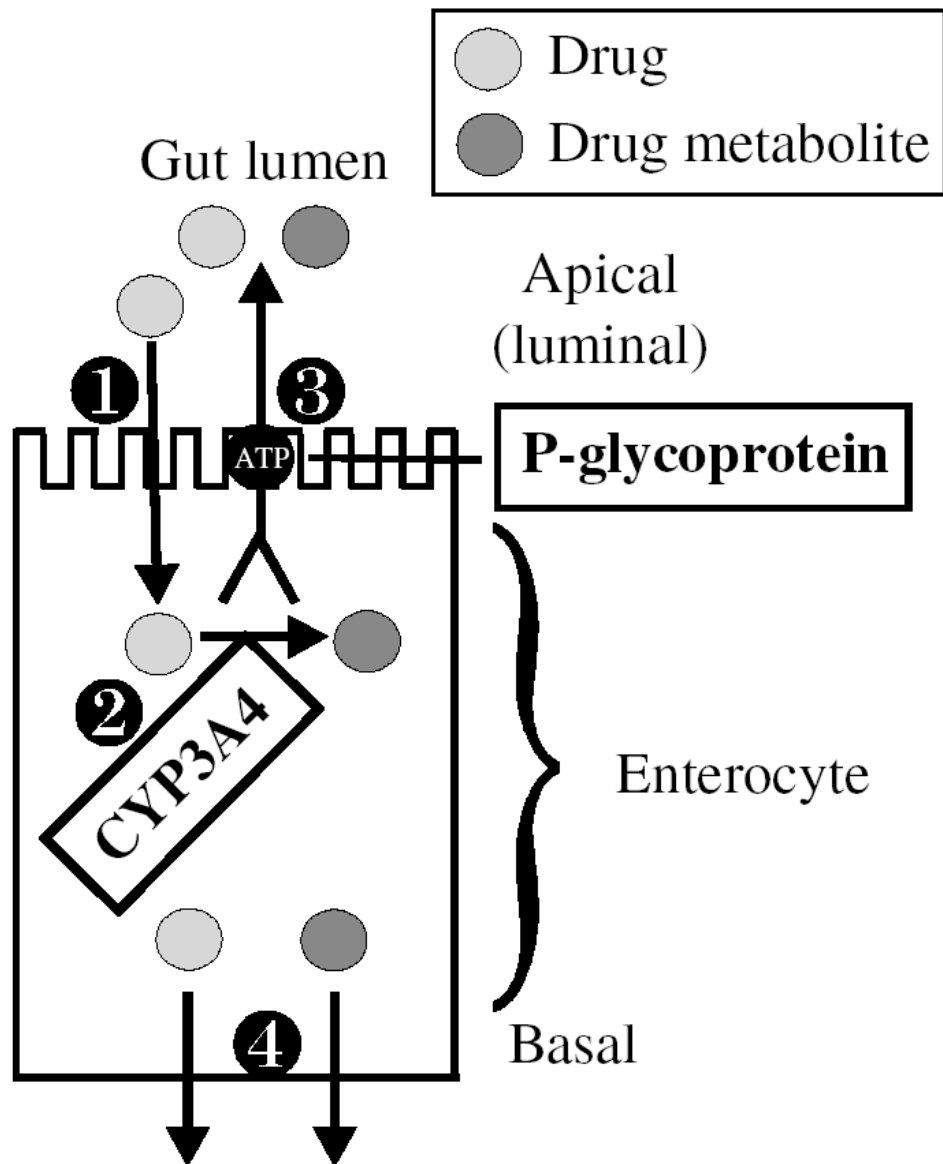
