

# INTRODUÇÃO A QUÍMICA MEDICINAL

## Farmacocinética

Prof. Gustavo Pozza Silveira

[gustavo.silveira@iq.ufrgs.br](mailto:gustavo.silveira@iq.ufrgs.br)

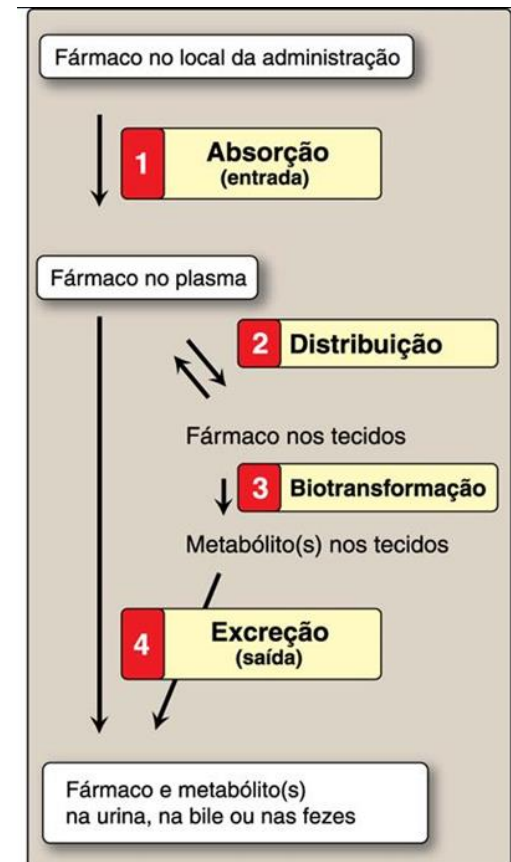
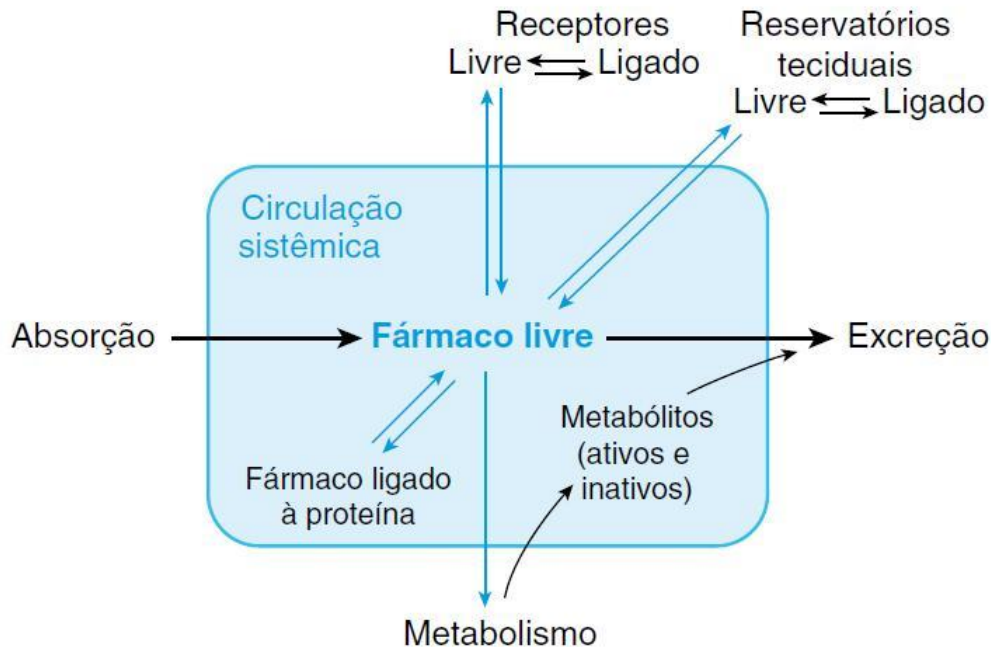
Sala 209 – Bloco K



# FARMACOCINÉTICA

## Farmacocinética

- É o estudo do movimento do fármaco no organismo
- O que o organismo faz com o fármaco?



# FARMACOCINÉTICA

- Fatores que definem se o fármaco chegará ao seu alvo.
- Fármacos ativos *in vitro* podem ser inativos *in vivo*.
- O fármaco mais potente em termos de ligação ao sítio ativo ou ligante pode ser inútil clinicamente.
- Planejamento racional deve considerar simultaneamente interações ligantes (farmacodinâmica) e parâmetros farmacocinéticos.

## Parâmetros a serem considerados (ADME)

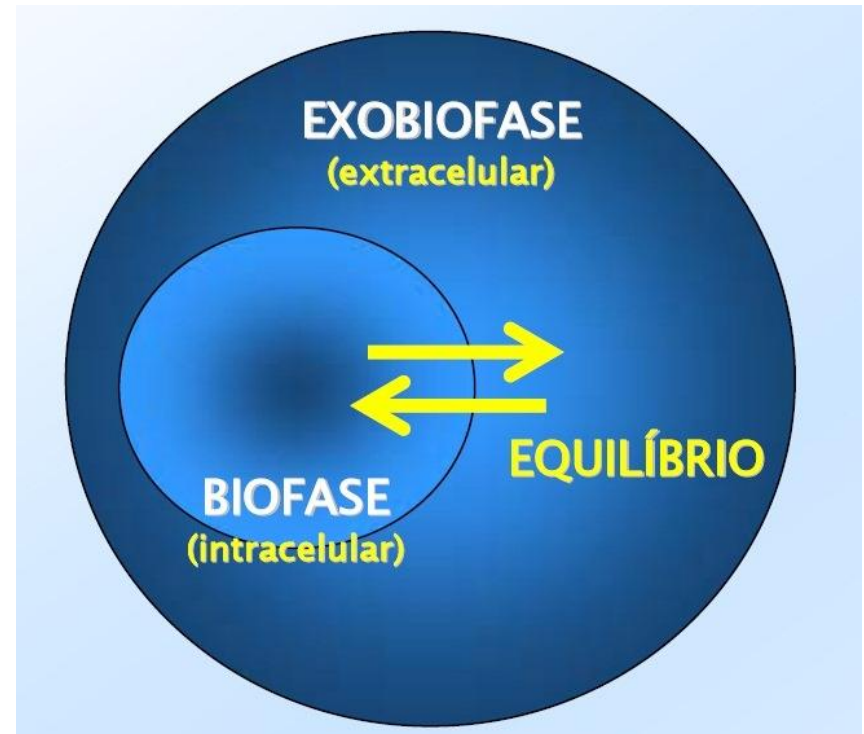
- **A**bsorção do fármaco
- **D**istribuição do fármaco
- **M**etabolismo do fármaco
- **E**xcreção do fármaco

**É comum encontrarmos o parâmetro toxicidade juntamente com os demais parâmetros farmacocinéticos. ADME/T**

# FARMACOCINÉTICA

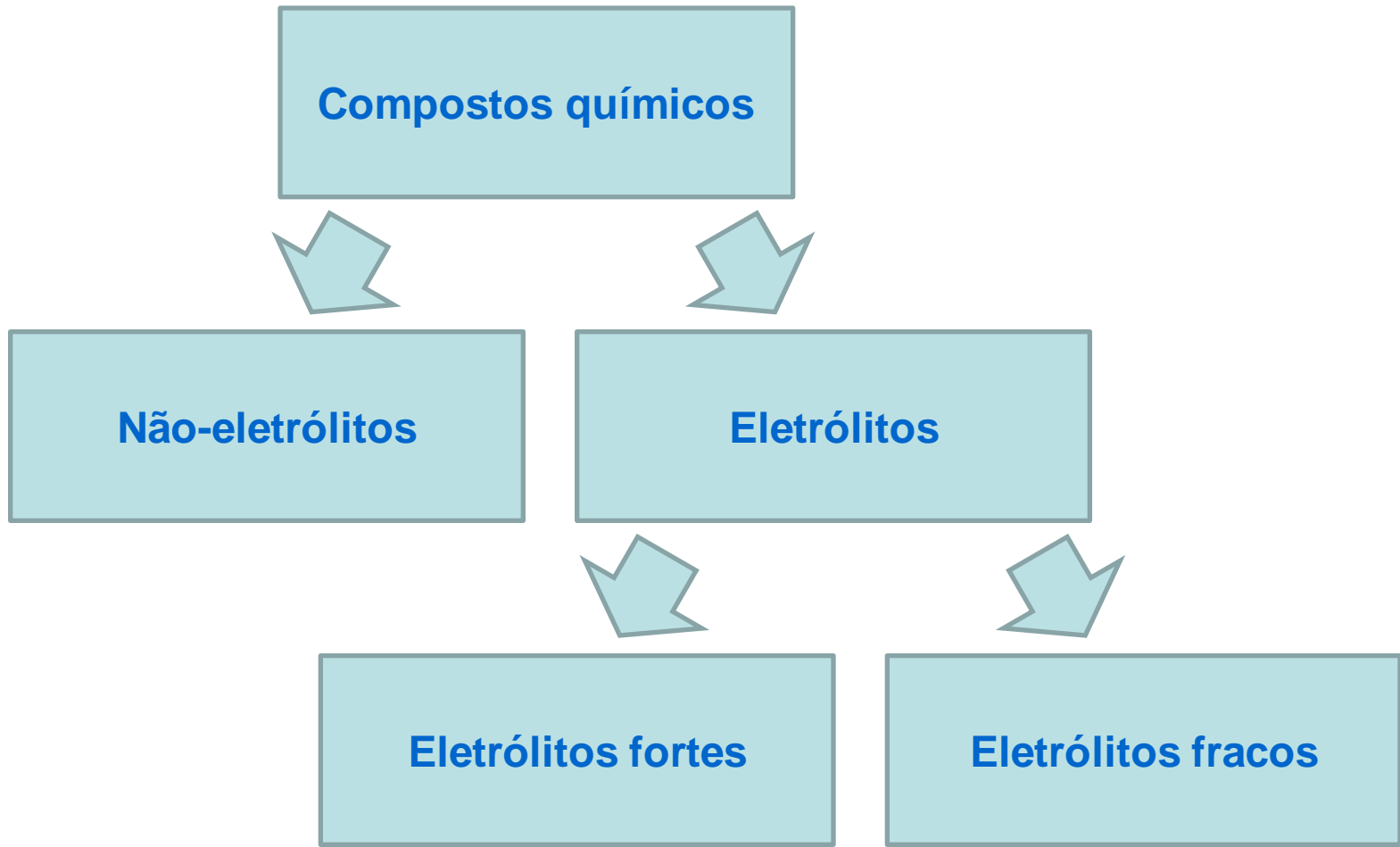
## Propriedades Físico-Químicas

- Solubilidade
- Ionização
- Lipofilicidade



# Propriedades Físico-Químicas

## Ionização



# Propriedades Físico-Químicas

## Ionização

Eletrólitos: ácidos e bases

- Teoria de Bronsted-Lowry

– Ácido → doa prótons – Base → recebe prótons



– Ácidos e bases fortes – dissociação completa

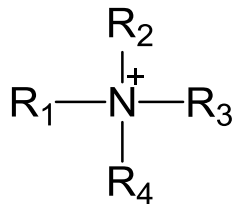
– Ácidos e bases fracos – dissociação parcial

**Fármacos:  
ácidos e bases fracos**

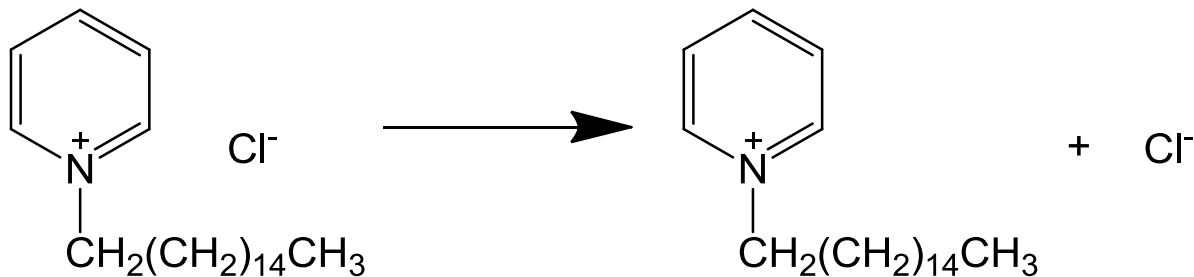
# Propriedades Físico-Químicas

## Ionização

### Eletrólitos fortes (exemplo)



Sais de amônios quaternários



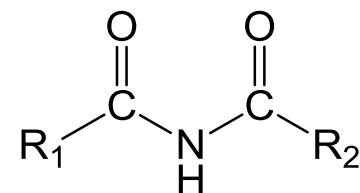
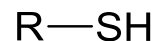
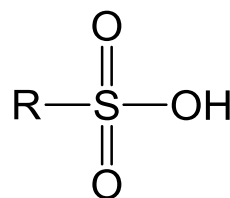
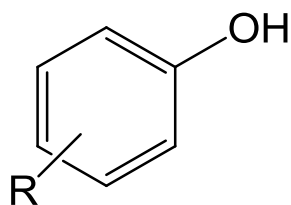
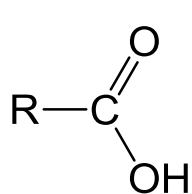
cloreto de cetilpiridínio

Antisséptico bucal - microorganismos

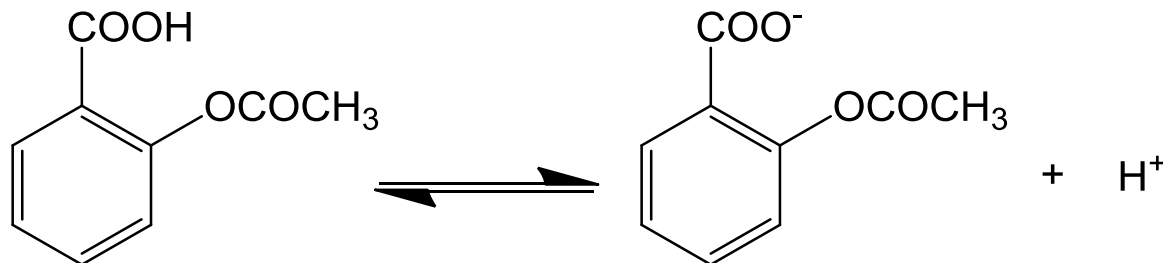
# Propriedades Físico-Químicas

## Ionização

### Eletrólitos: ácidos



### Exemplo



ácido acetilsalicílico

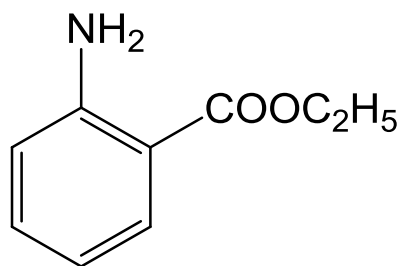
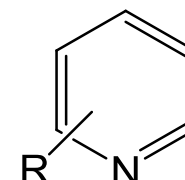
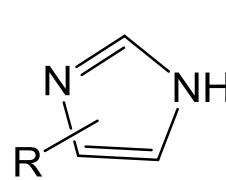
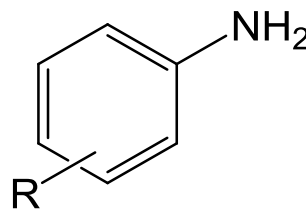
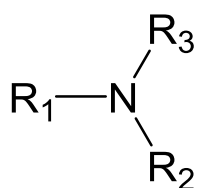
base conjugada



# Propriedades Físico-Químicas

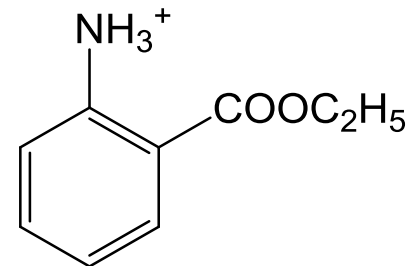
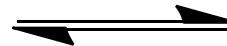
## Ionização

### Eletrólitos: bases (exemplos)



benzocaína

+ H<sup>+</sup>



ácido conjugado

# Propriedades Físico-Químicas

## Ionização

Tipo de composto	Faixa de pK <sub>a</sub>
Ácidos carboxílicos	2 a 6
Ácidos sulfônicos	-1 a 1
Fenóis	7 a 11
Aminas alifáticas	8 a 11
Aminas aromáticas	3 a 5
Piridinas	4 a 6

