



LABORATÓRIO DE FARMACOLOGIA BIOQUÍMICA E MOLECULAR - INSTITUTO DE
CIÊNCIAS BIOMÉDICAS - CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO DE JANEIRO - RIO DE JANEIRO - RJ - CEP: 21941-912

Av. Carlos Chagas Filho, 373 – Sala J1-01 – Bloco J do CCS

FONE/FAX: (021) 2562-6732

E-mail: fnoel@pharma.ufrj.br

<http://www.farmac.ufrj.br/laboratorios/lfbm/home.htm>

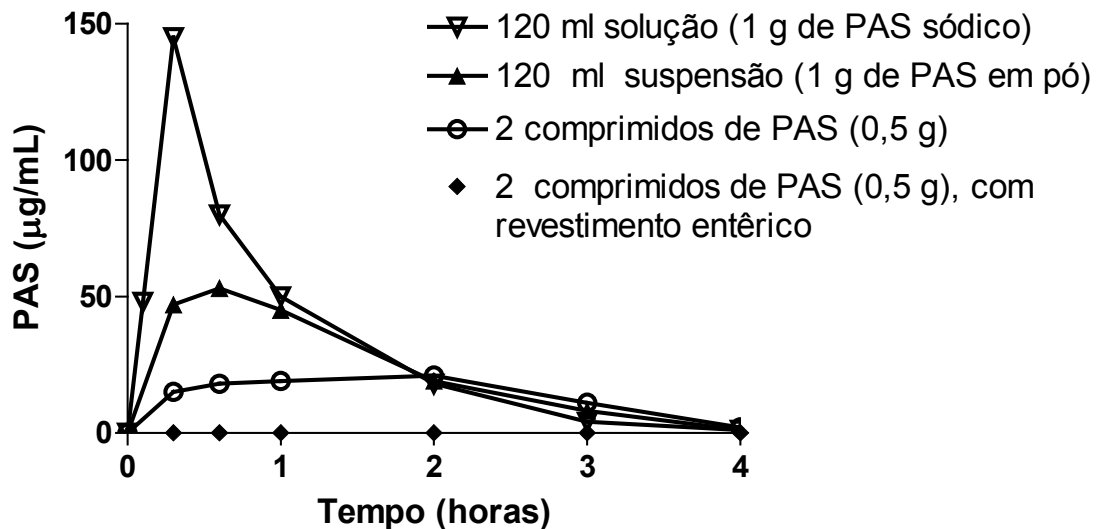
SEMINÁRIOS DE FARMACOLOGIA I BMF-222

Prof. responsável do 1^o bloco:
François G. Noël

2009/1

Absorção e Vias de Administração

1. Explicar as diferenças observadas nas curvas “concentração plasmática - tempo” do ácido p-aminosalicílico (PAS) em função da forma oral administrada.



2. Discutir a influência das características físicas do fármaco (polimorfismo, solvatação, tamanho dos cristais...) sobre a absorção do mesmo, baseado nas figuras abaixo.

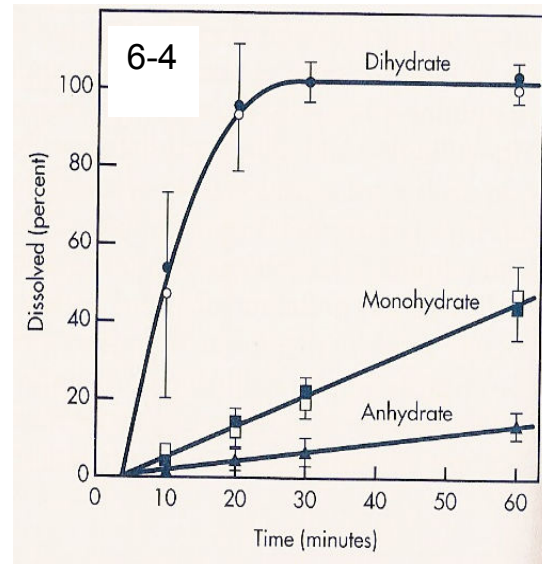
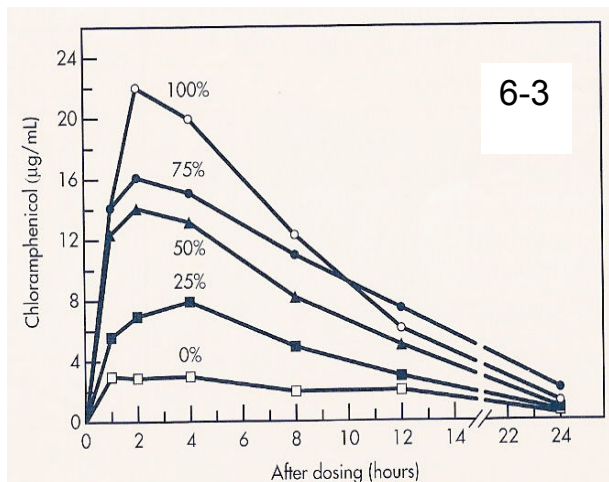


Figure 6-3. Comparison of mean blood serum levels obtained with chloramphenicol palmitate suspensions containing varying ratios of α and β polymorphs, following single oral dose equivalent to 1.5 g chloramphenicol. Percentage polymorph β in the suspension.
(From Aguiar et al, 1967, with permission.)

Figure 6-4. Dissolution behavior of erythromycin dihydrate, monohydrate, and anhydrate in phosphate buffer (pH 7.5) at 37°C.
(From Allen et al, 1978, with permission.)