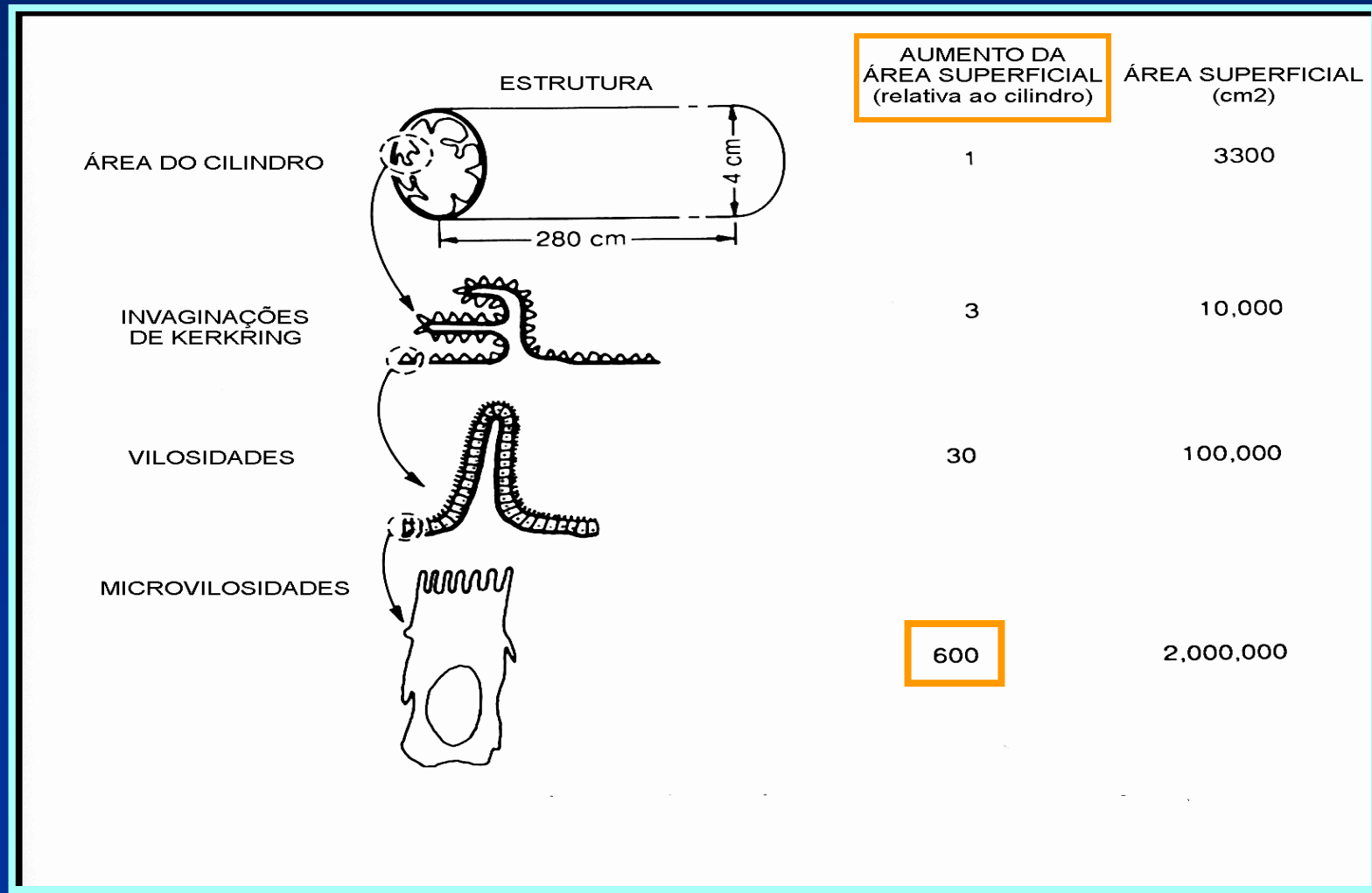