↓ pK<sub>a</sub> – ↑ força ácido

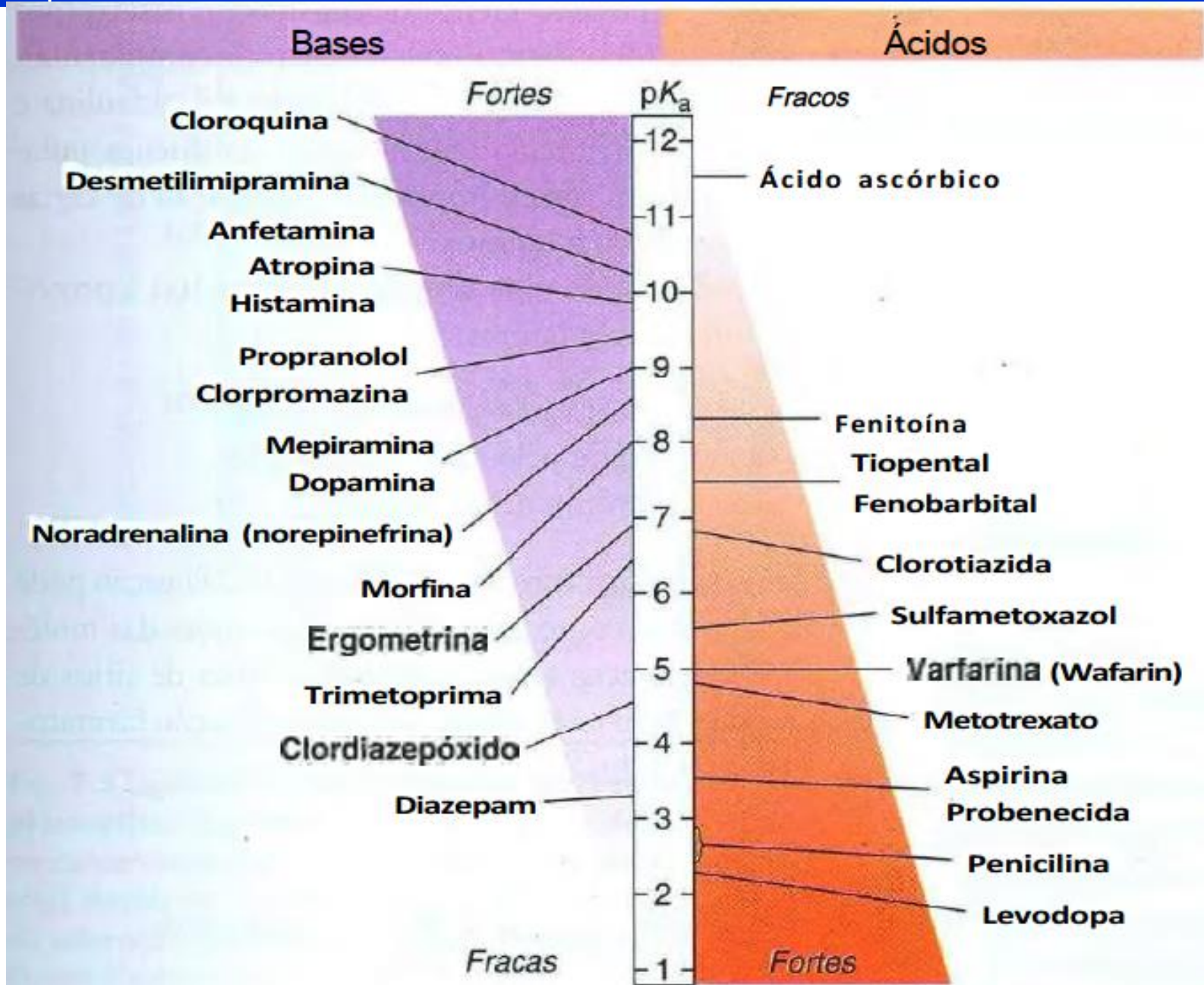
$$\text{pK}_a = -\log K_a$$

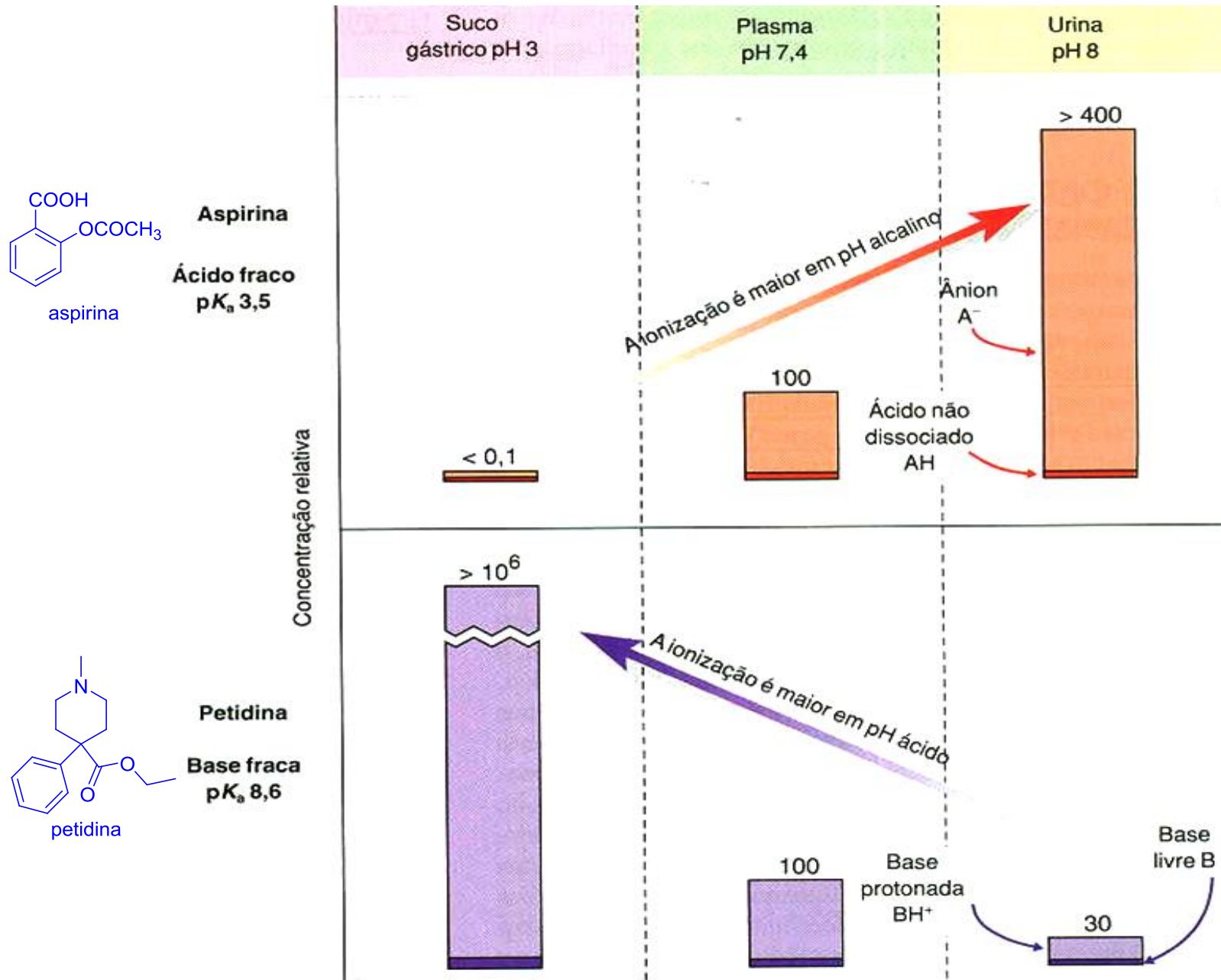
$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{base}]}{[\text{ácido}]}$$

pH < pK<sub>a</sub>:  
formas HA e BH<sup>+</sup>

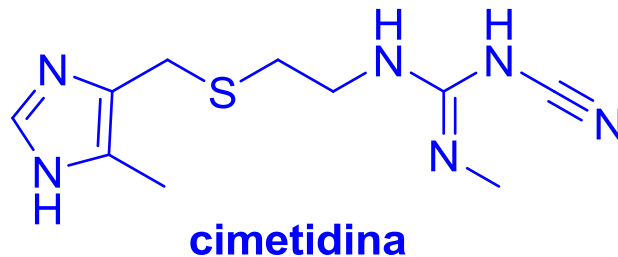
pH = pK<sub>a</sub>:  
[HA] = [A<sup>-</sup>] e  
[BH<sup>+</sup>] = [B]

pH > pK<sub>a</sub>:  
formas A<sup>-</sup> e B





Exercícios: A cimetidina é um antagonista dos receptores histamínicos  $H_2$ . É utilizada no tratamento de úlcera duodenal. O fármaco tem um  $pK_a$  de 6,8 e também está disponível na forma de cloridrato. a) A cimetidina é um ácido fraco ou uma base fraca? b) Que fração de cimetidina encontra-se não-ionizada no estômago ( $pH = 1$ ), intestino ( $pH = 8$ ) e sangue ( $pH = 7,4$ )?

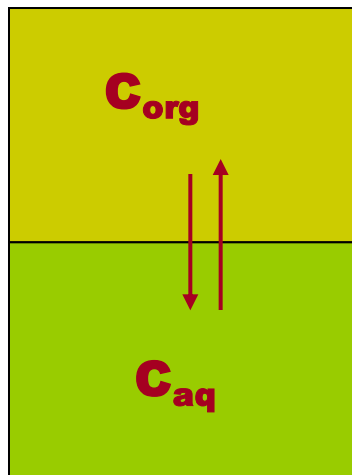


$$pH = pK_a - \log K_a$$

# Propriedades Físico-Químicas

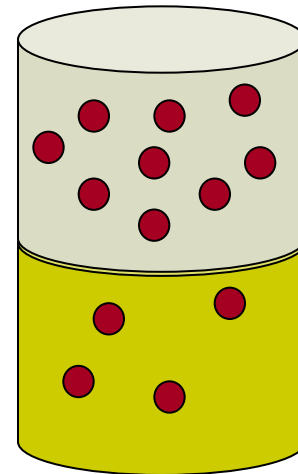
## Lipofilicidade

- Coeficiente de partição: O log do coeficiente de partição pode ser determinado através da partição de um composto entre dois líquidos imiscíveis, sendo uma fase orgânica (octanol) e uma fase aquosa em um pH onde as moléculas encontram-se na forma neutra



$$P = \frac{C_o}{C_a}$$

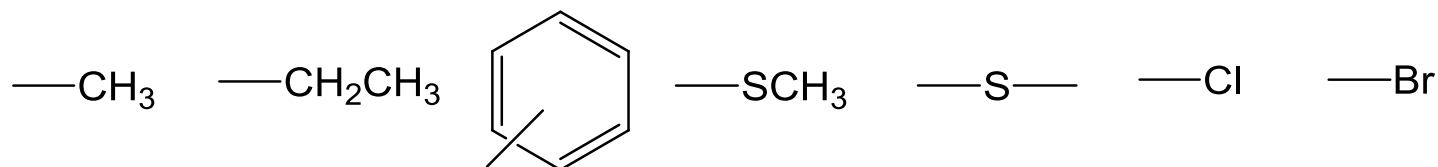
$$\log P = \log \frac{C_o}{C_a}$$



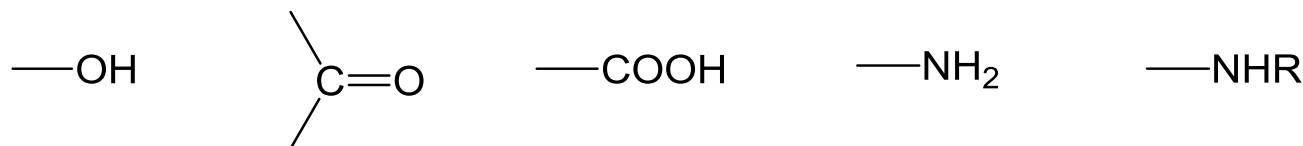
# Propriedades Físico-Químicas

## – Coeficiente de partição

- Influência de substituintes:  $\uparrow$  Log P



- Influência de substituintes:  $\downarrow$  Log P



# Propriedades Físico-Químicas

## Lipofilicidade

Logaritmo decimal do coeficiente de partição octanol/água ( $P$ ) para algumas substâncias.

Substância	$\log P$
Metanol	-0,74
Etanol	-0,30
Acetona	-0,24
Ácido acético	-0,17
Éter dietílico	0,89
Fenol	1,48
Benzeno	2,13
Pentano	3,45
Hexano	4,00

$$\log P_{oct/wat} = \log \left( \frac{[solute]_{octanol}}{[solute]_{water}^{un-ionized}} \right)$$

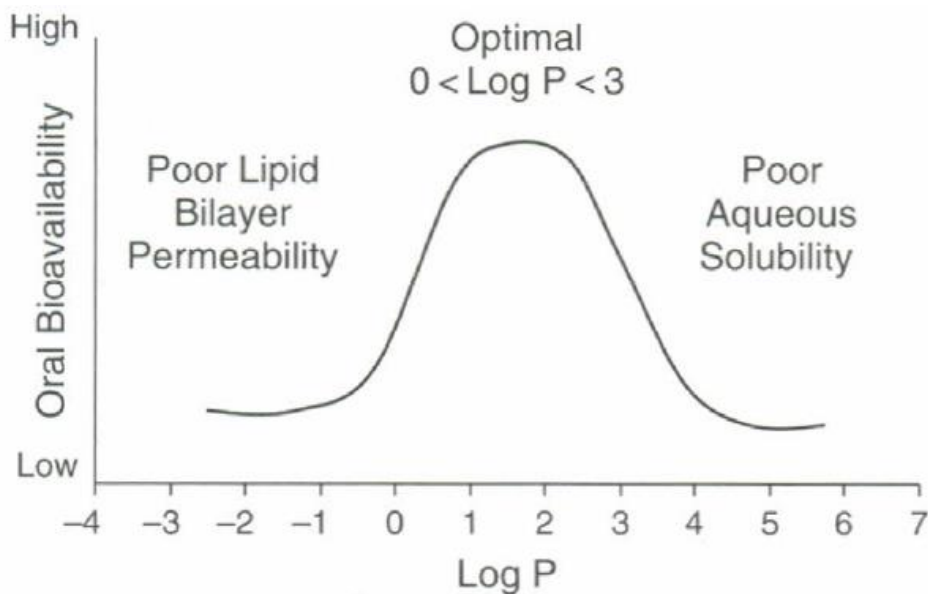


# Propriedades Físico-Químicas

## Lipofilicidade

Para alcançar uma melhor permeabilidade, deve-se ter um valor de  $\log P$  moderado (usualmente entre 0 e 3).

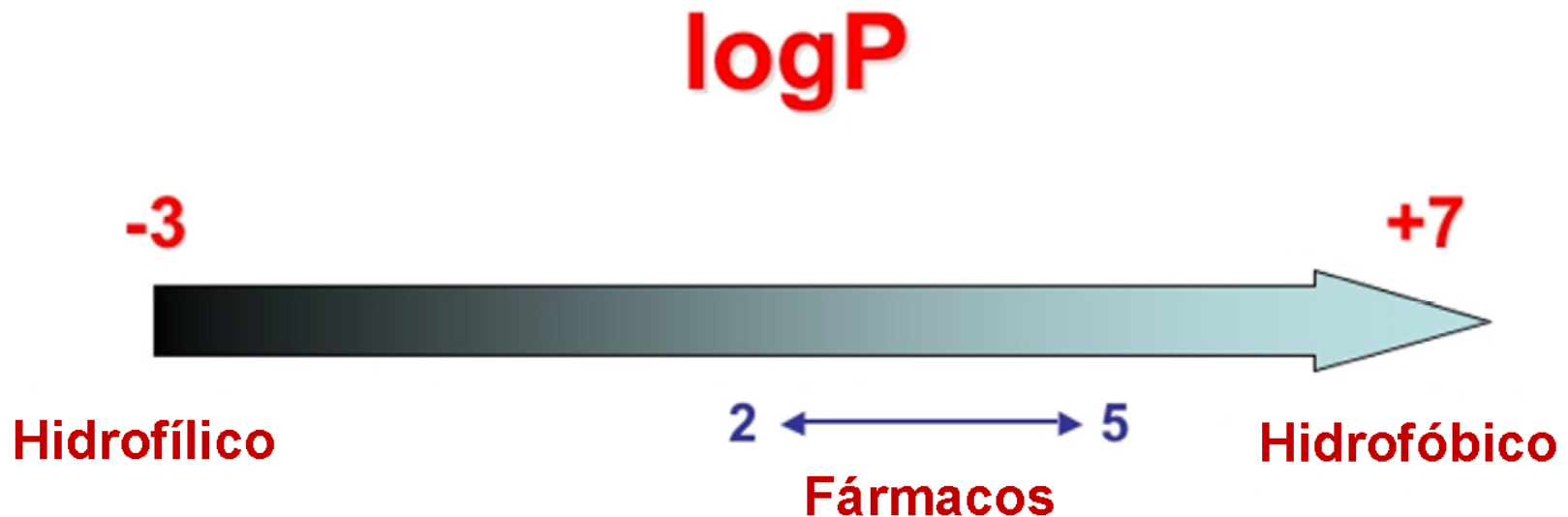
Nesta faixa, é provável que exista um bom balanço entre permeabilidade e solubilidade.



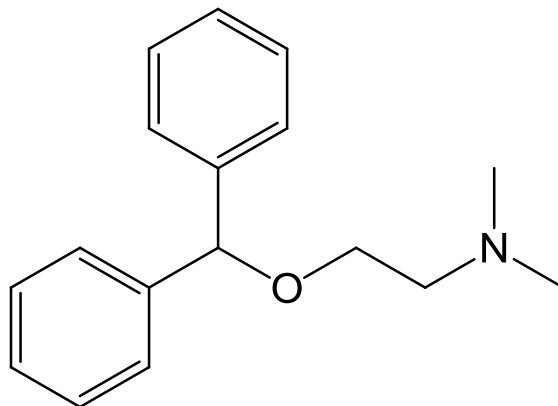
**Gráfico ilustrativo de como o  $\log P$  pode afetar a biodisponibilidade oral de série de compostos**

# Propriedades Físico-Químicas

Lipofilicidade



**Exercícios:** difenidramina (Dramin) é agonista inverso dos receptores anti-histamínicos  $H_1$  nos capilares (antiemético) e antagonista  $H_1$  no cérebro (tontura). Apresenta coeficiente de partição *n*-octanol/água de 3.500 e  $pK_a = 9$ . Qual é o valor de  $\log P$  da difenidramina? Você a classificaria como hidrofílica ou lipofílica?



# ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

## Biodisponibilidade

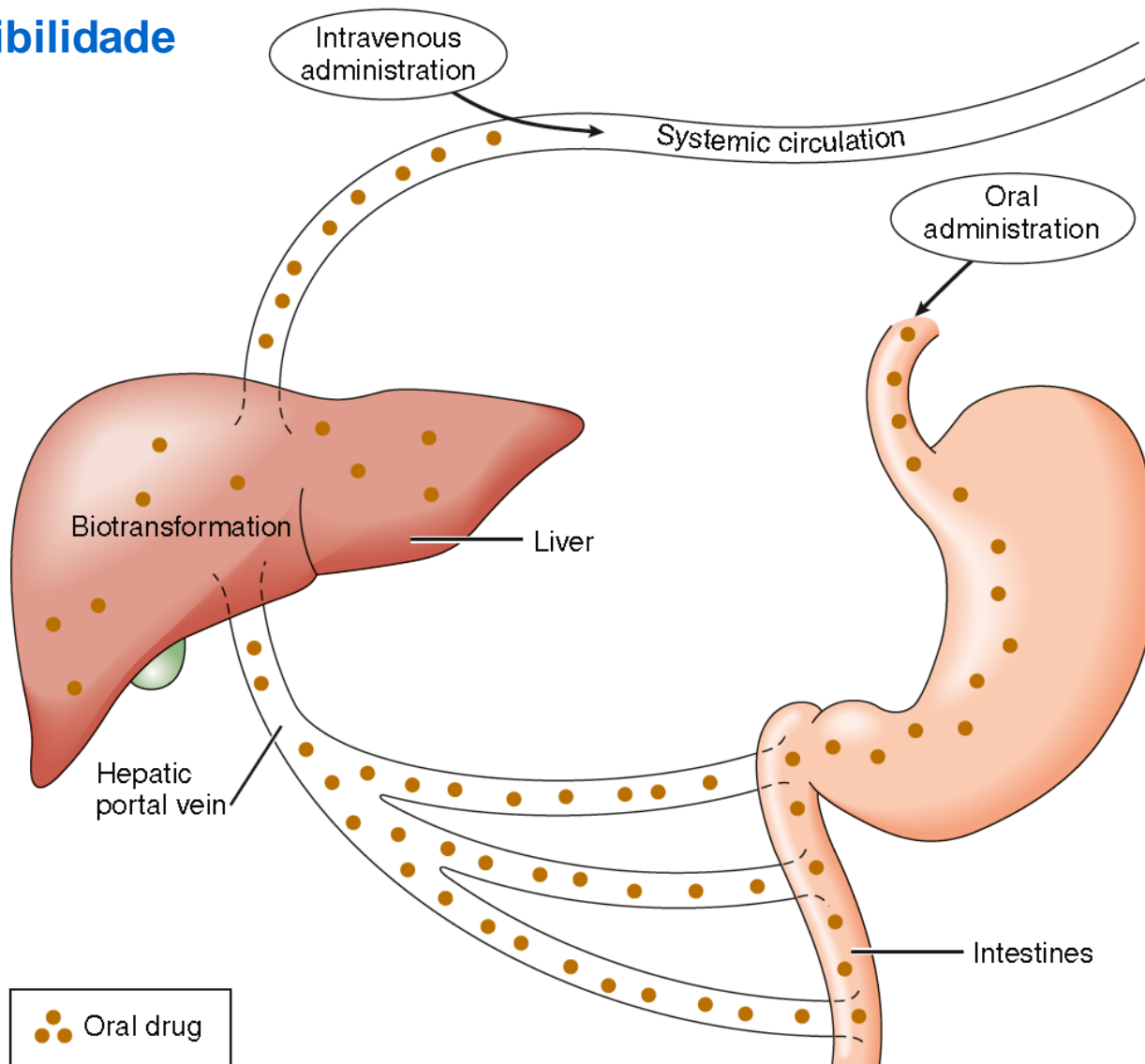
O corpo humano desenvolveu obstáculos excepcionais aos microrganismos que procuram invadí-lo. Esses mecanismos também precisam ser superados pelos fármacos, ou a quantidade do fármaco disponível para determinado órgão alvo, designada como **biodisponibilidade** do fármaco, nunca será alta o suficiente para que o fármaco seja eficaz.

$$\text{Biodisponibilidade} = \frac{\text{Quantidade de fármaco que alcança a circulação sistêmica}}{\text{Quantidade de fármaco administrado}}$$

A via de administração do fármaco, a sua forma química e certos fatores específicos do paciente como transportadores e enzimas gastrintestinais e hepáticos combinam-se para determinar a biodisponibilidade de um fármaco.

# ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

## Biodisponibilidade



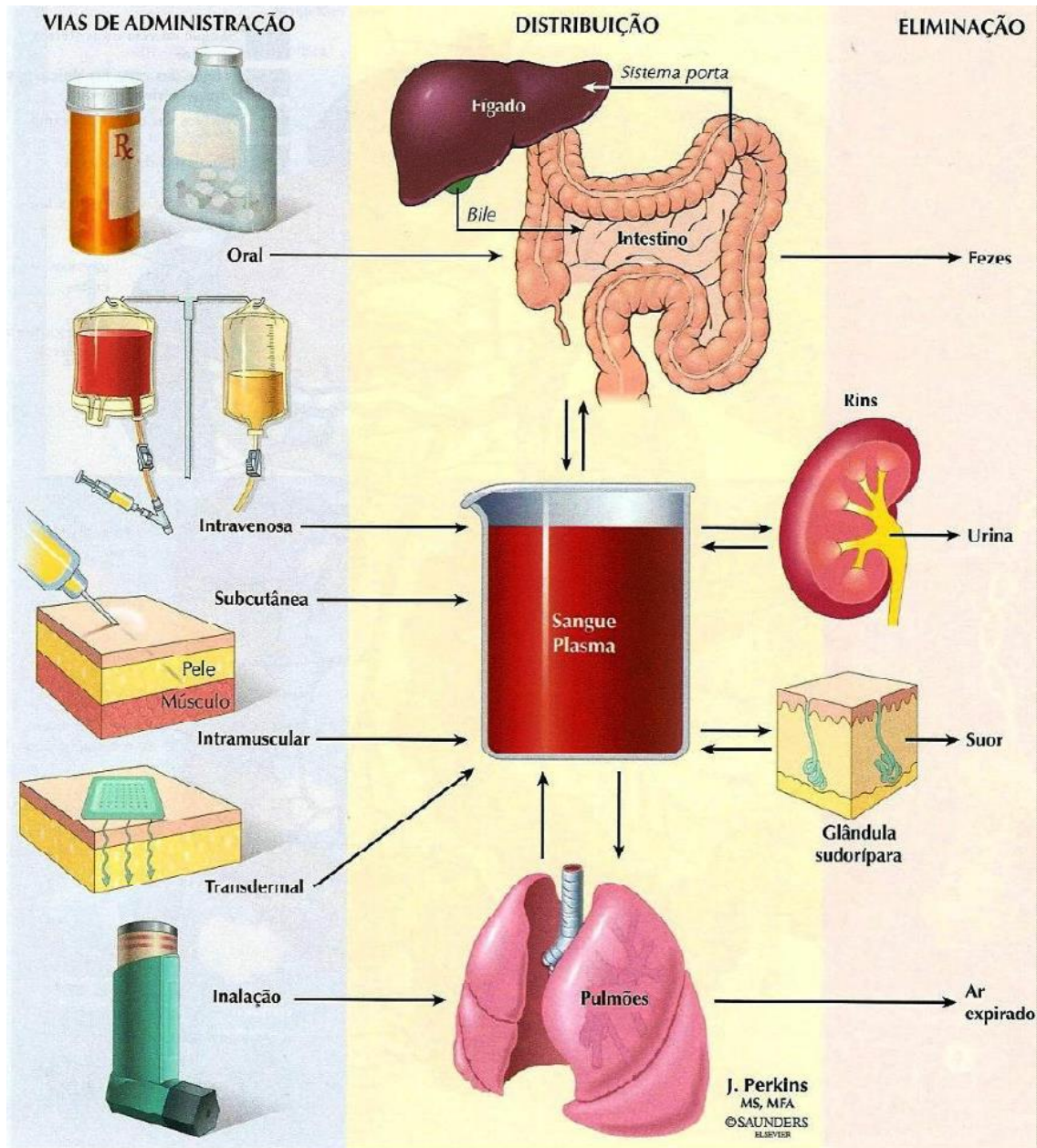
# ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

## Biodisponibilidade

### Vias de administração dos fármacos

VIA	VANTAGENS	DESVANTAGENS
Enteral (por exemplo, aspirina)	Simples, de baixo custo, conveniente, indolor e sem nenhuma infecção	O fármaco exposto ao ambiente GI rigoroso e ao metabolismo de primeira passagem requer absorção GI, liberação lenta no local de ação farmacológica
Parenteral (por exemplo, morfina)	Rápida liberação no local de ação farmacológica, alta biodisponibilidade e não sujeito a metabolismo de primeira passagem ou a um ambiente GI rigoroso	Irreversível, infecção, dor, medo, é necessário um pessoal médico experiente
Membrana mucosa (por exemplo, beclometasona)	Rápida liberação no local de ação farmacológica, não sujeita ao metabolismo de primeira passagem ou a ambientes inóspitos do trato GI, frequentemente indolor, simples e conveniente, baixa taxa de infecção e possibilidade de liberação direta nos tecidos afetados (por exemplo, pulmão)	Existem poucos fármacos disponíveis para administração por essa via
Transdérmica (por exemplo, nicotina)	Simples, conveniente, indolor, excelente para administração contínua ou prolongada, não sujeita ao metabolismo de primeira passagem ou a ambientes inóspitos do trato GI	Exige um fármaco altamente lipofílico, liberação lenta no local de ação farmacológica; pode ser irritante

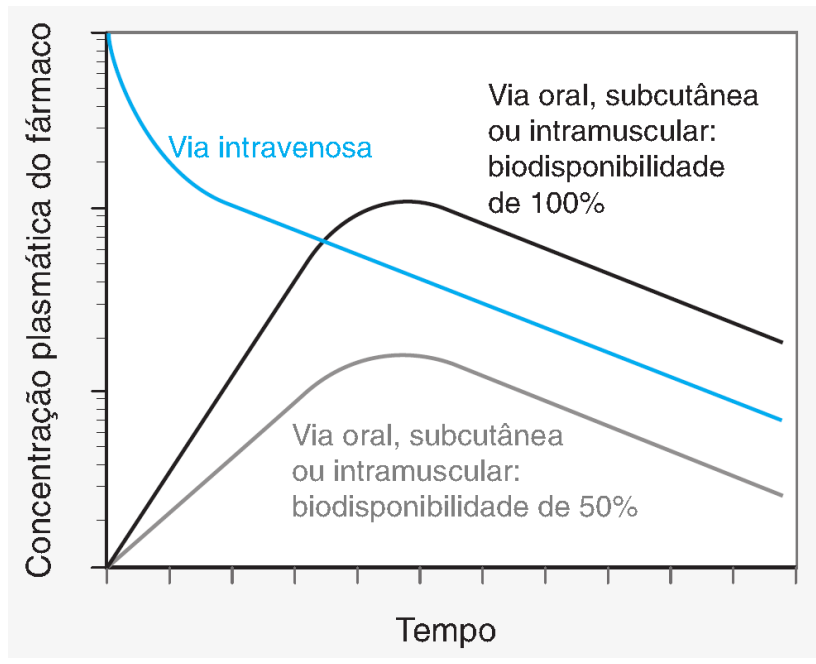
GI, gastrointestinal.



# ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

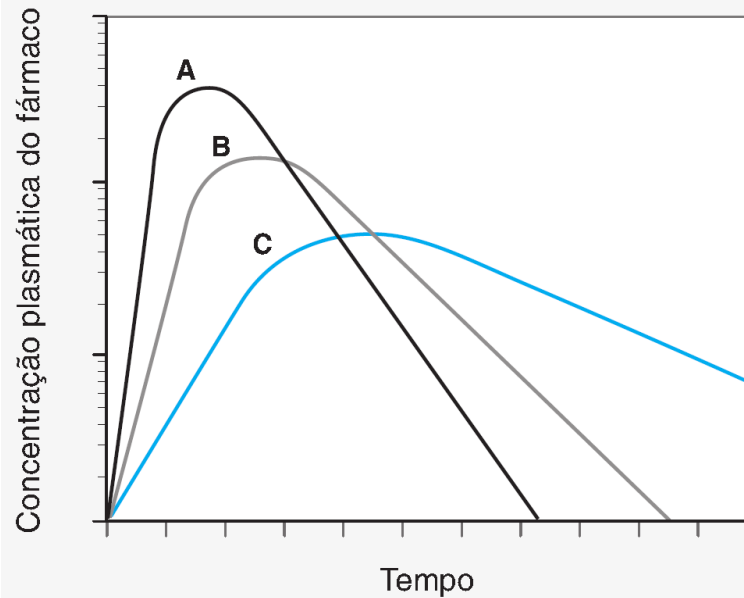
## Biodisponibilidade

Os fármacos de administração intravenosa são injetados diretamente na circulação sistêmica; para esses fármacos, a quantidade administrada equivale à quantidade que alcança a circulação sistêmica. Sua biodisponibilidade é, por definição, igual a 1,0. Em contrapartida, a absorção gastrointestinal incompleta e o metabolismo hepático de “primeira passagem” tipicamente fazem com que a biodisponibilidade de um fármaco de administração oral seja menor que 1,0.





# ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS



- ◆ Três fármacos com biodisponibilidade, volume de distribuição e depuração idênticas são administrados em doses idênticas. Fármaco A é absorvido rapidamente, fármaco C sofre absorção lenta e fármaco B média. O fármaco A alcança concentração plasmática máxima (todo fármaco é absorvido antes de ocorrer eliminação significativa). O fármaco C é absorvido lentamente e nunca alcança uma concentração plasmática elevada; entretanto, persiste no plasma por mais tempo do que os fármacos A ou B (sua absorção continua durante a fase de eliminação).
- ◆ Os fármacos hipotéticos A, B e C poderiam ser o mesmo fármaco administrado por três vias diferentes. A curva A poderia representar a administração intravenosa de glicocorticóides; a curva B, uma injeção intramuscular de depósito, e a curva C, uma formulação subcutânea de liberação ultralenta.

# ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

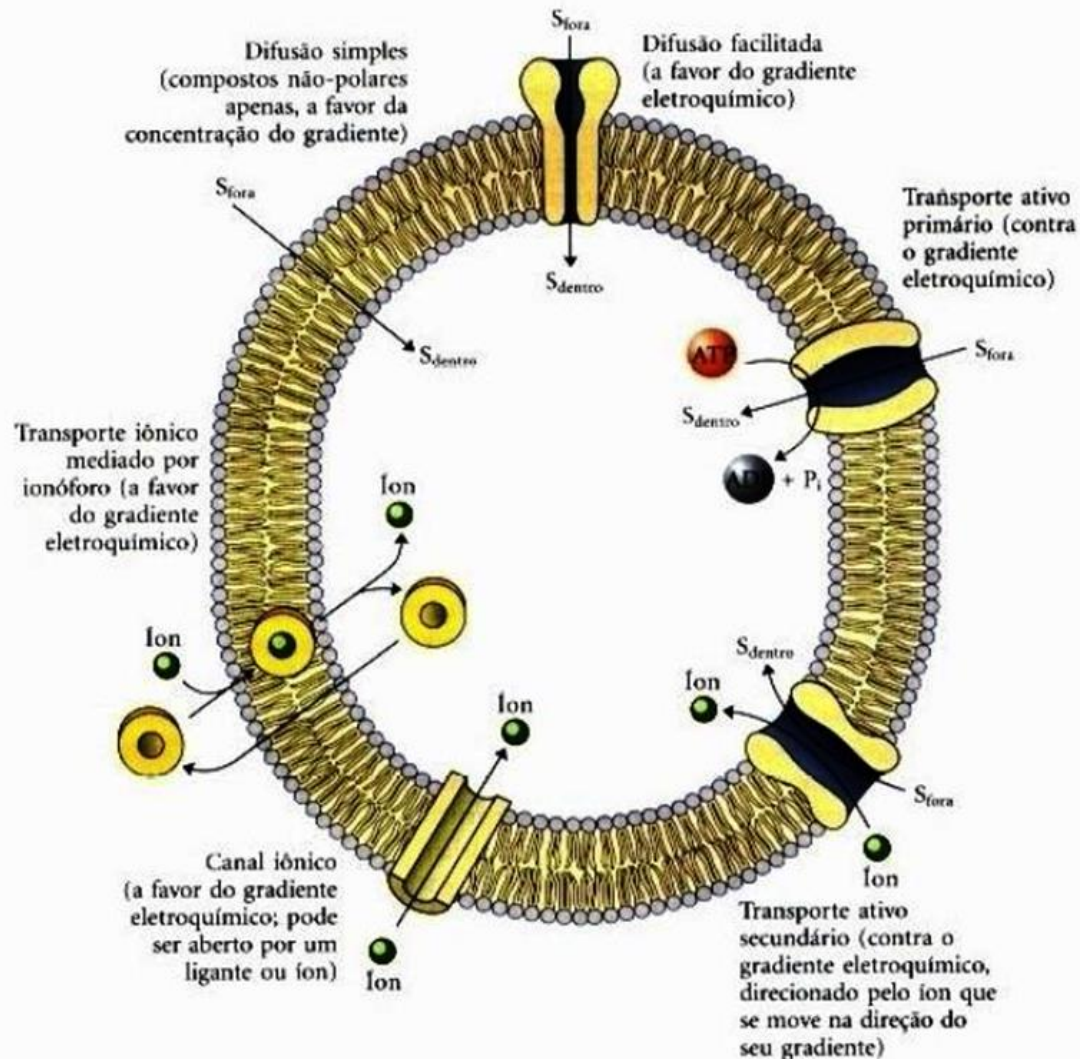
Os órgãos e os tecidos variam acentuadamente na sua capacidade de captar diferentes fármacos, bem como na proporção de fluxo sanguíneo sistêmico que recebem. As forças que governam a distribuição de um fármaco entre os diversos tecidos e compartimentos afetam enormemente a concentração do fármaco no plasma.

COMPARTIMENTO	EXEMPLOS
Água corporal total	Pequenas moléculas hidrossolúveis (por exemplo, etanol)
Água extracelular	Moléculas hidrossolúveis maiores (por exemplo, manitol)
Plasma sanguíneo	Moléculas altamente ligadas às proteínas plasmáticas, moléculas muito grandes, moléculas altamente carregadas (por exemplo, heparina)
Gordura	Moléculas altamente lipossolúveis (por exemplo, diazepam)
Osso e dentes	Certos íons (por exemplo, fluoreto, estrôncio)

# ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

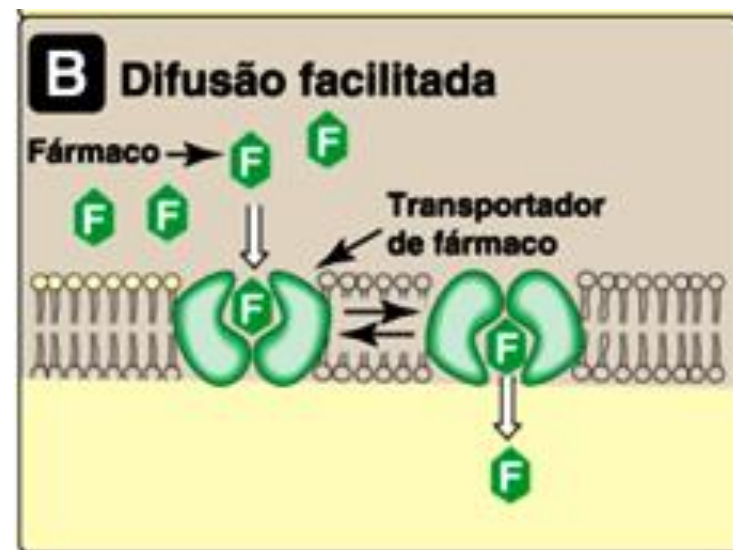
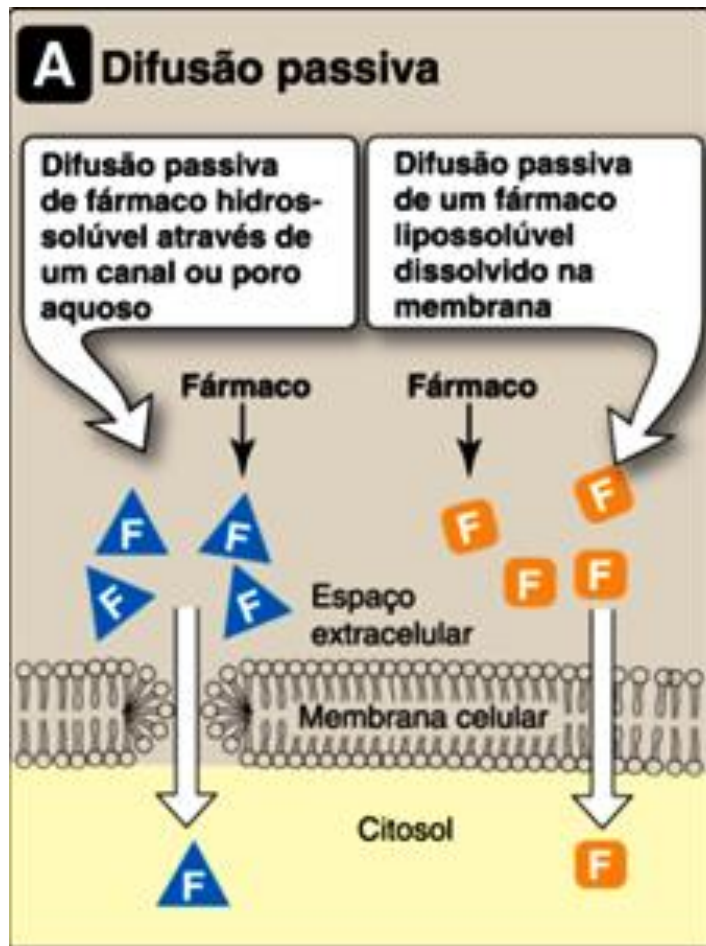
- Fármacos a serem prescritos por via oral necessitam atravessar a parede do sistema digestivo para atingir a corrente sanguínea
- A maioria das drogas orais passa através de células para cruzar a parede do sistema digestivo
- Portanto, fármacos precisam cruzar duas membranas fosfolipídicas
- Equilíbrio entre hidrofiliicidade/hidrofobicidade é necessário
- Fármacos orais geralmente seguem a regra de Lipinski (regra dos cinco)
- Fármacos polares podem ser administrados por injeção. A vantagem desta forma de administração é que a biodisponibilidade da droga é muito maior.
- Fármacos polares podem ser planejadas objetivando-se tratar infecções na parede do sistema digestivo

# ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS



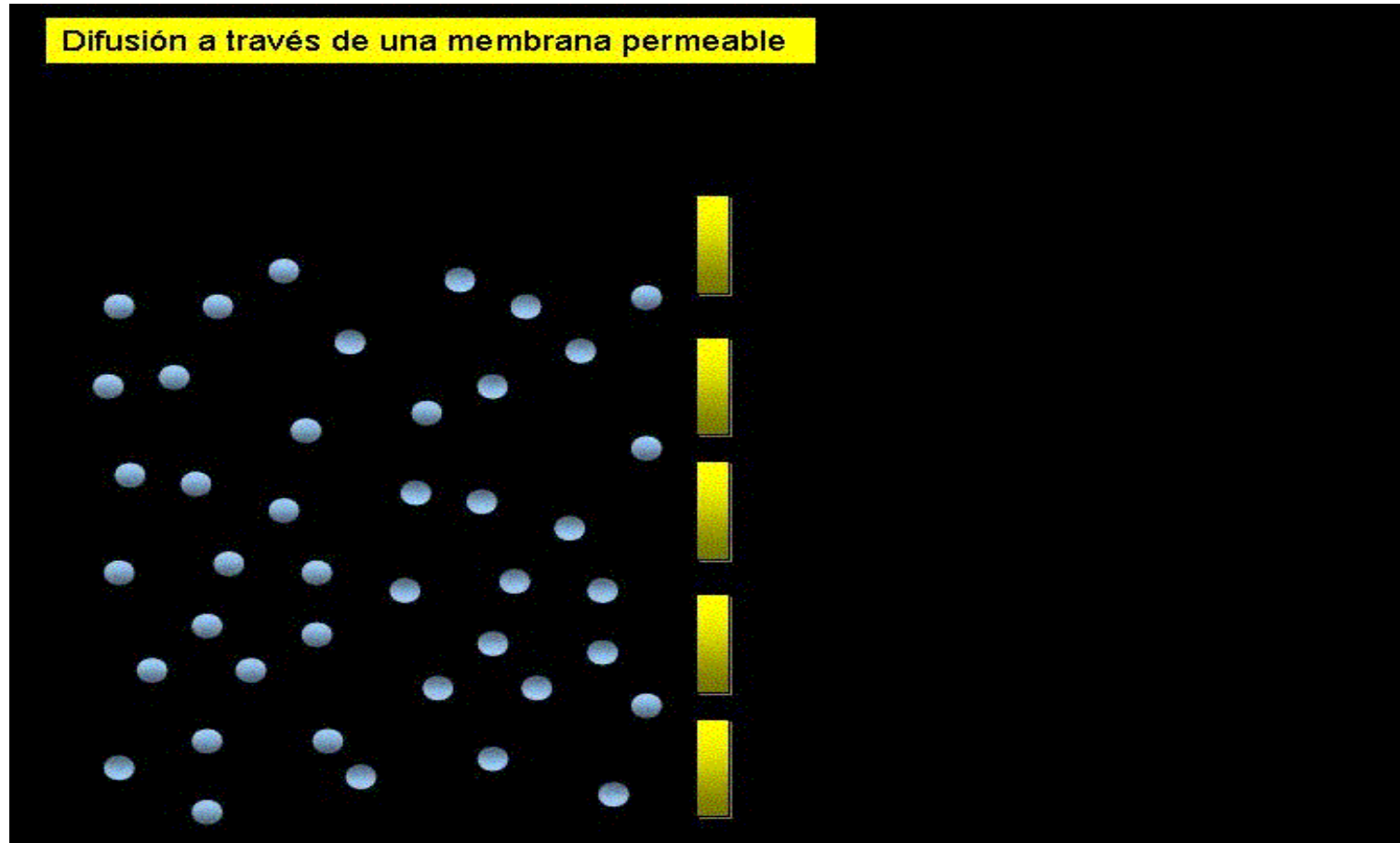
# ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

Transporte passivo: ocorre sem consumo de energia. Maioria dos fármacos entram nas células por este mecanismo.



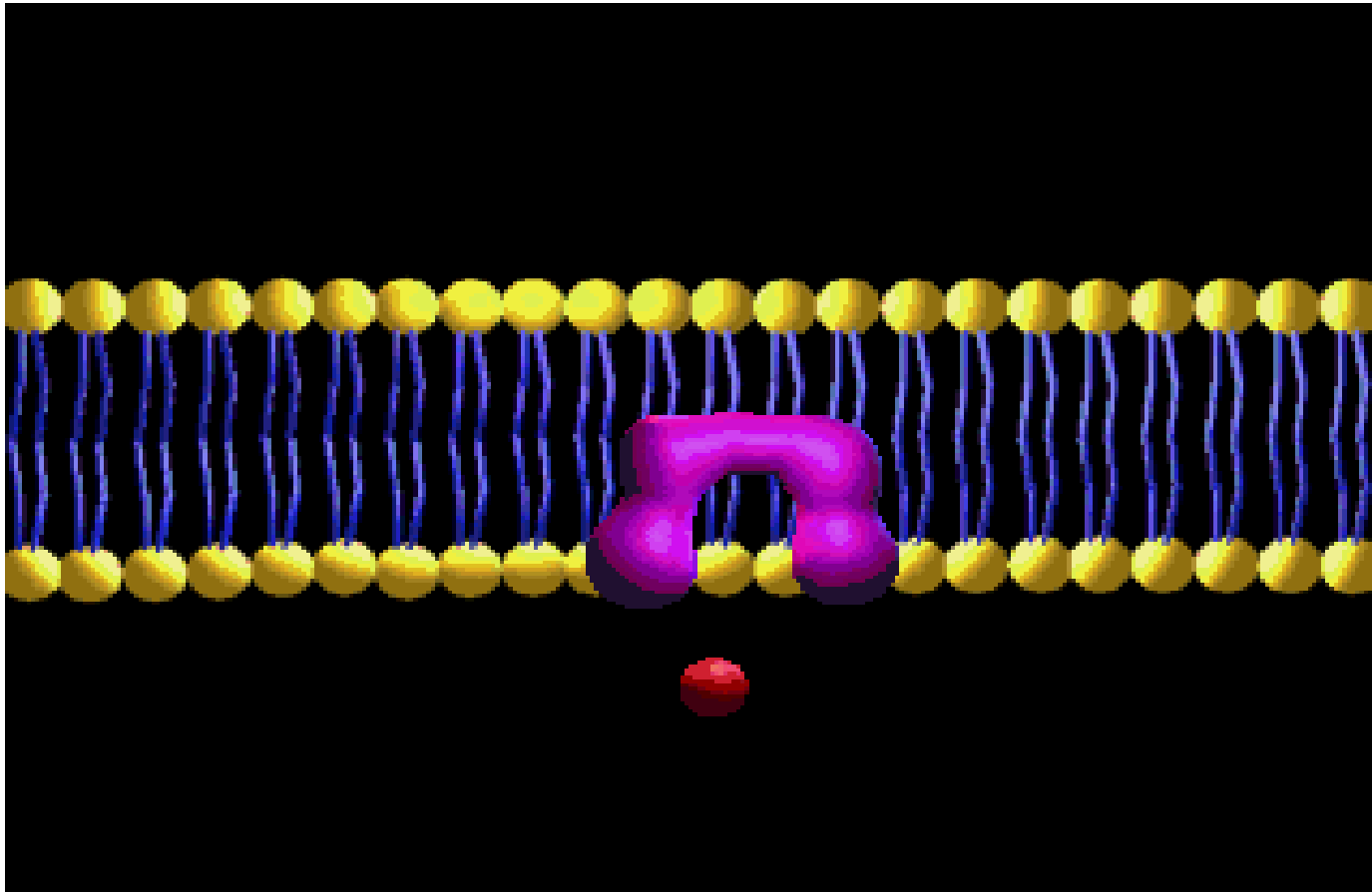
# ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

## Transporte passivo



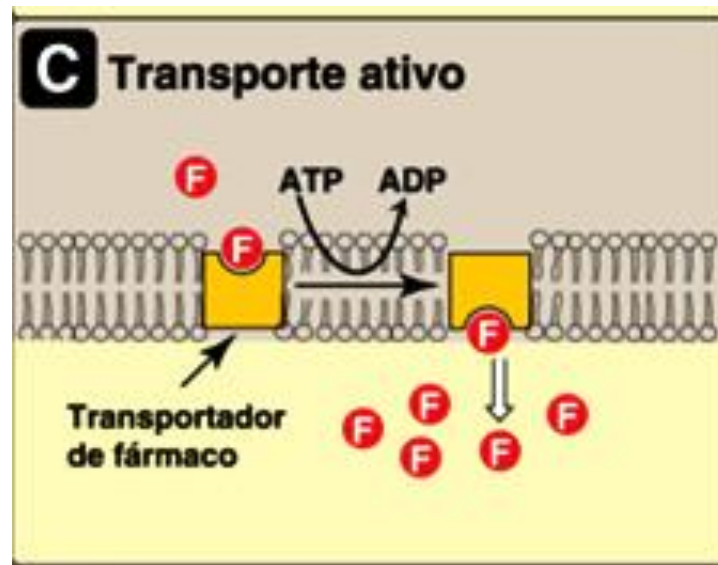
# ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

Transporte passivo



# ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

Transporte ativo: fármacos entram na célula e há consumo de energia.

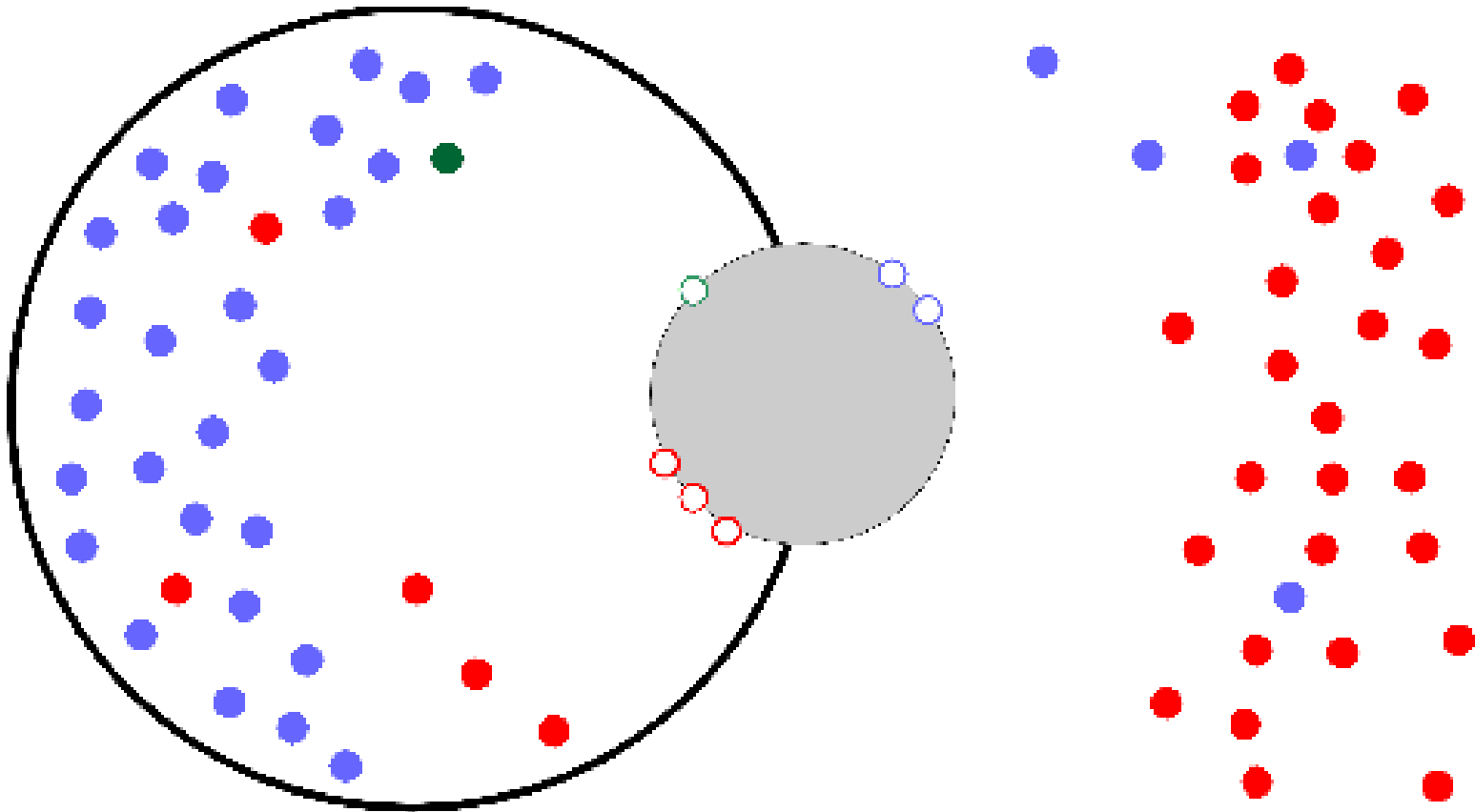


Glicoproteína-P promove o efluxo de fármacos sendo um dos mecanismos responsáveis pela resistência à múltiplas drogas (MDR).  
Processo ocorre com consumo de ATP.



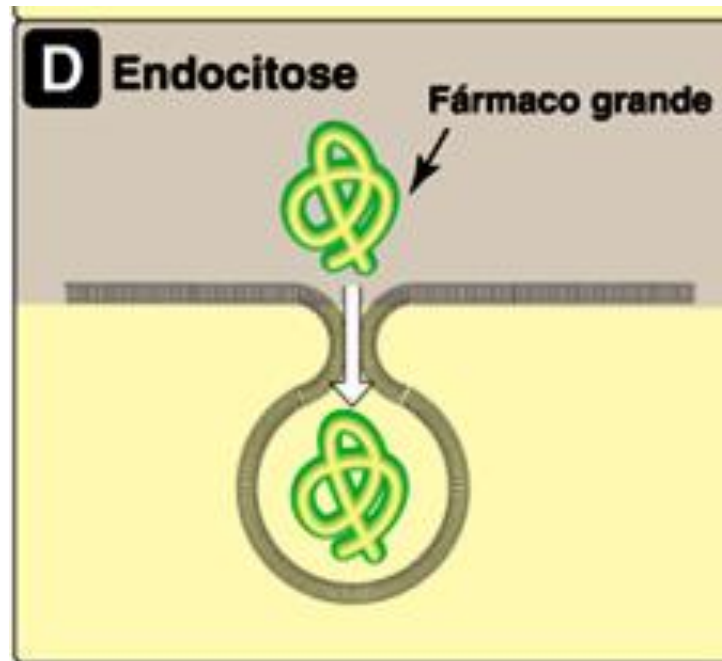
# ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

Transporte ativo



# ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

Transporte ativo



# ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

- Absorção oral
  - Difusão lipídica
    - Efeito do pH

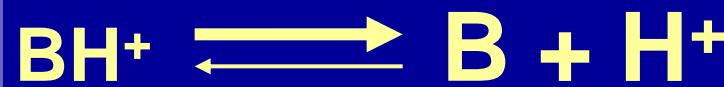
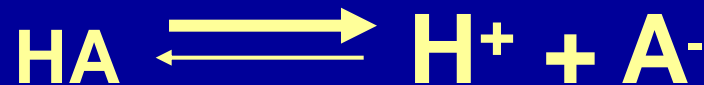
fármaco ácido

fármaco básico

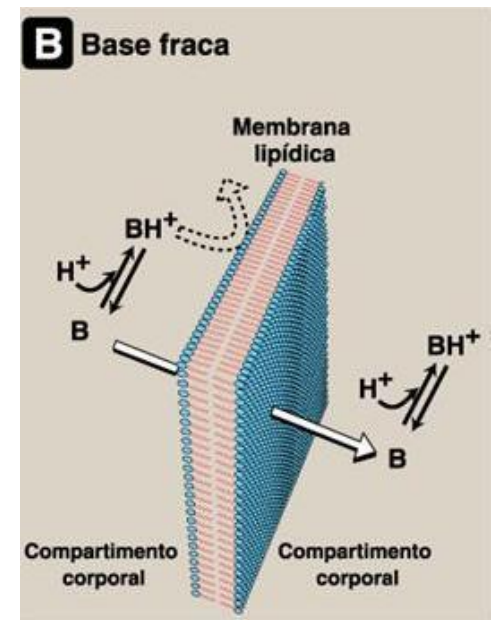
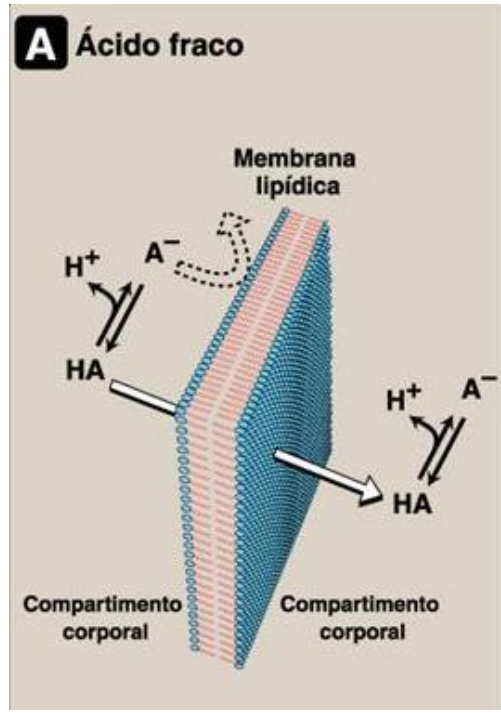
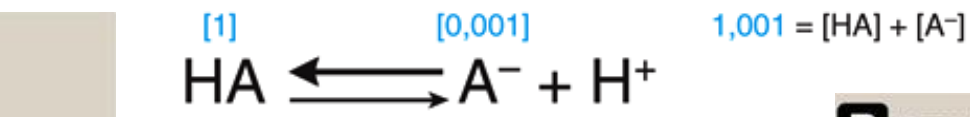
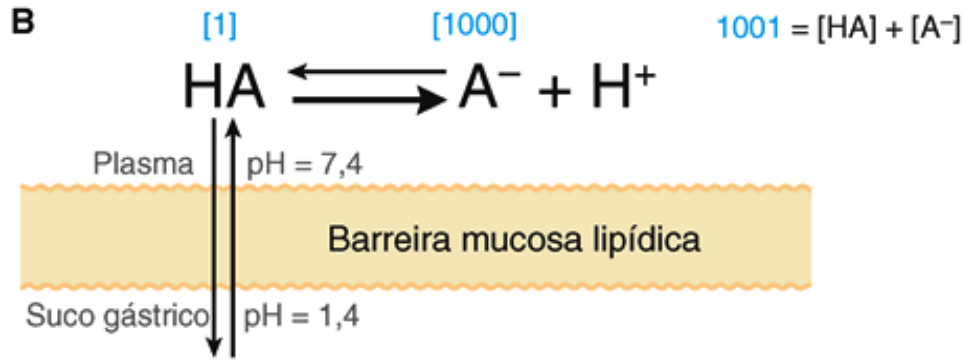
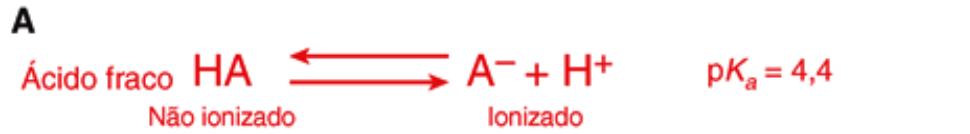
meio  
ácido