3. Discutir a influência dos excipientes sobre a absorção dos fármacos, baseado nas figuras abaixo.

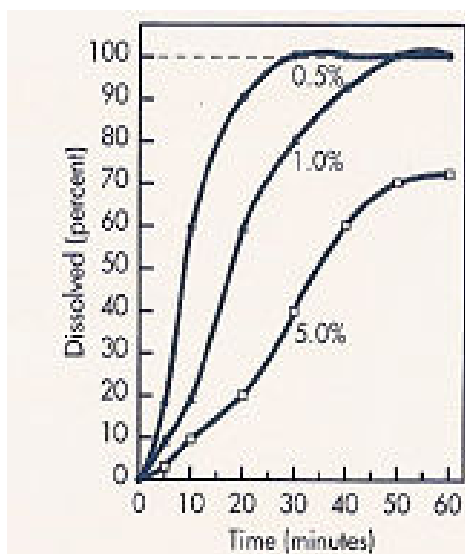


Figure 6-5. Effect of lubricant on drug dissolution. Percentage of magnesium stearate in formulation.

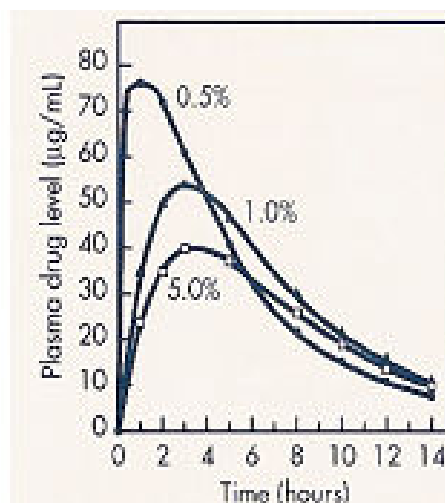


Figure 6-6. Effect of lubricant on drug absorption. Percentage of magnesium stearate in formulation. Incomplete drug absorption occurs for formulation with 5% magnesium stearate.

4. Baseado na figura abaixo, discutir a influência da alimentação sobre a absorção de fármacos

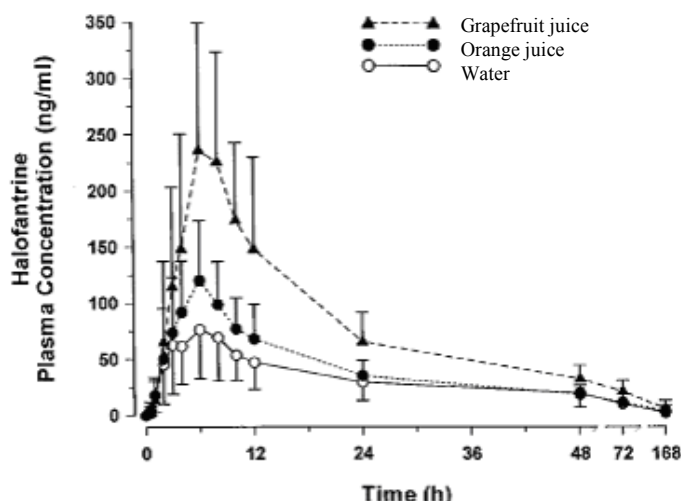


Fig.1. Mean $\pm$ SD plasma halofantrine concentration-time profiles after an administration of 500 mg halofantrine with 250 ml of regular strength grapefruit juice, orange juice or tap water once a day for 3 days and 12 hours before halofantrine administration in 12 health subjects.

5. Baseado no gráfico abaixo, discutir a influência e mecanismos de interação medicamentosa (fármaco-fármaco e fármaco-fitoterápico).

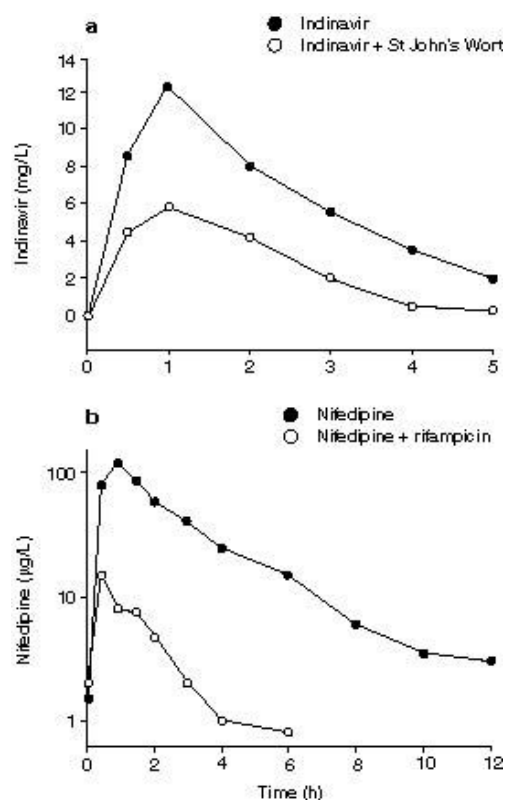


Fig. 2. Selected examples demonstrating the effect of induction of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein on drug pharmacokinetics following oral administration.

a). Difference in mean ($n = 8$) steady-state concentration-time curves of indinavir following addition of St John's wort to the dosage regimen (adapted from Piscitelli et al.,[95] with permission).

b). Mean ($n = 6$) concentration-time curves of nifedipine in both the absence and the presence (7 days pretreatment) of rifampicin (rifampin) [adapted from Holtbecker et al.,[17] with permission].