Figure 1 A scheme of the proposed functional interaction between CYP3A4 and P-glycoprotein in human enterocytes. (1) Drug absorption via passive diffusion or carrier-mediated processes from the lumen of the gastrointestinal tract into the enterocyte. (2) CYP3A4-mediated metabolism. (3) Transport of the parent drug and/or its metabolite(s) from the enterocyte into the gut lumen by P-glycoprotein. (4) Translocation of the drug and/or its metabolite(s) across the basal membrane of enterocytes via passive diffusion or carrier-mediated processes into the portal vein. Reproduced from Ref. [26] with the permission of Blackwell Publishing (Oxford, UK).

ÁREA DA SUPERFÍCIE DE CONTATO

- O intestino delgado oferece três mecanismos para aumentar a área da superfície de contato e assim facilitar a absorção de fármacos



ESVAZIAMENTO GÁSTRICO

Quanto mais rápido o esvaziamento gástrico, mais rápida será a absorção

ESTÍMULO

No Estômago:

distensão, proteínas digeridas

Angústia, agressão

Álcool, cafeína, metoclopramida

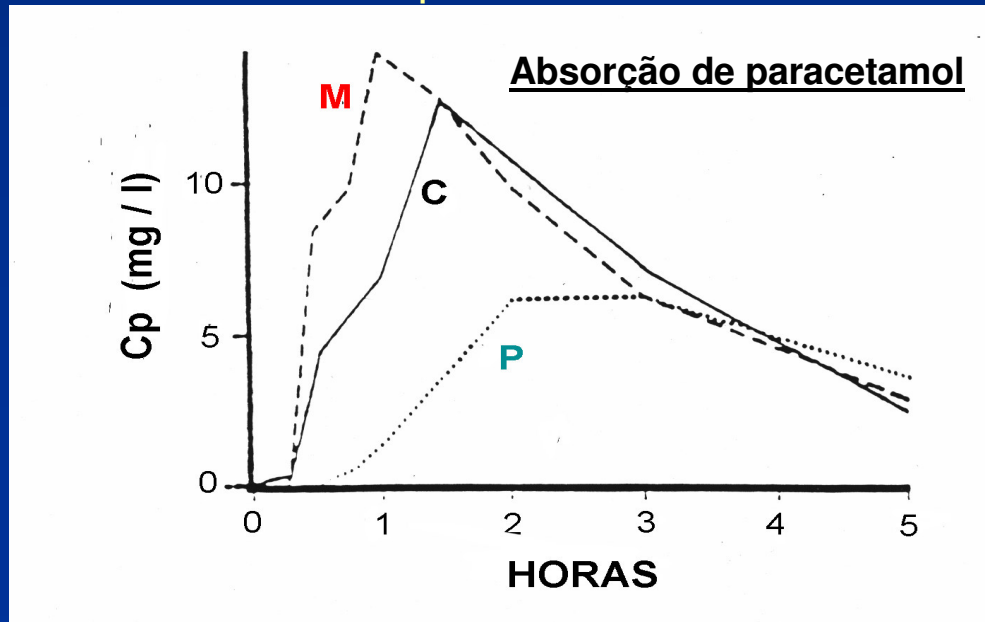
INIBIÇÃO

No Duodeno:

distensão, gorduras, HCl

Dor, depressão

Anti-ácidos, Anticolinérgicos



M: + Metoclopramida
(10 mg - *i.v.*)

C: Controle

P: + Propantelina (30 mg - *i.v.*)

INFLUÊNCIA DA COMIDA: pH e Lipídios

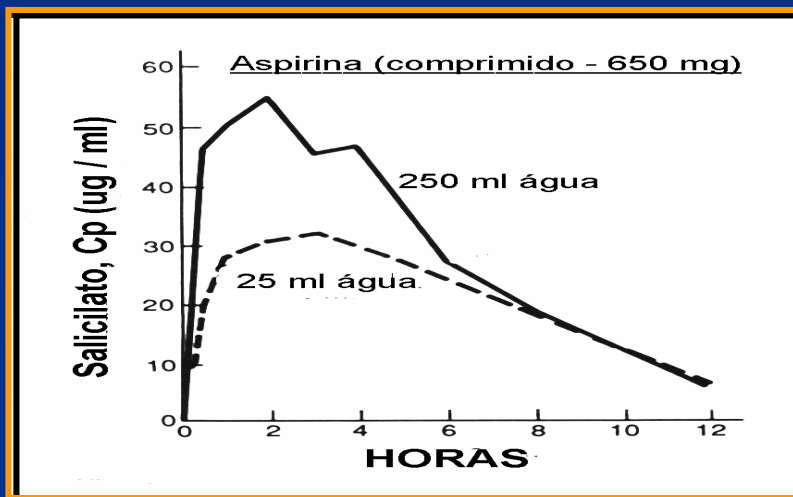
- ALTERAÇÕES NA FISIOLÓGIA PÓS-PRANDIAL :

Estômago: { $\downarrow$ esvaziamento gástrico
 $\uparrow$ pH (1,5 - 3 $\rightarrow$ 2 - 5)

Intestino delgado: { $\uparrow$ [bile] $\rightarrow$ micelas
 $\uparrow$ permeabilidade
 $\uparrow$ fluxo linfático