meio  
básico



35



# ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

## Absorção oral

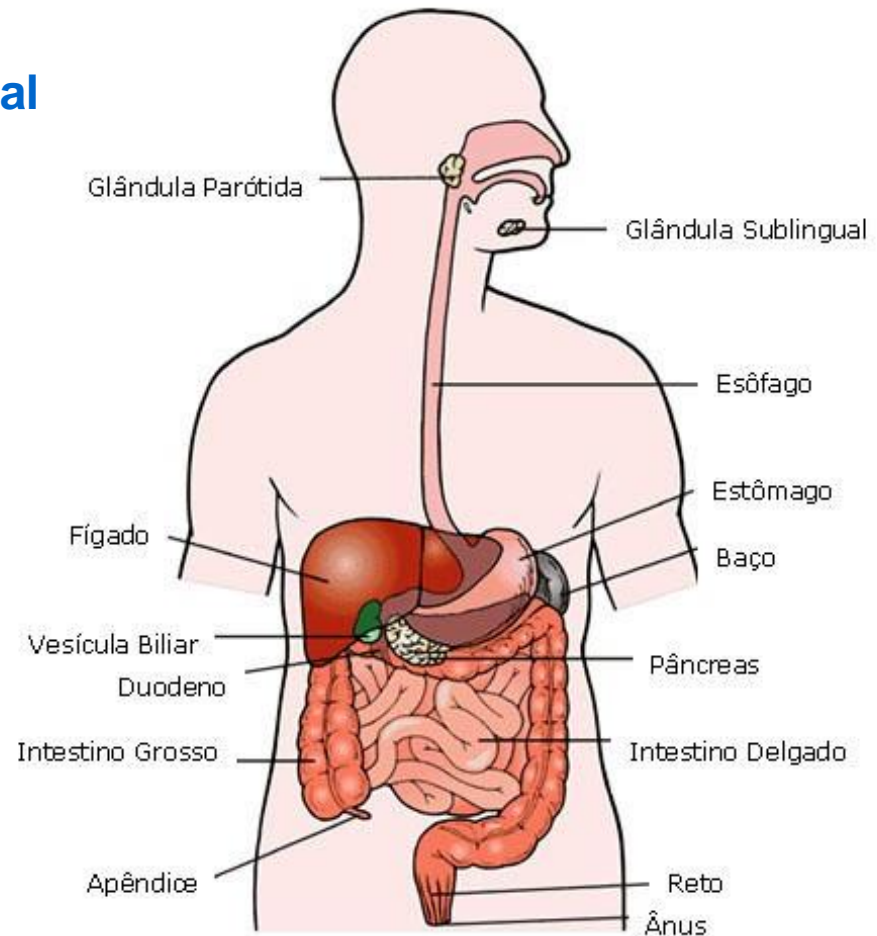
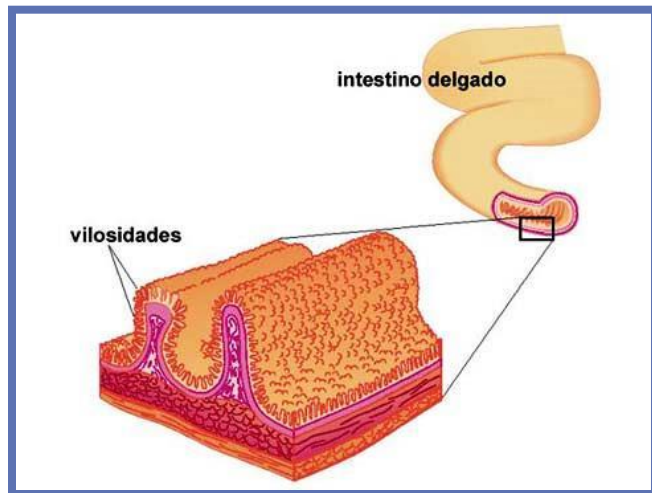
### Fisiologia gastrointestinal

Local	pH	Membrana	Área sup.	Tempo trâns.
Boca	$\pm 7$	Fina	Pequena	Curto
Esôfago	5 - 6	Muito fina	Pequena	Curto
Estômago	1 - 3	Normal	Pequena	30-40 min
Duodeno	6 - 6,5	Normal	Grande	Pequeno
Int. delgado	7 - 8	Normal	Grande	$\pm 3$ h
Int. grosso	5,5 - 7	Grossa	Média	$\pm 24$ h

# ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

## Absorção oral

### Fisiologia gastrointestinal



## Drug Likeness – drogabilidade (fármacos orais)

Absorção oral – estudo realizado com moléculas no mínimo em fase 2.

- Regra dos 5 – Lipinski

### Regras:

- ✓  $c\text{Log } P \leq 5$
- ✓ Massa molecular  $\leq 500$
- ✓ Doadores de ligação H  $\leq 5$
- ✓ Aceptores de ligação H  $\leq 10$

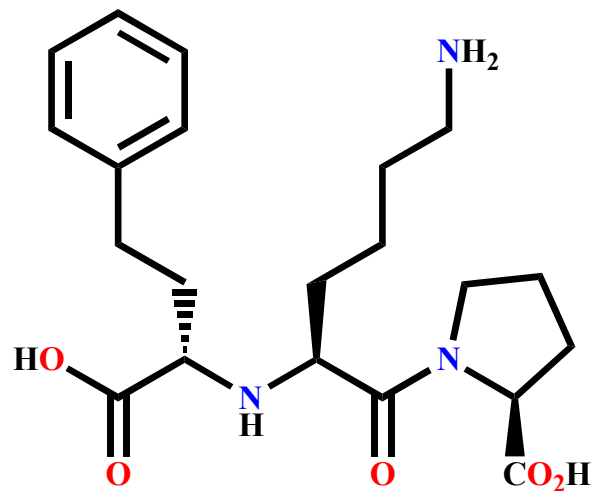
### Regras adicionais:

- ✓ Ligações rotáveis  $\leq 10$
- ✓ Área de superfície polar  $\leq 140$
- ✓ Fração de  $C_{sp^3} > 0,4$
- ✓  $C_{Ar} - C_{sp^3} \leq 18$

# ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

## Exceções

- Pequenas moléculas polares (MW <200) que atravessam a parede celular através de pequenos poros entre células
- Moléculas polares que são carregadas pela membrana por proteínas de transporte - aminoácidos, ácidos nucleicos/bases e algumas drogas (ex. lisinopril)



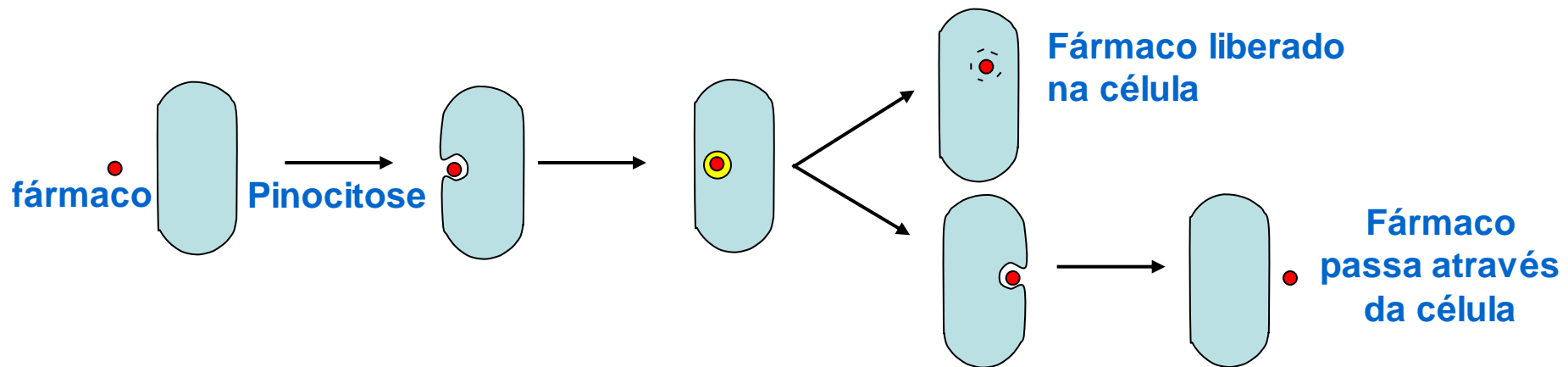
Inibidor de IECA (angiotensina II - vasoconstritor) - hipertensão



# ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

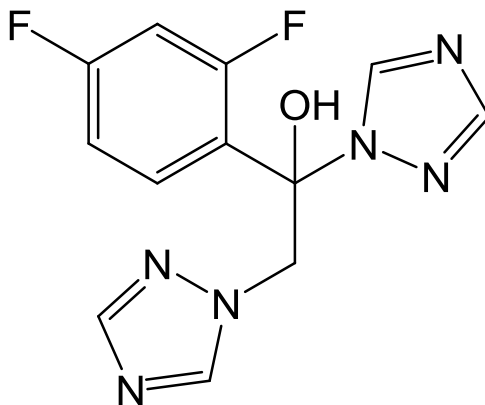
## Exceções

Pinocitose – Processo que permite a passagem de grandes moléculas polares (fármacos) para dentro da célula sem de fato atravessar a membrana celular



Processo necessita de energia na forma de ATP

**Exercícios:** O fluconazol ( $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ ) é um antifúngico oral que bloqueia a desmetilação do ergosterol em células fúngicas. Considerando sua estrutura química e, sabendo que seu  $c\text{Log } P$  é 0,4, verifique se este fármaco obedece as regras de Lipinski e as regras adicionais.



# DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS

- Após atravessar a parede do sistema digestivo, fármaco entra no sistema sanguíneo (artérias, veias e capilares).
- Fármacos podem passar através de poros entre células sanguíneas. Portanto, não há necessidade de atravessar membranas.
- Fármacos absorvidos por via oral são primeiramente levadas ao fígado.
- Enzimas do fígado podem modificar fármacos – metabolismo do fármaco.
- Um certo percentual do fármaco é desativado pelo metabolismo do fígado antes da distribuição ocorrer – efeito de primeira passagem.
- Uma vez absorvido no sistema sanguíneo, o fármaco é destruído em 1 minuto (tempo de um ciclo sanguíneo completo).

# DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS

- A distribuição do fármaco pelo corpo não é igual, pois o suprimento sanguíneo é variável dependendo do local.
- A distribuição é rápida em tecidos e órgãos.
- Fármaco necessita entrar na célula se o alvo está dentro da célula – lipofilicidade vs hidrofiliicidade...Distribuição é rápida se o alvo estiver na membrana.
- Drogas lipofílicas podem ser armazenadas em tecidos gordurosos e removidos da corrente sanguínea. Problema em obesos!
- Barrera hematoencefálica (BBB): protege que fármacos polares entrem no cérebro. Aumento de polaridade da molécula ajuda a reduzir efeitos colaterais no SNC.
- Placenta: impede que haja contato entre o sangue materno e fetal. Porém, nutrientes e produtos químicos podem atravessá-la.

# DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS

## Coeficiente de distribuição LogD

O log do coeficiente de distribuição (logD) pode ser determinado através da partição de um composto entre dois líquidos imiscíveis, sendo uma fase orgânica (octanol) em um pH específico.

$$\log D_{oct/wat} = \log \left( \frac{[solute]_{octanol}}{[solute]_{water}^{ionized} + [solute]_{water}^{neutral}} \right)$$

# DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS

## Coeficiente de distribuição LogD

- ▶  $\text{Log } D_{7,4} < 1$ : Boa solubilidade, mas baixa absorção, devido a baixa permeabilidade. Os compostos tendem a apresentar alta eliminação renal.
- ▶  $1 < \text{Log } D_{7,4} < 3$ : É a faixa considerada ideal. Os compostos geralmente têm boa absorção intestinal, devido a um bom balanço entre solubilidade e permeabilidade. O metabolismo também é favorecido, devido a baixa ligação às enzimas metabólicas.
- ▶  $3 < \text{Log } D_{7,4} < 5$ : Os compostos apresentam boa permeabilidade, mas a absorção não é significativa, devido a baixa solubilidade. O metabolismo é mais expressivo nesta faixa, devido a maior ligação às enzimas metabólicas.
- ▶  $\text{Log } D_{7,4} > 5$ : Nesta faixa, os compostos apresentam baixa absorção e biodisponibilidade, devido a baixa solubilidade. O metabolismo é alto em função da alta afinidade por enzimas metabólicas.

## Impacto do Log $D_{7,4}$ em Propriedades Fármaco-Similar

Log $D_{7,4}$	Impacto em Propriedades Fármaco-Similar	Impacto <i>in vivo</i>
< 1	Solubilidade alta Permeabilidade baixa Metabolismo baixo	Volume de distribuição baixo Absorção oral desfavorável Eliminação renal alta
1 to 3	Solubilidade moderada Permeabilidade moderada Metabolismo baixo	Volume de distribuição favorável Absorção oral favorável
3 to 5	Solubilidade baixa Permeabilidade alta Metabolismo moderado ou alto	Biodisponibilidade oral moderada ou baixa Absorção oral variável
> 5	Solubilidade baixa Permeabilidade alta Metabolismo alto	Volume de distribuição alto Absorção oral desfavorável

# DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS

Os órgãos e os tecidos variam acentuadamente na sua capacidade de captar diferentes fármacos, bem como na proporção de fluxo sanguíneo sistêmico que recebem. As forças que governam a distribuição de um fármaco entre os diversos tecidos e compartimentos afetam enormemente a concentração do fármaco no plasma.

## Distribuição dos Fármacos em Diferentes Compartimentos Corporais

COMPARTIMENTO	EXEMPLOS
Água corporal total	Pequenas moléculas hidrossolúveis (por exemplo, etanol)
Água extracelular	Moléculas hidrossolúveis maiores (por exemplo, manitol)
Plasma sanguíneo	Moléculas altamente ligadas às proteínas plasmáticas, moléculas muito grandes, moléculas altamente carregadas (por exemplo, heparina)
Gordura	Moléculas altamente lipossolúveis (por exemplo, diazepam)
Ossos e dentes	Certos íons (por exemplo, fluoreto, estrôncio)



# DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS

O fluxo sanguíneo também varia acentuadamente entre diferentes sistemas de órgãos, e os que recebem o maior fluxo são o fígado, os rins e o cérebro (SNC). Esses fatores cinéticos determinam a quantidade de fármaco que precisa ser administrada para atingir a concentração desejada do fármaco dentro do compartimento vascular

**Fluxo Sanguíneo Tecidual Total e Normalizado para Peso no Adulto**

<b>ÓRGÃO PERFUNDIDO</b>	<b>FLUXO SANGÜÍNEO (mL/min)</b>	<b>MASSA DO ÓRGÃO (kg)</b>	<b>FLUXO SANGÜÍNEO NORMALIZADO (mL/min/kg)</b>
Fígado	1.700	2,5	680
Rins	1.000	0,3	3.333
Cérebro	800	1,3	615
Coração	250	0,3	833
Gordura	250	10,0	25
Outros (músculo, etc.)	1.400	55,6	25
Total	5.400	70,0	—

# DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS

## Volume de Distribuição de um fármaco ( $V_d$ )

$$V_d = \frac{\text{Dose}}{[\text{Fármaco}]_{\text{plasma}}}$$

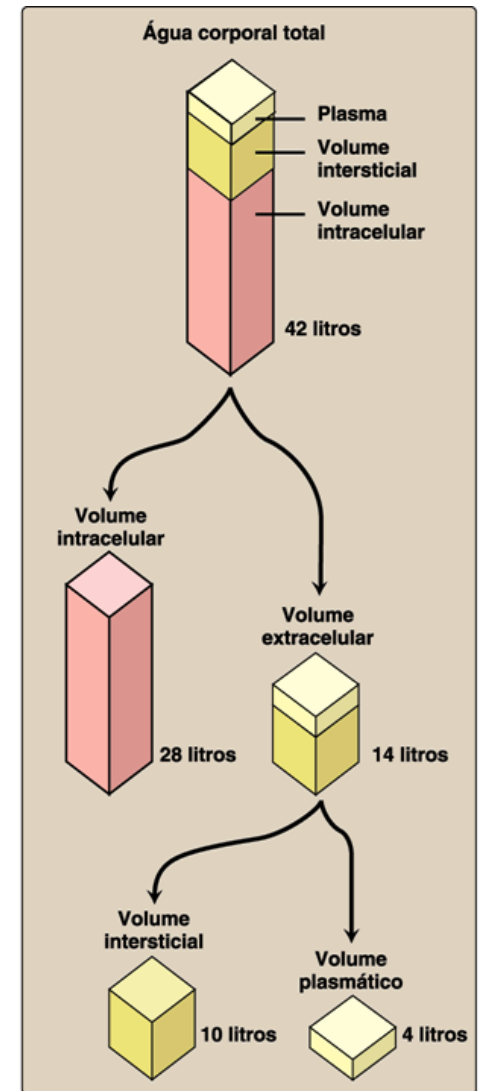
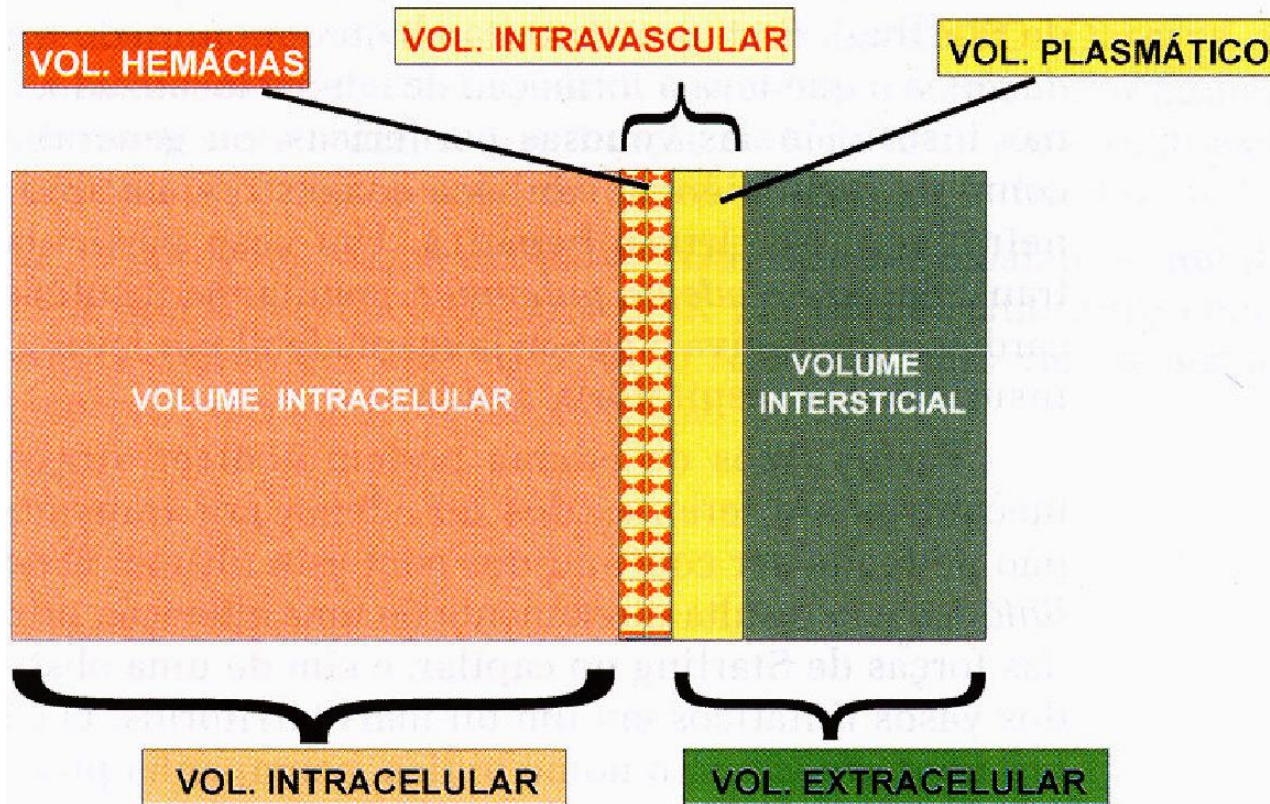
Representa o volume de líquido necessário para conter a quantidade total do fármaco absorvido no corpo, numa concentração uniforme equivalente à do plasma no estado de equilíbrio dinâmico

A proporção de fármaco captada pelo corpo é maior quando o fármaco distribui-se amplamente pelos tecidos corporais. O  $V_d$  é relativamente baixo para fármacos que são principalmente retidos no compartimento vascular e relativamente alto para aqueles que sofrem ampla distribuição no músculo, tecido adiposo e outros compartimentos não-vasculares

Numerosos fármacos apresentam volumes de distribuição muito grandes, como: amiodarona (4.620 litros/70 kg), amitriptilina (1.050 L), amlodipina (1.120 L), azitromicina (2.170 L), cloroquina (9.240 L), clorpromazina (1.470 L), digoxina (645 L), fluoxetina (2.450 L), gefitinibe (1.400 L), haloperidol (1.260 L), itraconazol (980 L), ivermectina (700 L), olanzapina (1.150 L) e triantereno (940 L).