From: Doherty: Clin Pharmacokinet, Volume 41(4).2002.235-253

From: Clin. Pharmacokin. 41(4): 235-253, 2002

6. Baseado na figura abaixo, discutir o conceito de cronoterapia e o uso de novas formulações de liberação modificada.

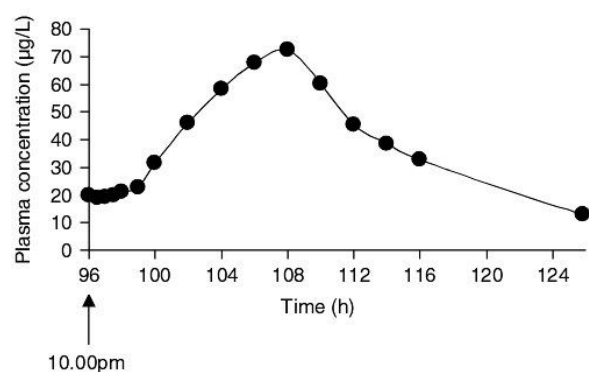


Fig. 9. Plasma concentration of (R)-(+)-verapamil after administration of verapamil (200mg) as the chronotherapeutic oral drug absorption system (CODAS®). Verapamil is administered at 10.00pm and blood concentrations reach a peak in the early morning hours.[8].

From: Prisant: Clin Pharmacokinet, 42: 931-940, 2003

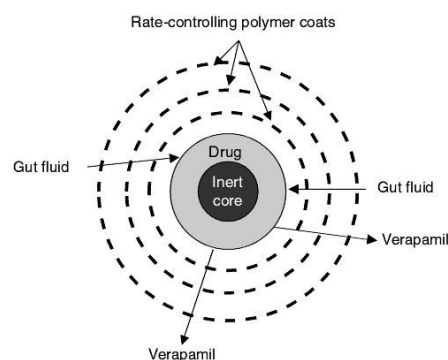


Fig. 7. Beaded delivery system: spheroidal oral drug absorption system (SODAS®).

From: Prisant: Clin Pharmacokinet, Volume 42(11).2003.931-940

Distribuição e Eliminação

1. Interpretar a figura abaixo utilizando os dados da Tabela 10-2

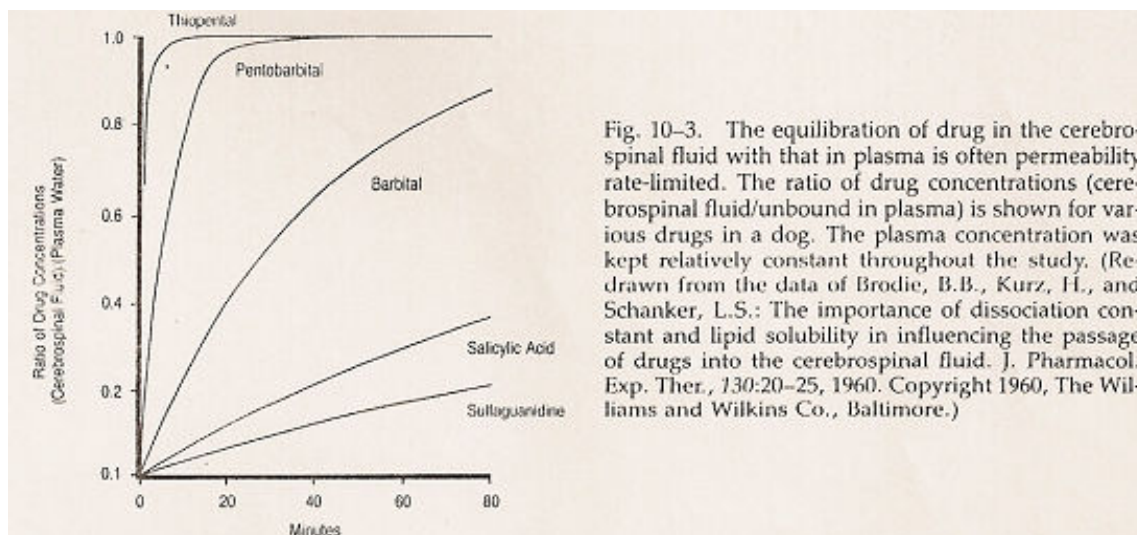


Table 10-2. Physicochemical Properties and Time for Cerebrospinal Fluid Concentration to Reach 50 Percent of Equilibrium Value for Selected Acidic Drugs^a of Figure 10-3^b

Drug	pKa	Fraction Un-ionized at pH 7.4	Partition Coefficient of Un-ionized Form (n-heptane/water)	Effective Partition Coefficient at pH 7.4 ^c	Time to Reach 50 Percent of Equilibrium Value (minutes)
Thiopental	7.6	0.6	3.3	2.0	1.4 ^d
Pentobarbital	8.1	0.8	0.05	0.042	4
Barbital	7.5	0.6	0.002	0.0012	27
Salicylic acid	3.0	0.004	0.12	0.0005	115
Sulfaguanidine	>10	1.0	0.001	<0.001	231