- ALTERAÇÕES NA BIODISPONIBILIDADE

A. Classicamente: A absorção é reduzida ou ao menos retardada (fármacos hidrosolúveis com alto P_k)

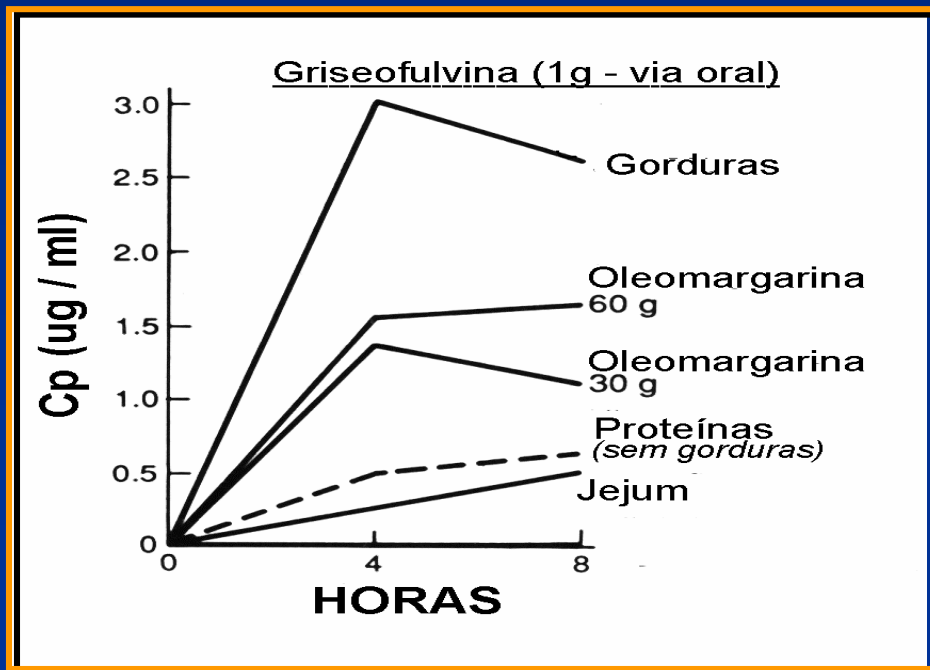


- Geralmente, a biodisponibilidade do fármaco é maior quando ingerido de jejum e com um grande volume de líquido

INFLUÊNCIA DA COMIDA: pH e Lipídios

- ALTERAÇÕES NA BIODISPONIBILIDADE

B. Caso a caso: A absorção **pode ser aumentada significativamente** em função do maior tempo de permanência no pH ácido do estômago e do aumento da secreção de sais biliares



- A biodisponibilidade de fármacos muito pouco hidrosolúveis aumenta quando ingeridos junto com alimentos ricos em gorduras