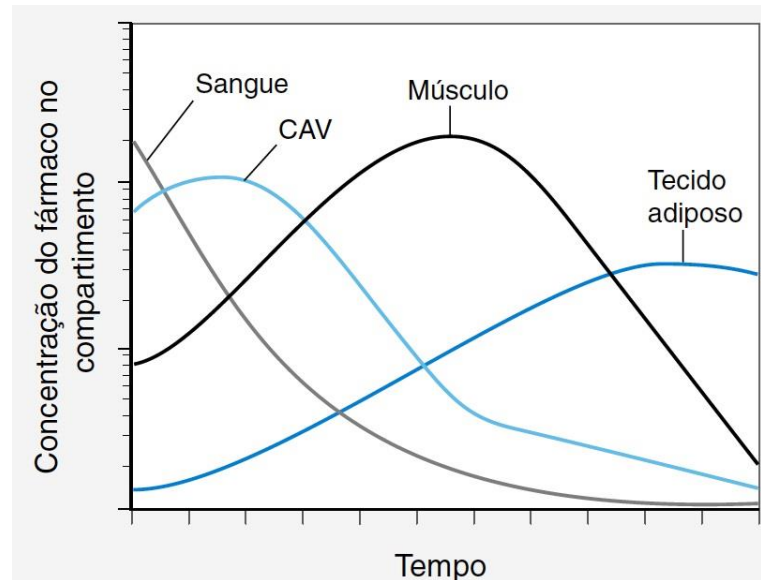
# DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS

- Distribuição nos líquidos do organismo (padrão 70 Kg)



# DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS

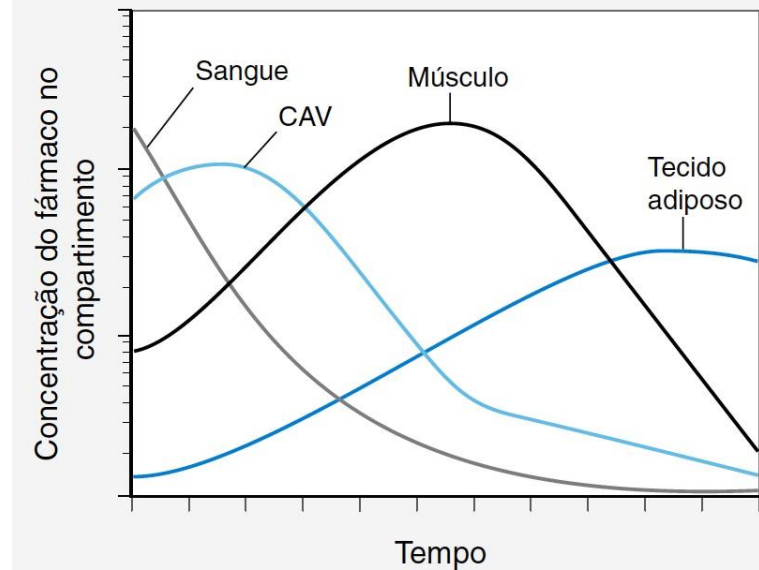
Após a administração de uma injeção intravenosa direta, o fármaco é liberado em vários tecidos através da circulação sistêmica. No início, a concentração do fármaco é maior no compartimento vascular (sangue); entretanto, subseqüentemente, a concentração sangüínea cai rapidamente à medida que o fármaco se distribui para os diferentes compartimentos teciduais.



Uma vez concluída a administração de um fármaco, observa-se o padrão inverso: fármaco deixa o compartimento altamente vascular e, a seguir, os compartimentos muscular e do tecido adiposo, respectivamente.

# DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS

injeção intravenosa  
direta

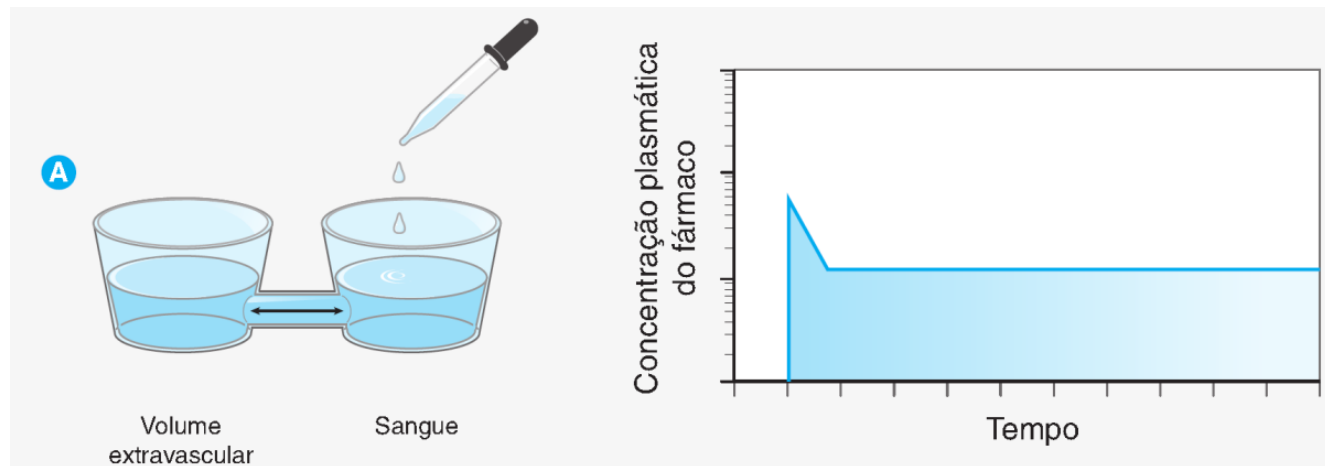


Concentração do fármaco é maior no compartimento vascular (sangue) e cai à medida que o fármaco se distribui acumulando-se, geralmente, nos tecidos altamente vascularizados. Os compartimentos teciduais também variam na sua capacidade de captar os fármacos. Como a massa do compartimento muscular é maior que a do compartimento altamente vascularizado (CAV), o compartimento muscular tem maior capacidade de ligação. Entretanto, como os músculos são menos adequadamente perfundidos do que o compartimento vascular, esse efeito só se manifesta quando o fármaco começa a distribuir-se para o CAV. O compartimento mais precariamente perfundido é o tecido adiposo (maior capacidade de acumular fármacos). O nível máximo do fármaco no compartimento do tecido adiposo não é tão alto quanto aquele observado no compartimento muscular, pois parte do fármaco é eliminado (metabolismo e excreção) antes de se acumular no no compartimento adiposo.

# DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS

## Administração de dose intravenosa única

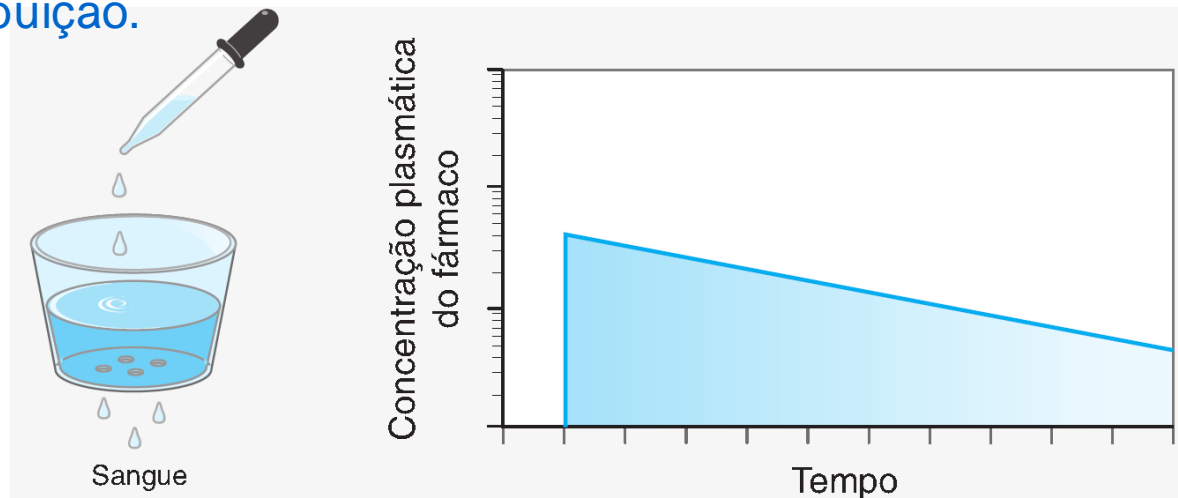
Concentração do fármaco aumenta rapidamente à medida que é adicionado ao primeiro compartimento. Na ausência de eliminação, a elevação inicial na concentração do fármaco é seguida de rápido declínio para um novo platô, quando o fármaco equilibra-se (distribui-se) entre os dois compartimentos



# DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS

## Administração de dose intravenosa única

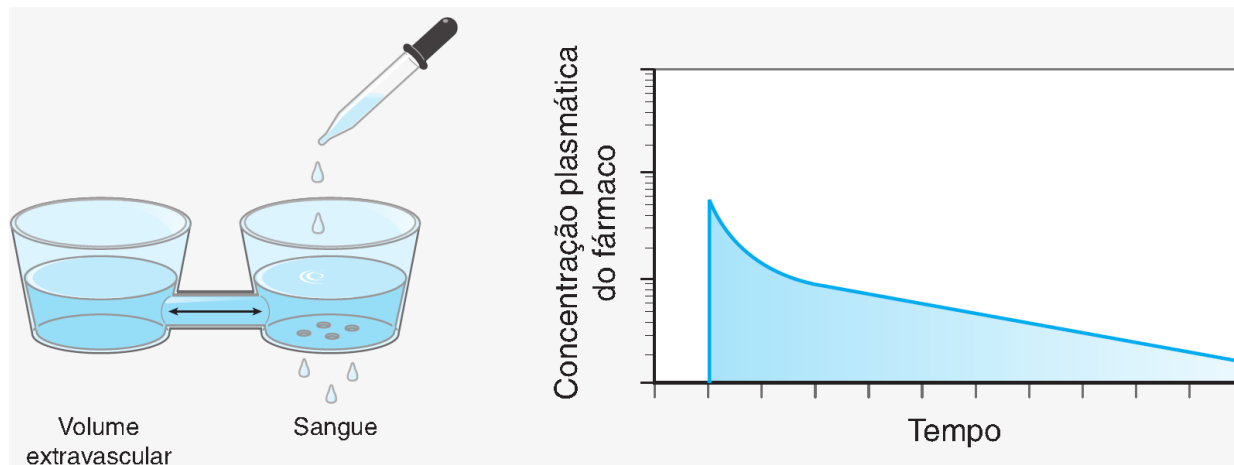
Se a distribuição do fármaco for limitada ao volume sangüíneo, a concentração plasmática irá declinar mais lentamente à medida que o fármaco for eliminado do corpo. Em ambos os casos, à medida que a concentração do fármaco no plasma diminui, as forças que impulsionam a distribuição (slide anterior) e a eliminação (figura abaixo) do fármaco diminuem, e a quantidade absoluta de fármaco distribuída ou eliminada por unidade de tempo diminui. Por conseguinte, a cinética da distribuição e da eliminação aparecem como linhas retas em um gráfico semilogarítmico, definindo a cinética de primeira ordem. Observe que a meia-vida de eliminação de um fármaco é geralmente mais longa que a meia-vida de sua distribuição.



# DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS

## Administração de dose intravenosa única

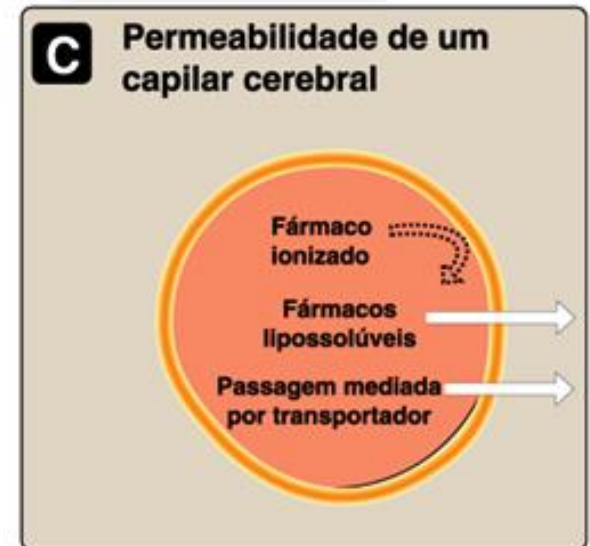
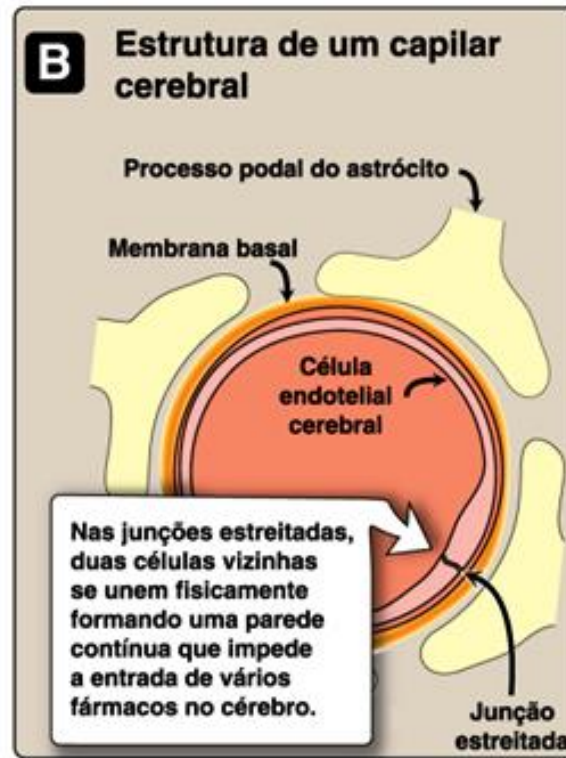
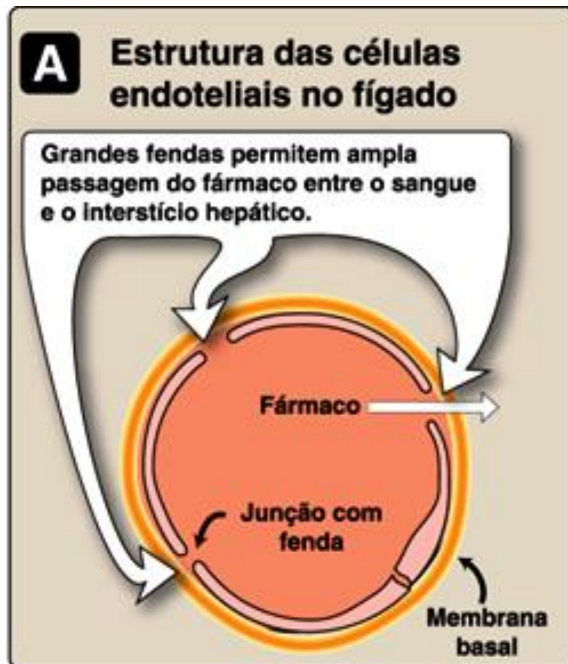
Observe que a curva em abaixo é a soma dos dois processos de primeira ordem mostrados nos dois slides anteriores. Nos esquemas apresentados à esquerda da figura, o volume no compartimento “Sangue” representa a concentração plasmática do fármaco, enquanto o volume no compartimento “Volume extravascular” representa a concentração tecidual, o conta-gotas acima do compartimento “Sangue” representa a absorção do fármaco na circulação sistêmica, e as gotas abaixo do compartimento “Sangue” representam a eliminação do fármaco por metabolismo e excreção.





# DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS

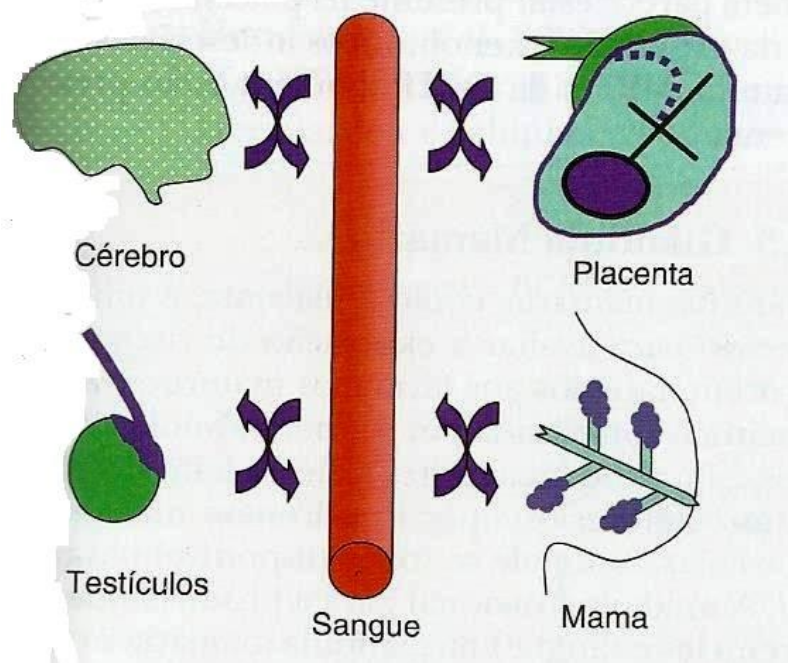
- Distribuição nos tecidos



# DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS

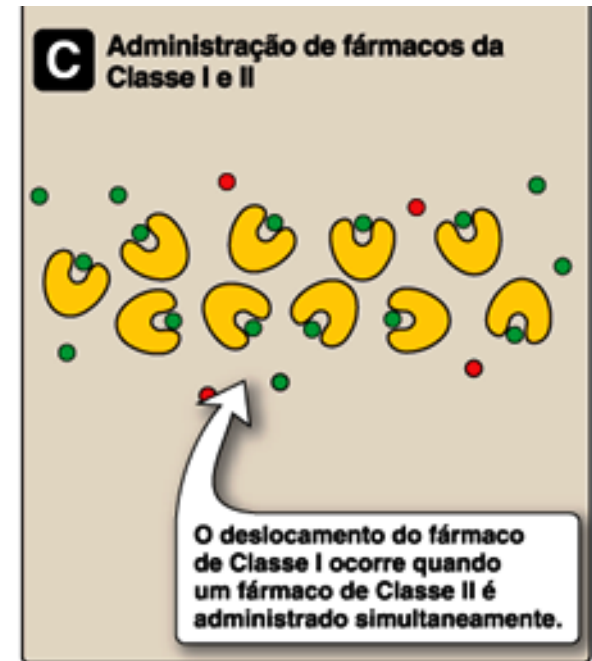
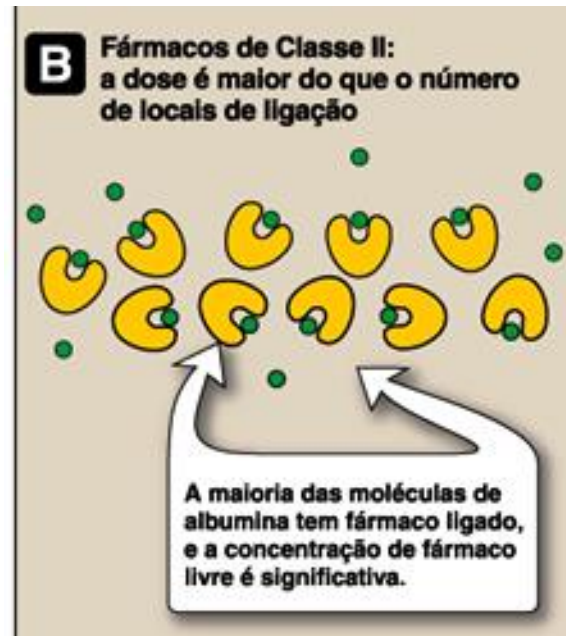
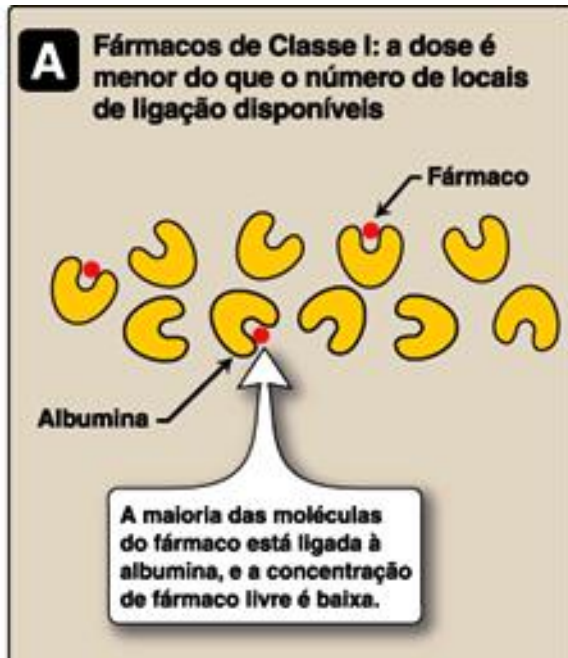
## Barreiras Teciduais Específicas

- Barreira Hematoencefálica: 98% dos medicamentos em potencial não ultrapassam essa barreira
- Placenta
- Glândula mamária
- Testículos



# DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS

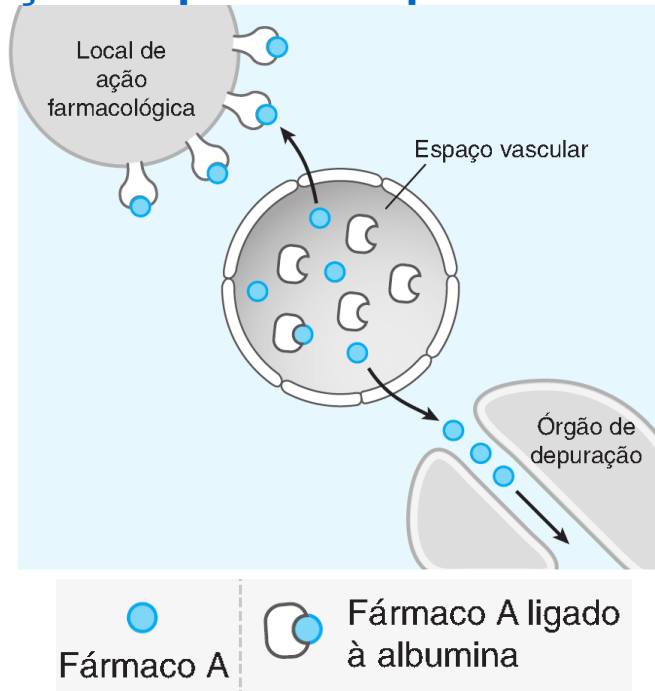
## Ligação às proteínas plasmáticas



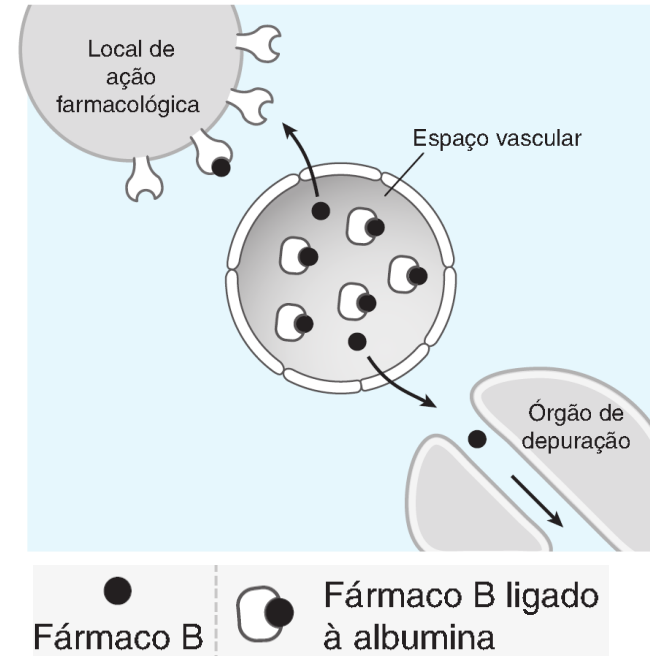
Fármacos são administrados em associação para facilitar que fármacos que possuem grande afinidade pela proteínas plasmáticas, como a albumina, possam ficar livres no sangue. Esta prática pode levar a efeitos terapêuticos e tóxicos aumentados (depuração).

# DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS

## Ligação às proteínas plasmáticas



Fármacos que não se ligam às proteínas plasmáticas sofrem visivelmente uma rápida difusão resultando em alto nível de ligação ao local de ação farmacológica (ex.: receptores) e numa alta taxa de eliminação (depuração). Exemplos: acetaminofeno, aciclovir, nicotina e a ranitidina.



Concentração plasmática total mais elevada do fármaco para assegurar uma concentração adequada do fármaco livre na circulação. Caso contrário, apenas uma pequena fração do fármaco poderá sofrer difusão no espaço extravascular, e apenas uma pequena porcentagem dos receptores estará ocupada.

# METABOLISMO DE FÁRMACOS

- Compostos químicos são modificados por catálise enzimática no fígado – desintoxicação.
- Reações metabólicas também podem ocorrer no sangue, parede digestiva e outros órgãos.
- Metabólitos são produtos formados através do metabolismo de fármacos.
- Metabólitos são geralmente menos ativos ou inativos (exceção – pró-fármacos)
- Modificações metabólicas podem interferir e até impedir interações ligantes com o alvo (farmacodinâmica).

# METABOLISMO DE FÁRMACOS

- Compostos absorvidos oralmente passam através do fígado antes de serem distribuídos no resto do corpo.
- Um percentual do fármaco absorvido oralmente é metabolizado no fígado antes de ser distribuído pelo corpo – Efeito de primeira passagem
- Compostos absorvidos por outras vias evitam o efeito de primeira passagem e podem circular pelo corpo antes de chegarem ao fígado.
- Um percentual de fármacos não orais nunca chegam ao fígado devido a problemas na distribuição em gordura, células e tecidos.

# METABOLISMO DE FÁRMACOS

## Reações de fase I (oxidação/redução) e fase II (conjugações)

- Reações metabólicas são definidas como fase I e fase II.
- A maioria das reações de fase I adicionam grupos polares na molécula
- Reações de fase II são geralmente realizadas utilizando os grupos funcionais adicionados pelas reações de fase I
- Aumento da polaridade de um composto aumenta a velocidade de excreção do fármaco
- Enzimas do citocromo P450 catalisam as oxidações de fase I

# METABOLISMO DE FÁRMACOS

## Reações de fase I (oxidações, reduções e hidrólise) e fase II (conjugações)

- Fármacos geralmente precisam ser transformados em moléculas mais polares (metabólitos) para serem excretados pela urina. Assim, enzimas criam grupos polares nas moléculas, ou expõem grupos polares “protegidos” como nas demetilações.
- Reações classificadas como fase I (oxidações, reduções e hidrólises) ocorrem comumente no fígado, podendo também acontecer na parede do intestino, plasma e outros tecidos.
- As estruturas mais aptas a oxidação: N-metil, anéis aromáticos, posições terminais menos impedidas de anéis alicíclicos.
- As estruturas mais aptas a redução: nitro, azo e grupos carbonila.
- As estruturas mais aptas a hidrólise: ésteres e amidas.
- Fármacos podem sofrer mais de uma reação metabólica.
- Enzimas metabólicas geralmente distinguem enantiômeros.



# METABOLISMO DE FÁRMACOS

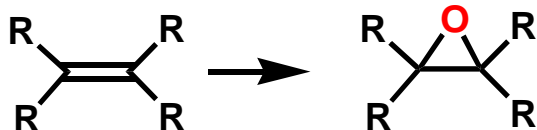
## Reações de fase I (oxidações e reduções)

### Oxidações (catalisadas por enzimas do cit. P450)

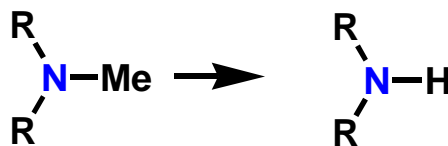
#### Oxidação de grupos alquílicos “expostos”



#### Oxidação de alcenos e anéis aromáticos



#### Oxidação de grupos *N*-alquílicos (desmetilação)



# METABOLISMO DE FÁRMACOS

## Reações de fase I (oxidações, reduções e hidrólise) e fase II (conjugações)

Reações de fase II ocorrem quase exclusivamente no fígado. Nestas reações, grupos polares são ligados a molécula/metabólito que já sofreu modificações de fase I. Assim, as moléculas se tornam muito polares facilitando suas excreções pelos rins ou bile.

Reações de fase I e II podem ser específicas necessitando de estudos metabólicos *in vivo*.

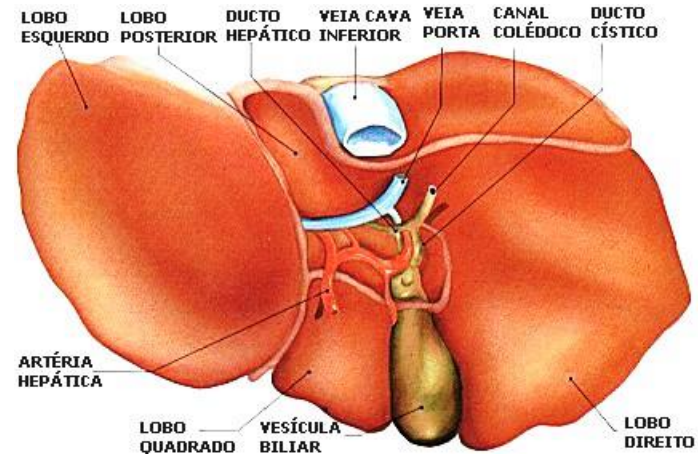
Metabólitos formados em animais não necessariamente são os mesmos a serem formados em humanos.

Importante conhecer os tipos de reações metabólicas esperadas para a escolha do modelo animal adequado a ser utilizado para ensaios de metabolismo de fármacos.

# METABOLISMO DE FÁRMACOS

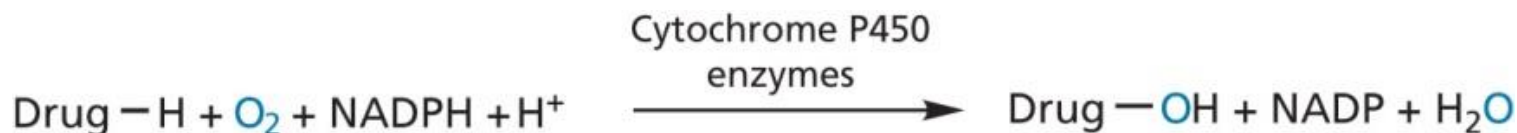
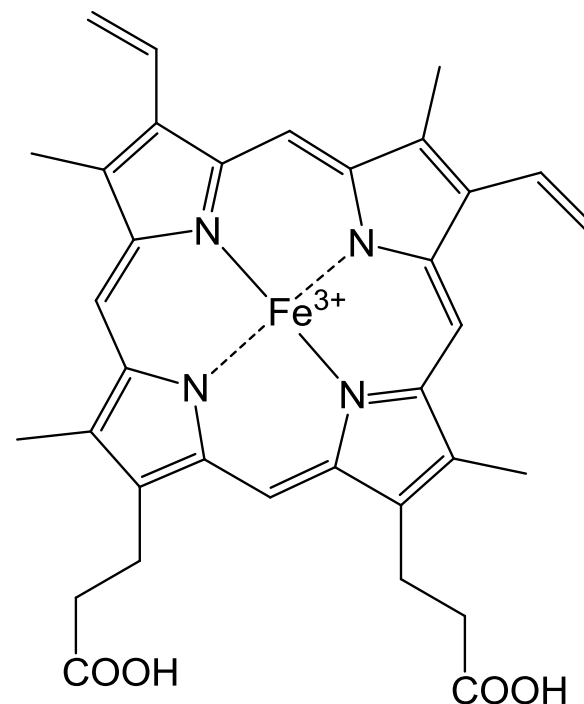
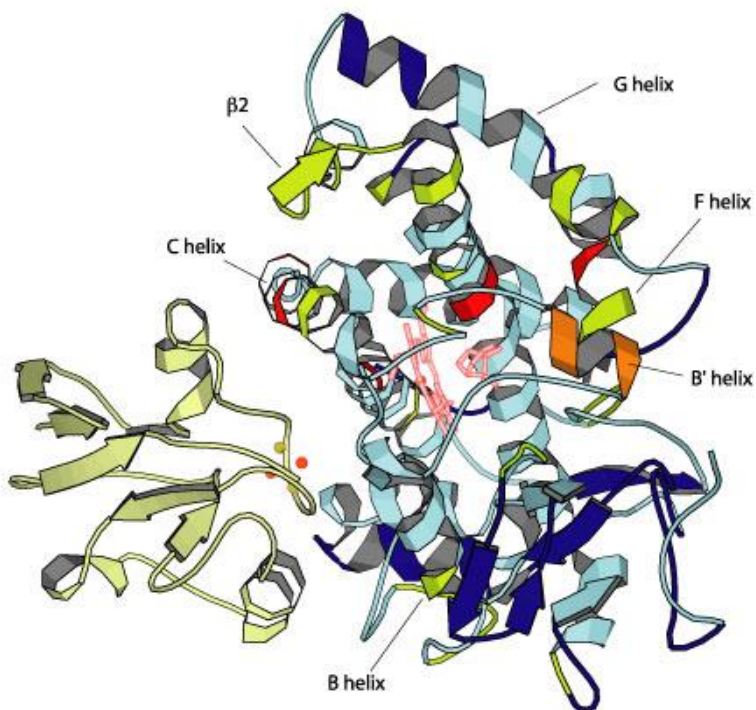
## Enzimas do citocromo P450