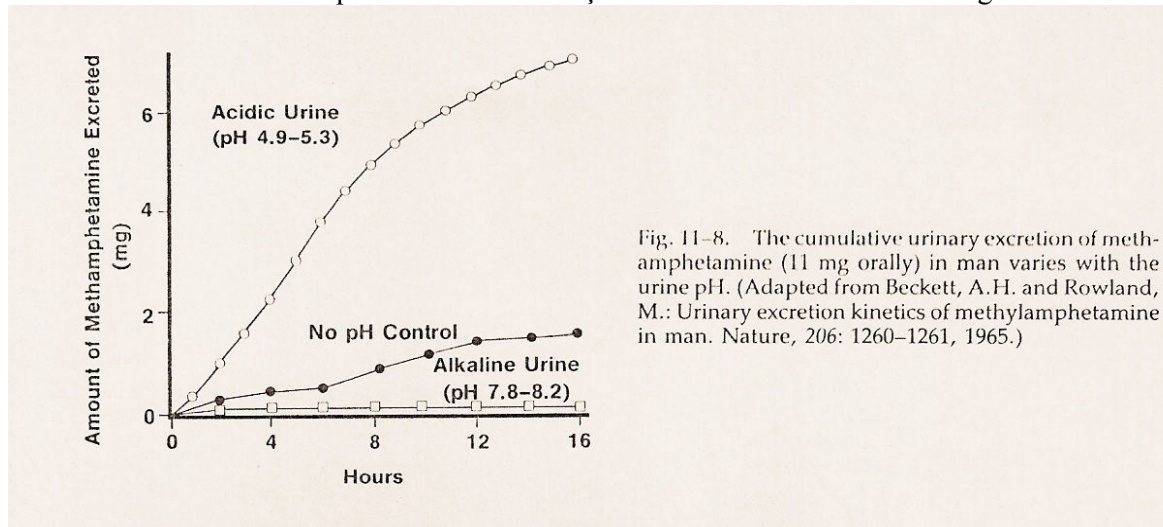
^aSimilar correlation is observed for basic drugs.

^bData from reference in Fig. 10-3 and Hogben, C.A.M., Tocco, D.J., Brodie, B.B., and Schanker, L.S.: On the mechanism of intestinal absorption of drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 125:275-286, 1959.

^cFraction un-ionized at pH 7.4 times partition coefficient of un-ionized form.

^dProbably perfusion rate-limited.

2. Discutir a influência do pH urinário na excreção de fármacos baseando-se no gráfico abaixo



3. Discutir o conceito de pró-fármaco e de seletividade tecidual, baseado na figura abaixo (*Biochem. Pharmacol.* 68: 2097-2106, 2004).

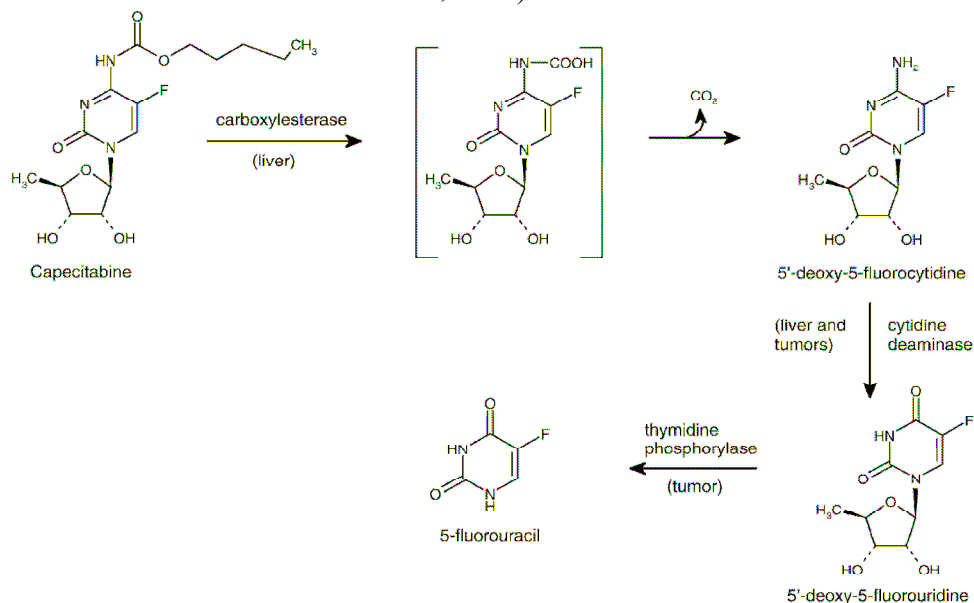


Fig. 6. The stepwise activation of capecitabine to the antitumor drug 5-fluorouracil. Note the tissue-selectivity of the last step.

4. Qual é a influência da idade sobre a concentração plasmática de um fármaco. Discutir o caso do idoso e do neonato (neste caso, discutir o gráfico abaixo).

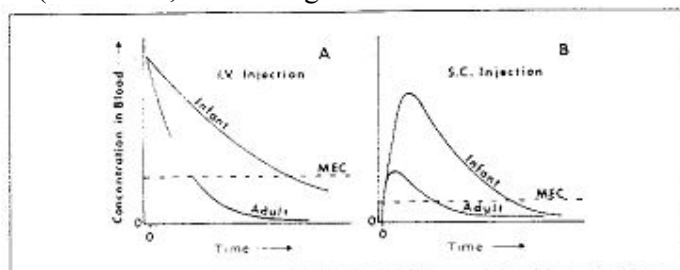


Figure 11-1. Effect of age on the maximum blood concentration and duration of action of a drug. (A) Drug A given by intravenous route to an adult and a 3-month-old infant in equivalent doses based on milligrams of drug per kilogram of body weight. (B) Drug B given by subcutaneous injection to an adult and a 3-month-old infant in equivalent doses based on milligrams of drug per kilogram of body weight.