FATORES INFLUENCIANDO A ABSORÇÃO POR VIA ORAL

Fatores Físico-químicos

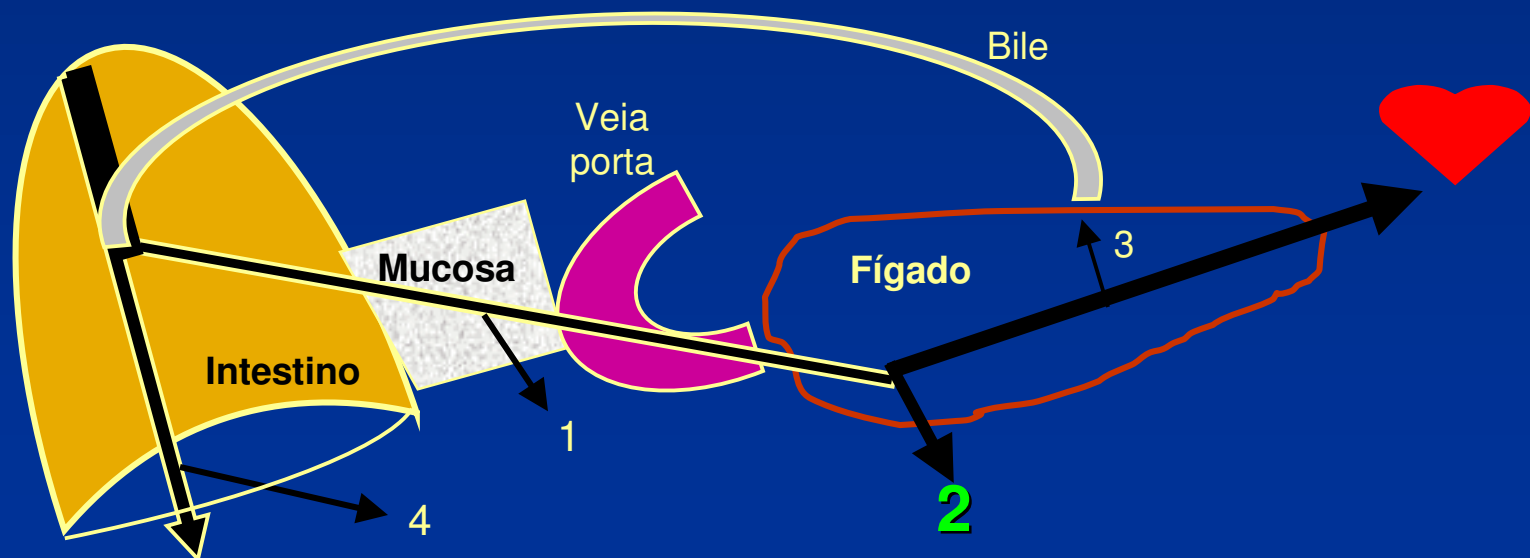
- hidrofobicidade
- peso molecular
- conformação molecular
- pKa
- estabilidade química
- solubilidade
- complexos
- tamanho da partícula
- forma cristalina
- agregação
- pontes hidrogênio
- área da superfície polar

Fatores Fisiológicos

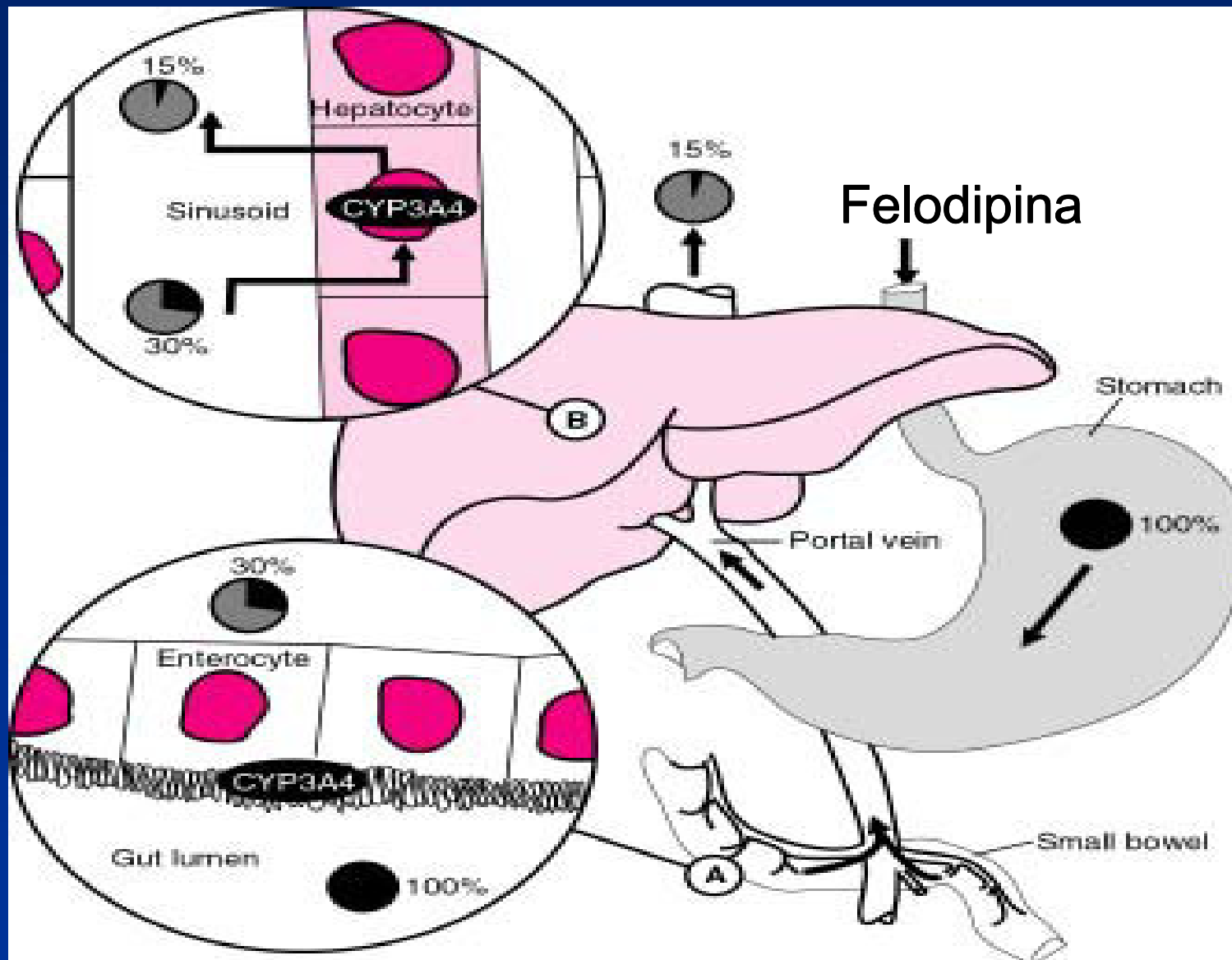
- área superfície contato
- trânsito e motilidade
- pH (lumen+superfície)
- esvaziamento gástrico
- enzimas
- permeabilidade membrana
- comida
- doenças
- interação medicamentosa
- muco e UWL
- fluxo de água
- fluxo sanguíneo
- bactérias
- efeito de 1ª passagem