5. Baseado no gráfico abaixo, discute a importância da farmacogenética.

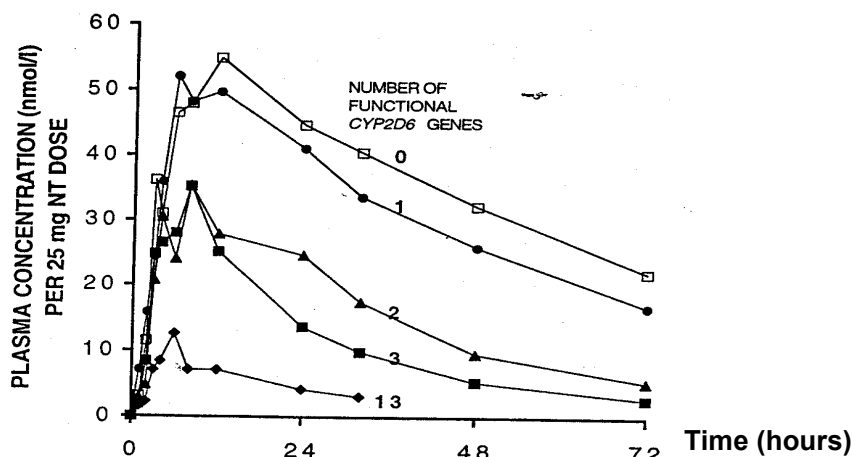


Fig 2.6. Mean plasma concentrations of nortriptyline in different genotype groups after a single oral dose of nortriptyline. The numeral close to the curves represent the number of functional CYP2D6 genes in each genotype group. In groups with 0-3 functional genes there are five subjects in each group. There is only one subject with thirteen functional genes. Reproduced by permission from Dalén et al. (1998).

Farmacocinética quantitativa:

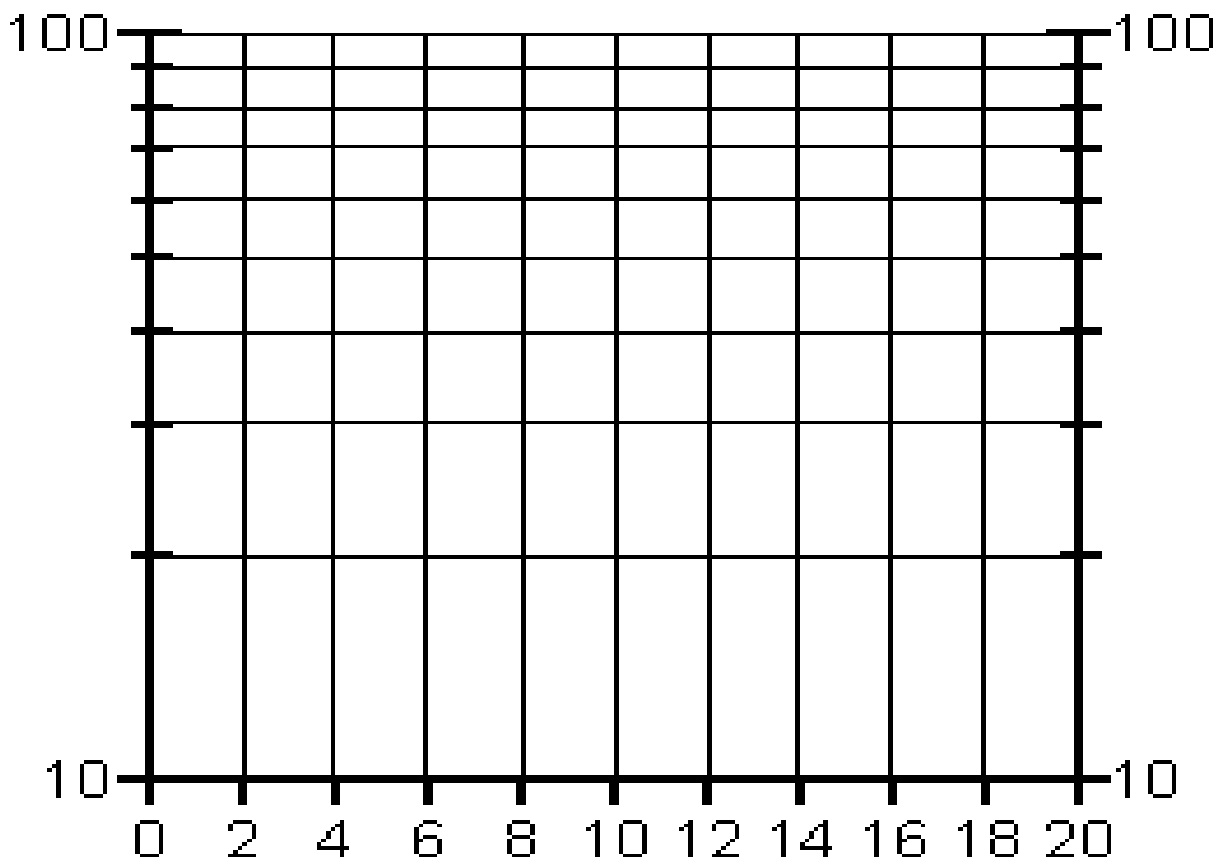
Modelos, Clearance, Vd, meia-vida, Biodisponibilidade, doses repetidas

1. Administrou-se uma dose de 500 mg do fármaco X a um indivíduo de 70 Kg. Sabendo-se que as concentrações plasmáticas em função do tempo foram:

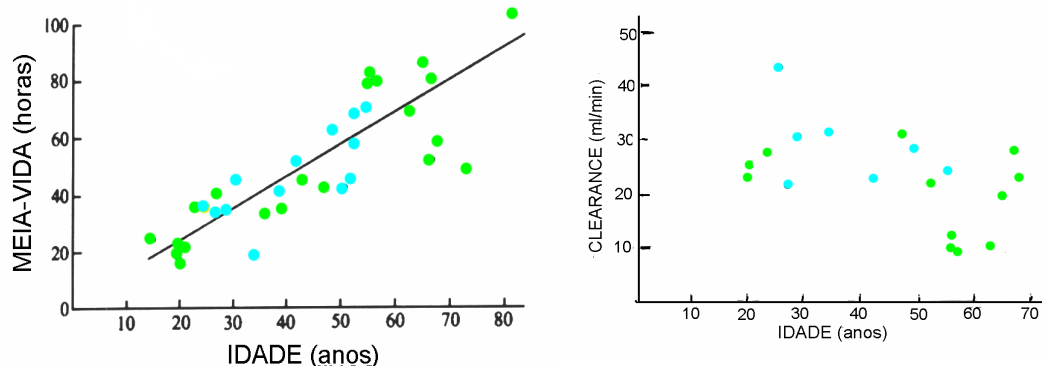
Tempo (h)	2	4	6	10	14	18
Concentração (ug/ml)	62	51	42	28	18	13

Monte o gráfico representando a concentração plasmática em função do tempo, usando o papel semi-logarítmico abaixo

- Calcule o tempo de meia-vida de eliminação
 - Calcule o volume aparente de distribuição
 - Calcule a depuração sistêmica
- Defina o modelo farmacocinético que usaria para caracterizar estes dados. Explique o significado clínico deste modelo

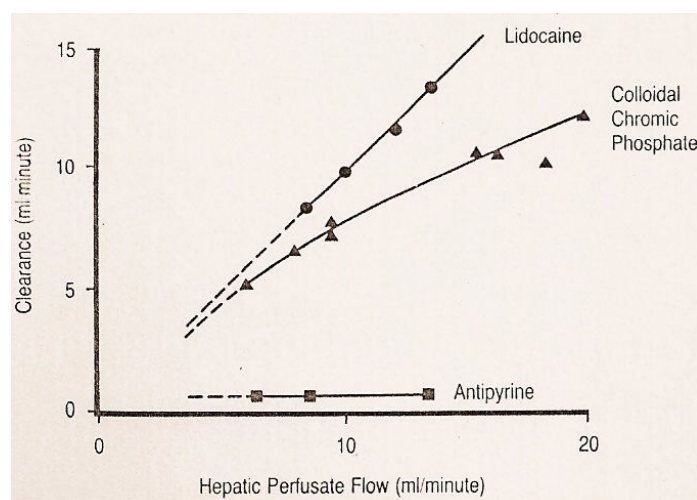


2. Baseado na figura abaixo, discutir a relação entre Depuração e tempo de meia-vida



Cada ponto representa um voluntário que recebeu uma mesma dose de diazepam.

3. Baseado no gráfico abaixo, discutir a influência de modificações do débito sanguíneo sobre a depuração dos fármacos

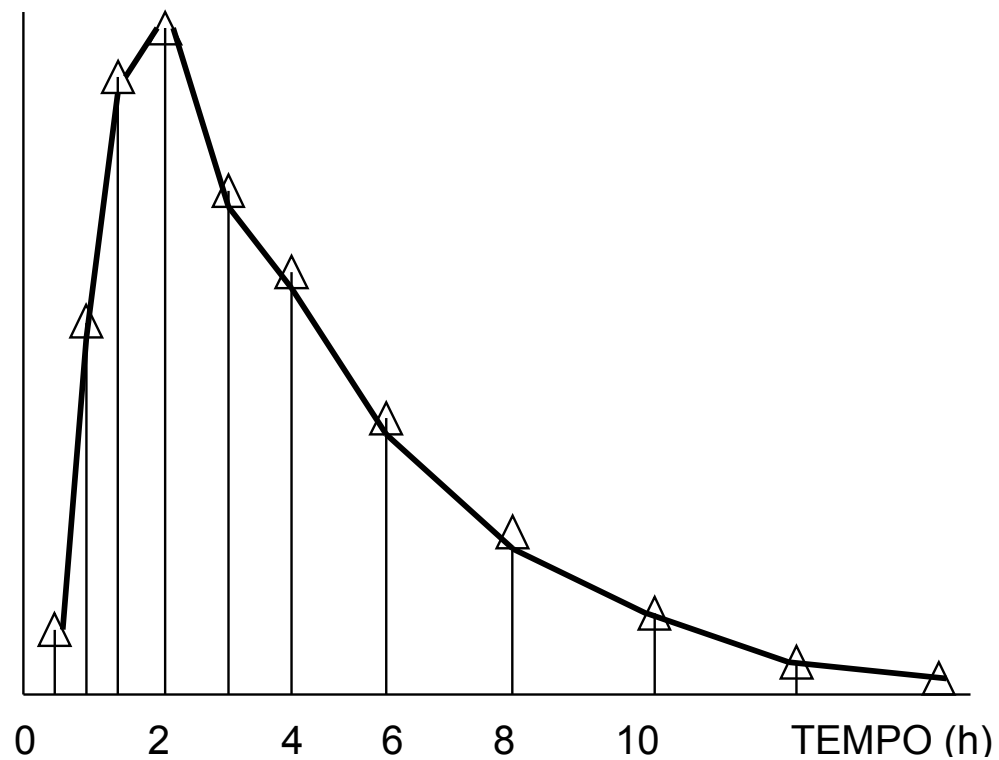


Influência do débito sanguíneo hepático sobre a depuração. Todos os dados, obtidos em fígado de rato isolado e perfundido, foram normalizados para um fígado de 10 g. Antipirina: baixo coeficiente de extração (CE); Lidocaina: $CE \approx 1$; Fosfato crômico coloidal: CE intermediário

4. Quais são as vantagens do esquema de doses repetidas administradas por via oral. Qual é a concentração plasmática média de platô atingida se for administrada 6 mg a cada 6 horas de um fármaco cujo fator de biodisponibilidade (F) é de 60% e a depuração de 0,2 litros/min. Seria melhor administrar 12 mg duas vezes por dia?