EFEITOS DE PRIMEIRA PASSAGEM

- DEFINIÇÃO
Eliminação pré-sistêmica
- NATUREZA
 1. Metabolização pelas células da mucosa intestinal
 2. **Metabolização pelos hepatócitos**
 3. Secreção biliar
 4. Metabolização pela flora intestinal



EFEITOS DE PRIMEIRA PASSAGEM



O BINÔMIO *PERMEABILIDADE - SOLUBILIDADE*

- SOLUBILIDADE

Um fármaco deve ser suficientemente solúvel em meio aquoso para ser absorvido

Ex: Indinavir: $F \downarrow < \downarrow$ hidrosolubilidade

Sulfate de Indinavir: $\downarrow$ pH camada difusão $\rightarrow \uparrow$ S e F

- PERMEABILIDADE

Quanto maior a lipofilicidade, maior a permeabilidade

(mas também a depuração e o efeito de primeira passagem)

*Ex: Tioconazole: $F \downarrow < \uparrow$ efeito de primeira passagem
 $< \uparrow$ lipofilicidade*

Fluconazole: $\downarrow$ lipofilicidade $\rightarrow \uparrow$ estabilidade metabólica e F

O SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICO

- OBJETIVO:** PREVER O TIPO DE CORRELAÇÃO ENTRE O TESTE DE DISSOLUÇÃO DO FÁRMACO *IN VITRO* E A BIODISPONIBILIDADE (*IN VIVO*)
[para formas sólidas orais de liberação rápida]

CLASSE	SOLUBILIDADE	PERMEABILIDADE	CORRELAÇÃO
1 (diltiazem)	ALTA	ALTA	POSSÍVEL*
2 (nifedipina)	BAIXA	ALTA	PROVÁVEL**
3 (insulina)	ALTA	BAIXA	INCERTA
4 (taxol)	BAIXA	BAIXA	IMPROVÁVEL

* se $V_{\text{dissol}} < V_{\text{esvaziamento gástrico}}$

** se $V_{\text{dissol}} \text{ in vitro} = \text{in vivo}$

ABSORÇÃO ORAL: MÉTODOS DE AVALIAÇÃO

- IN VITRO, BIOFÍSICOS

- Coeficiente de partição
- Número de pontes hidrogênio
- Área de superfície polar
- Cromatografia

- IN VITRO, BIOLÓGICOS

- Aneis de intestino
- Saco intestinal invertido
- Células em cultura (CACO-2)
- Câmara de *Ussing* para intestino

- IN VIVO, BIOLÓGICOS

- Perfusão *in situ* (rato)
- Perfusão intestinal (homem: loc-I-gut)
- Biodisponibilidade