5. Calcular a área sob a curva (ASC) e discutir o interesse deste parâmetro farmacocinético

Concentração plasmática (ug/ml)



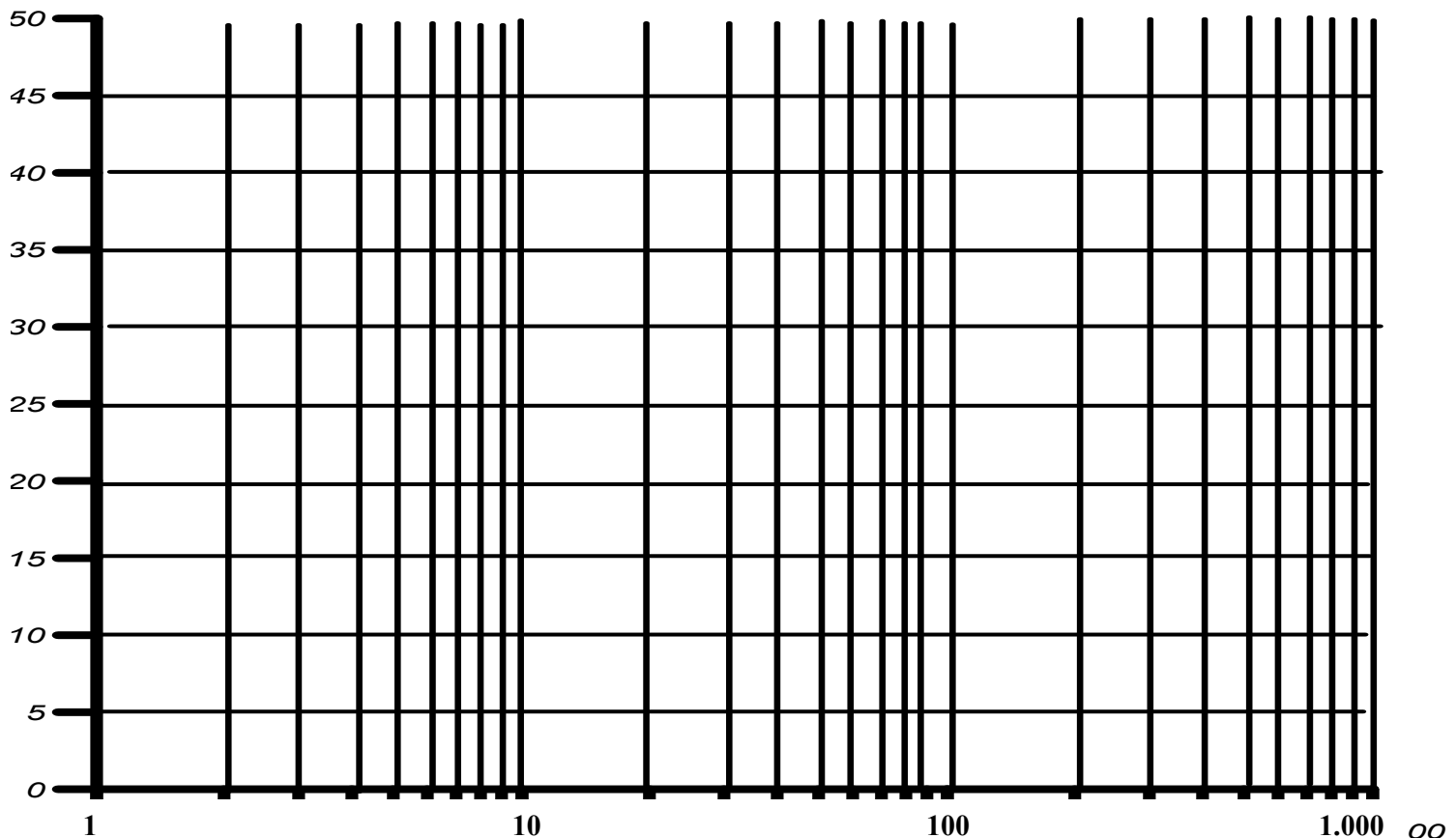
Amostra	Tempo (h)	Cp (ug/ml)	ASC (ug.ml ⁻¹ .h ⁻¹)
1	0	0	
2	0,5	1	
3	1	11	
4	1,5	28	
5	2	30	
6	3	21	
7	4	17	
8	6	9	
9	8	4	
10	10	2	
11	12	1	
12	18	0	

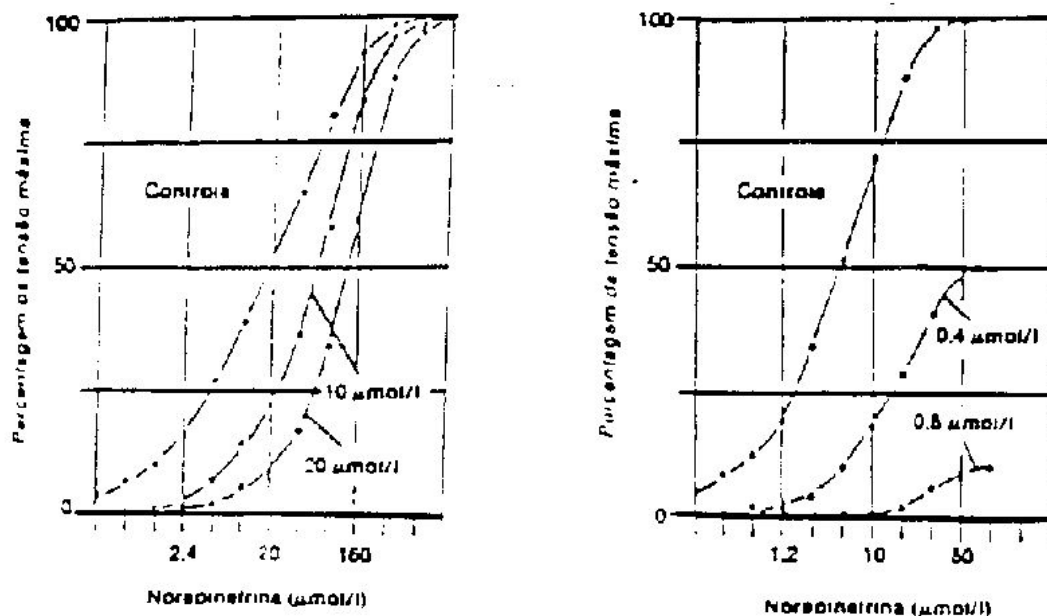
6. Quais são as características a serem compartilhadas entre duas formas farmacêuticas contendo o mesmo fármaco para serem bioequivalentes?

Interação fármaco-receptor

1. Compare quantitativamente os medicamentos anti-hipertensivos A e B, administrados por via oral, usando-se dos dois parâmetros que melhor caracterizam uma curva dose-efeito. Dê , para cada um dos parâmetros, o valor encontrado, a maneira como este valor foi alcançado graficamente (faz gráficos em escala logarítmica) assim como a provável razão das eventuais diferenças observadas entre os dois (para cada um dos parâmetros).

Dose ($\mu\text{g/Kg}$)	Efeito (Diminuição da pressão arterial em mm de Hg)	
	Medicamento A	Medicamento B
1	2,2	1,5
3	7	4
10	15	10
30	22	20
100	28	31
300	29	36
1000	30	39
3000	-	40





Curvas "concentração-resposta" da noradrenalina (NOR) em presença de dois fármacos diferentes bloqueadores de receptores α -adrenérgicos. A tensão produzida por tiras isoladas de baço de gato foi medida em resposta às cc gradativas de NOR.

Esquerda: Tolazolina

Direita: Dibenzamina

3. Comparar os fármacos A, B e o fentobarbital em termos de segurança terapêutica

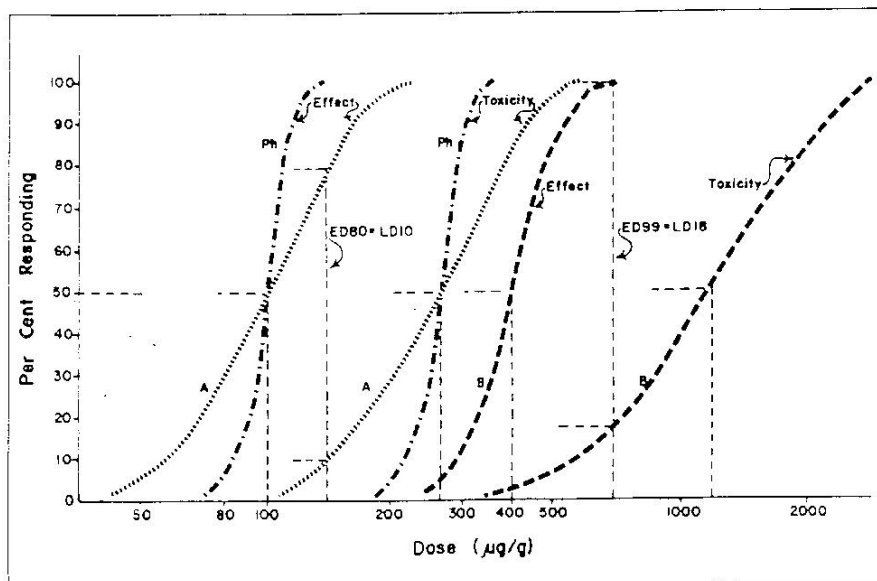


Figure 9-14. Quantal dose-response curves for effect and toxicity of phenobarbital (Ph), drug A and drug B. The ordinate represents the per cent of animals responding and the abscissa shows dose (μg per gram of body weight) on a logarithmic scale. Groups of 20 mice were injected with different doses of each of the three drugs. The responses observed were loss of righting reflex (effect) and cessation of respiration (toxicity). The LD₅₀/ED₅₀ of phenobarbital and drug A is 2.6; the LD₅₀/ED₅₀ of Drug B is 3.0.

4. Discutir o conceito de acoplamento receptor-efetor. Dar um exemplo de acoplamento direto e indireto

5. Baseado na figura abaixo, discute a importância da relação PK-PD para nortear as características da forma farmacêutica desejável para os antibióticos.