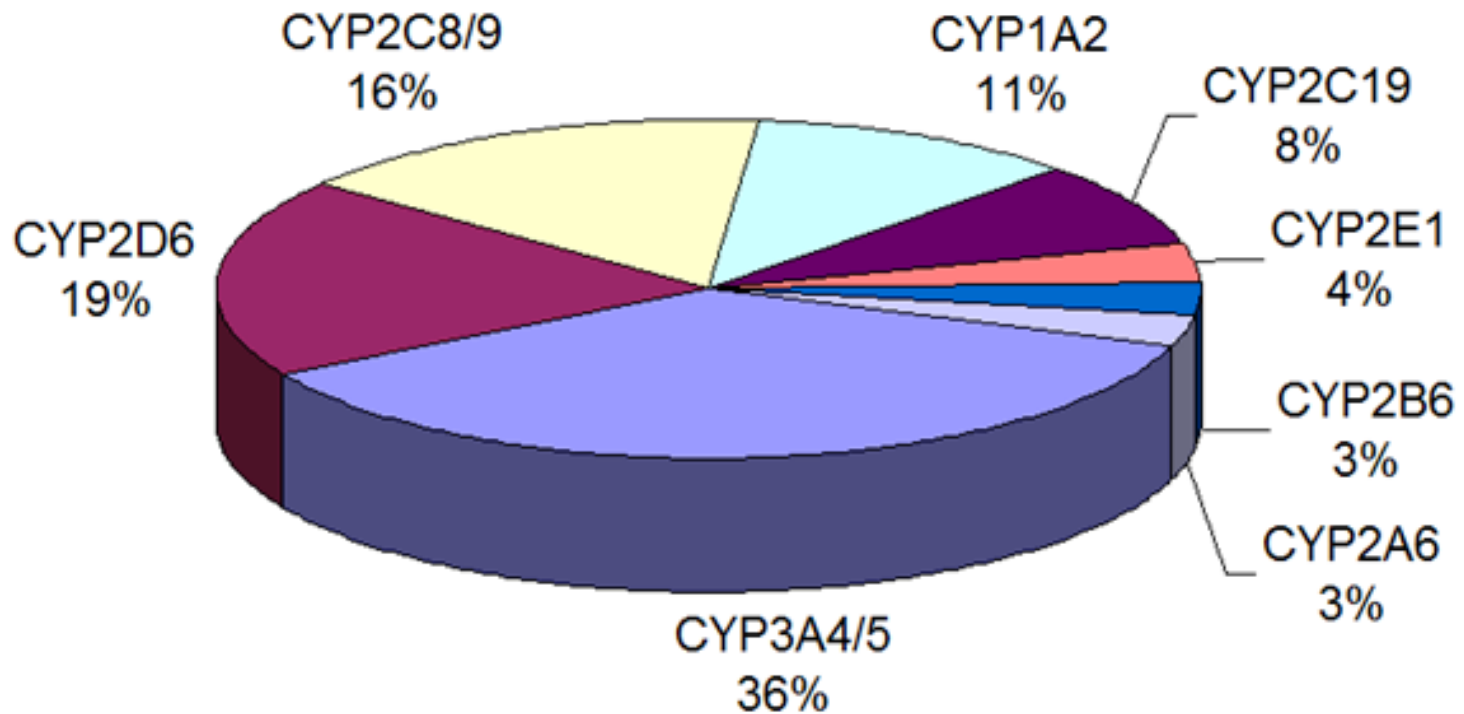
- Hemoproteínas localizadas no fígado
- Existem pelo menos 12 diferentes famílias destas enzimas e pelo 33 enzimas diferentes
- Indivíduos possuem diferentes tipos de enzimas do Cit. P450
- Variações no metabolismo de fármacos dificulta níveis de dosagem e leva a susceptibilidades diferentes aos fármacos
- Fármacos que afetam a atividade de enzimas do Cit. P450 podem afetar a atividade de outros fármacos (interações medicamentosas)



# METABOLISMO DE FÁRMACOS

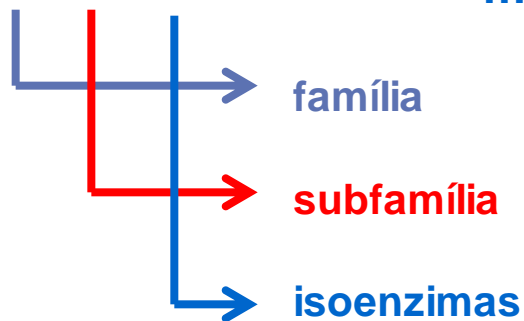
Hemeproteínas apresentam o sistema heme e ferro. Catalisam a reação que cliva oxigênio molecular de modo a um dos átomos de oxigênio ser capturado pelo fármaco e o outro átomo pela água. Como resultado, são classificadas como mono-oxigenases.





**CYP3A4**

Responsável pelo metabolismo da maioria dos fármacos



# METABOLISMO DE FÁRMACOS

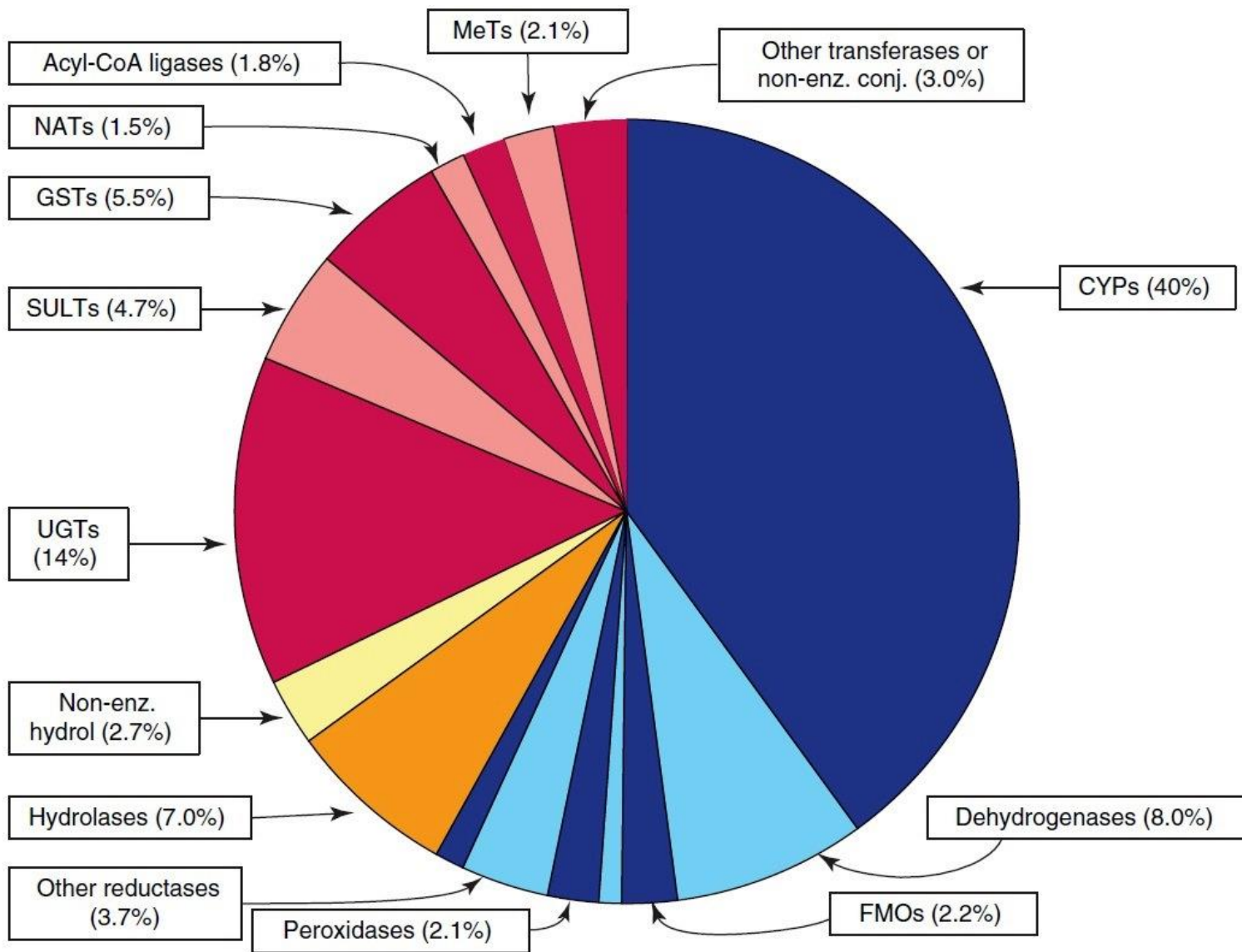
## Enzimas microssomais

Oxidases de função mista

- NADPH-citocromo c-redutase

## Enzimas não-microssomais

- Monoamina oxidase (MAO)
- Catecol O-metil tranferase (COMT)
- Desidrogenases hepáticas
- Xantina oxidase

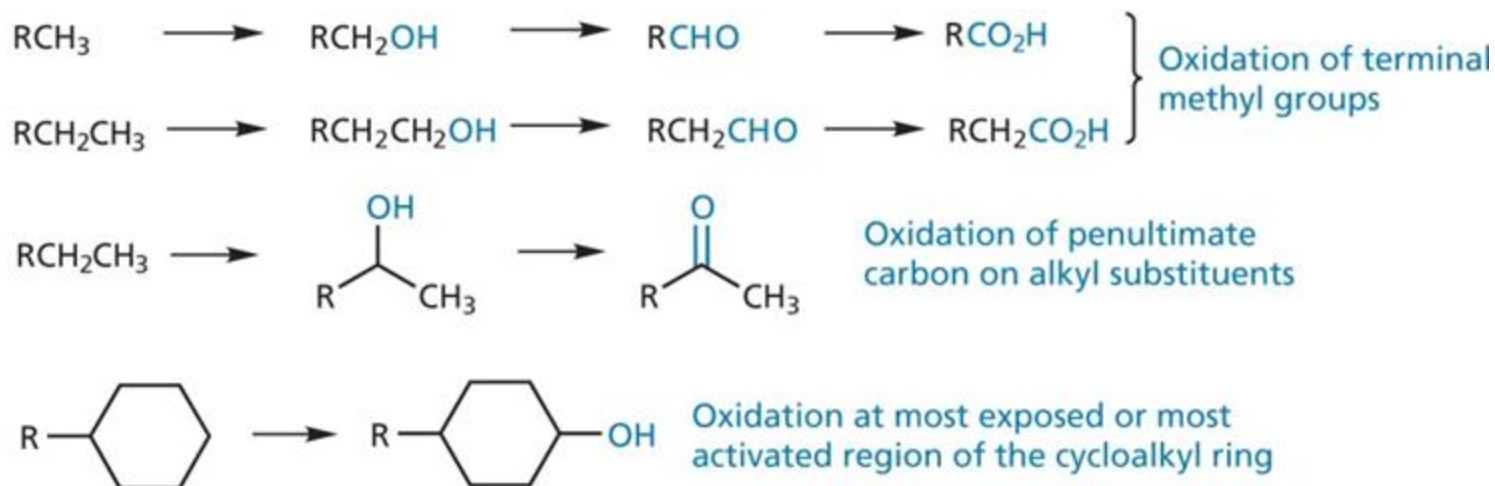


*Drug Discovery Today*

# METABOLISMO DE FÁRMACOS

## Reações de fase I (oxidações)

### Oxidação de alcanos e cicloalcanos



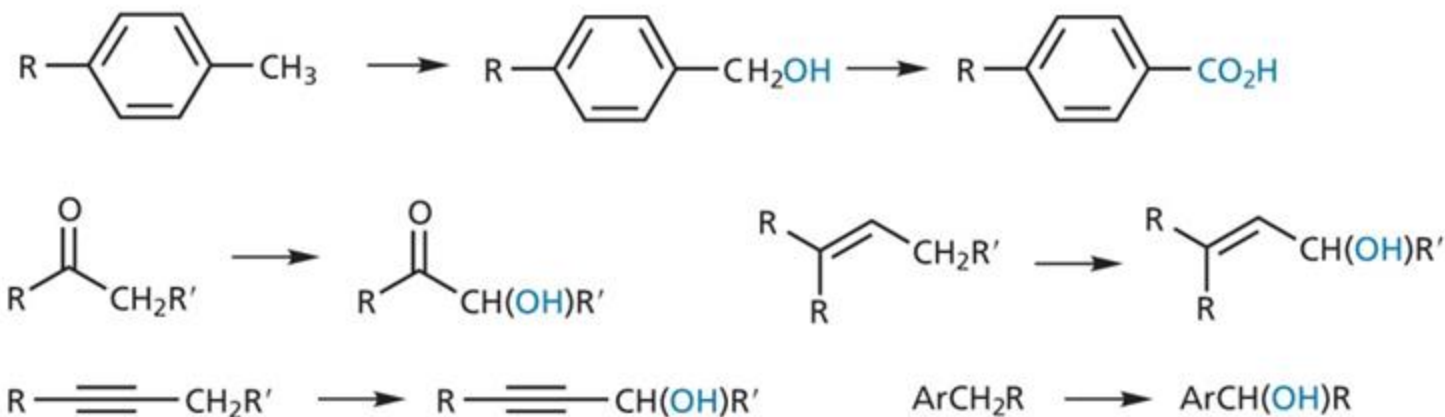
Oxidação em átomos de carbono pode ocorrer se estes estiverem expostos ou ativos. P.ex.: grupos metila frequentemente estão mais expostos para serem oxidados a álcoois e depois a ácidos carboxílicos. Mesmo princípio aplica-se a longas cadeias carbônicas (dois últimos carbonos mais susceptíveis a oxidação) e anéis alifáticos.



# METABOLISMO DE FÁRMACOS

## Reações de fase I (oxidações)

### Oxidação de carbonos $sp^3$ , $sp^2$ e $sp$

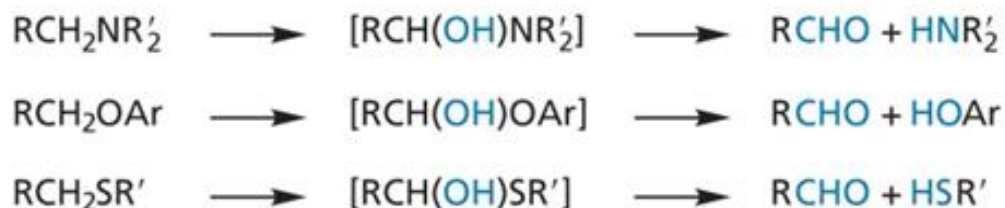


Carbonos  $sp^2$  (alílico e benzílico) e  $sp$  (propinílico) são mais reativos sendo oxidados mais facilmente do que carbonos  $sp^3$ .

# METABOLISMO DE FÁRMACOS

## Reações de fase I (oxidações)

### Oxidação de carbonos ativados alfa a heteroátomos

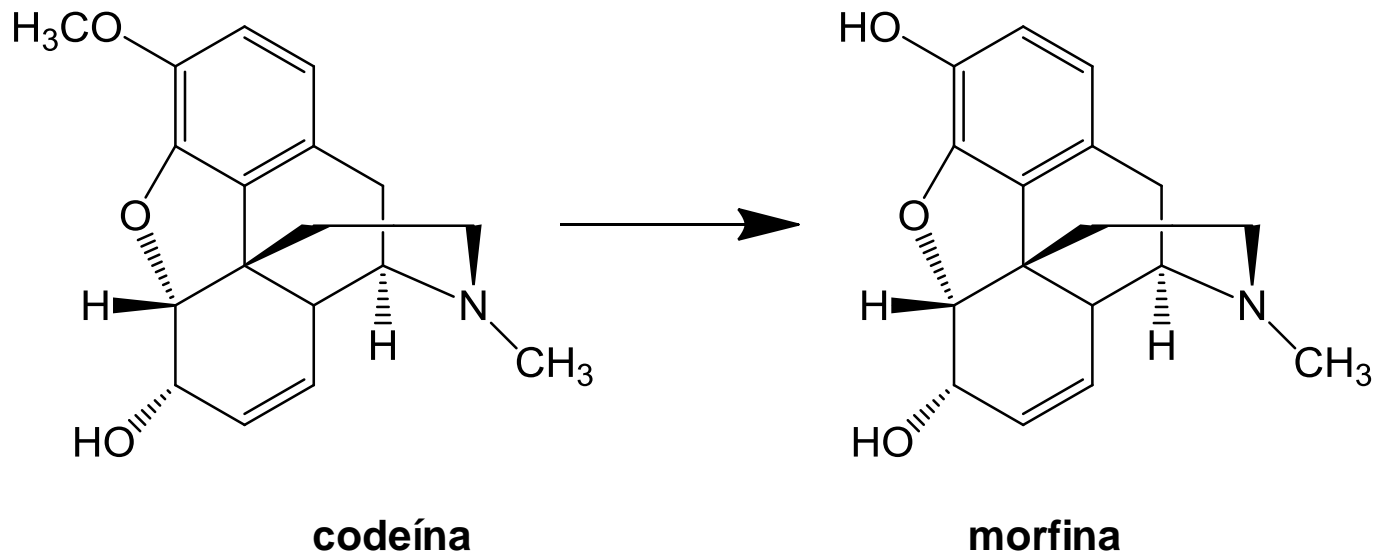


- Nas aminas, a oxidação gera uma hidroxilamina instável que é imediatamente hidrolizada para gerar amina. De modo semelhante, são produzidos éteres e tiois dealquilados. Os aldeídos formados são depois oxidados à ácidos carboxílicos pela aldeído desidrogenase.
- O-Demetilação de éteres aromáticos é mais rápida do que O-dealquilação de grupos alquílicos extensos.
- O-Demetilação é importante para atividade analgésica da codeína.

# METABOLISMO DE FÁRMACOS

## Reações de fase I (demetilações)

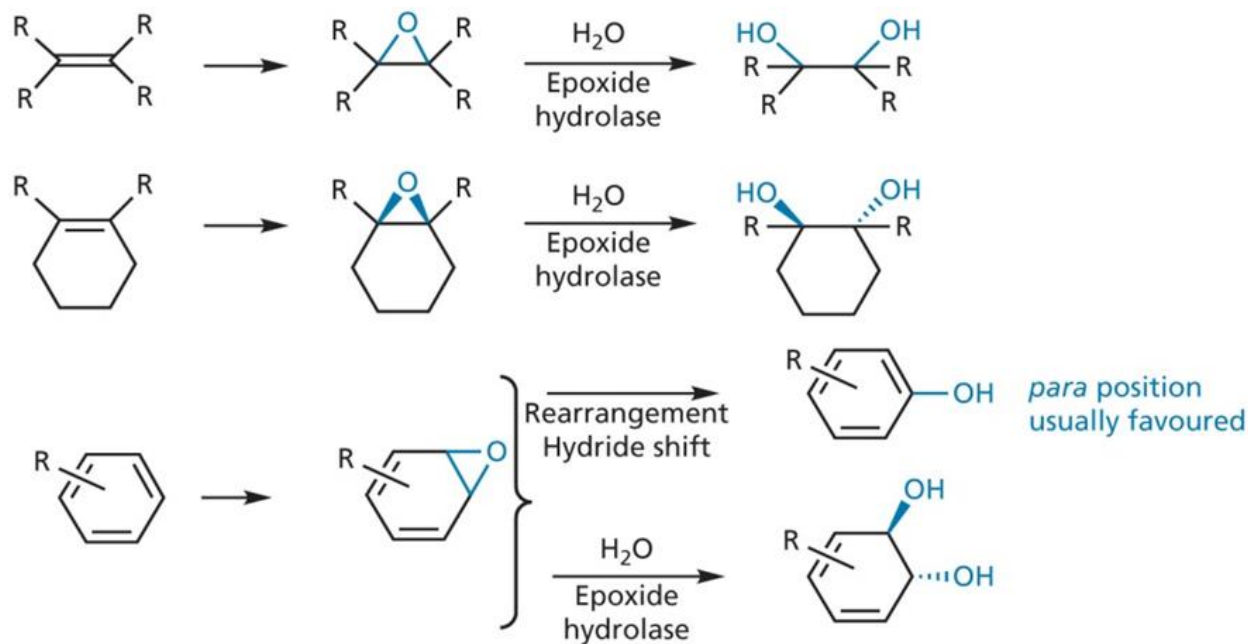
- Transformações Metabólicas
  - Fármaco ativo → Metabólito ativo



# METABOLISMO DE FÁRMACOS

## Reações de fase I (oxidações e reduções)

### Oxidação de alcenos e aromáticos



- Epóxidos são formados pela oxidação de alcenos. Estes intermediários reativos são desativados pela enzima epóxido hidrolase formando um diol.
- Epóxidos formados são muito perigosos, fora da enzima, podendo agir como agentes alquilantes. Reatividade de anéis ricos em elétrons é maior do que as pobres. Mesma lógica vista nas disciplinas de química orgânica.

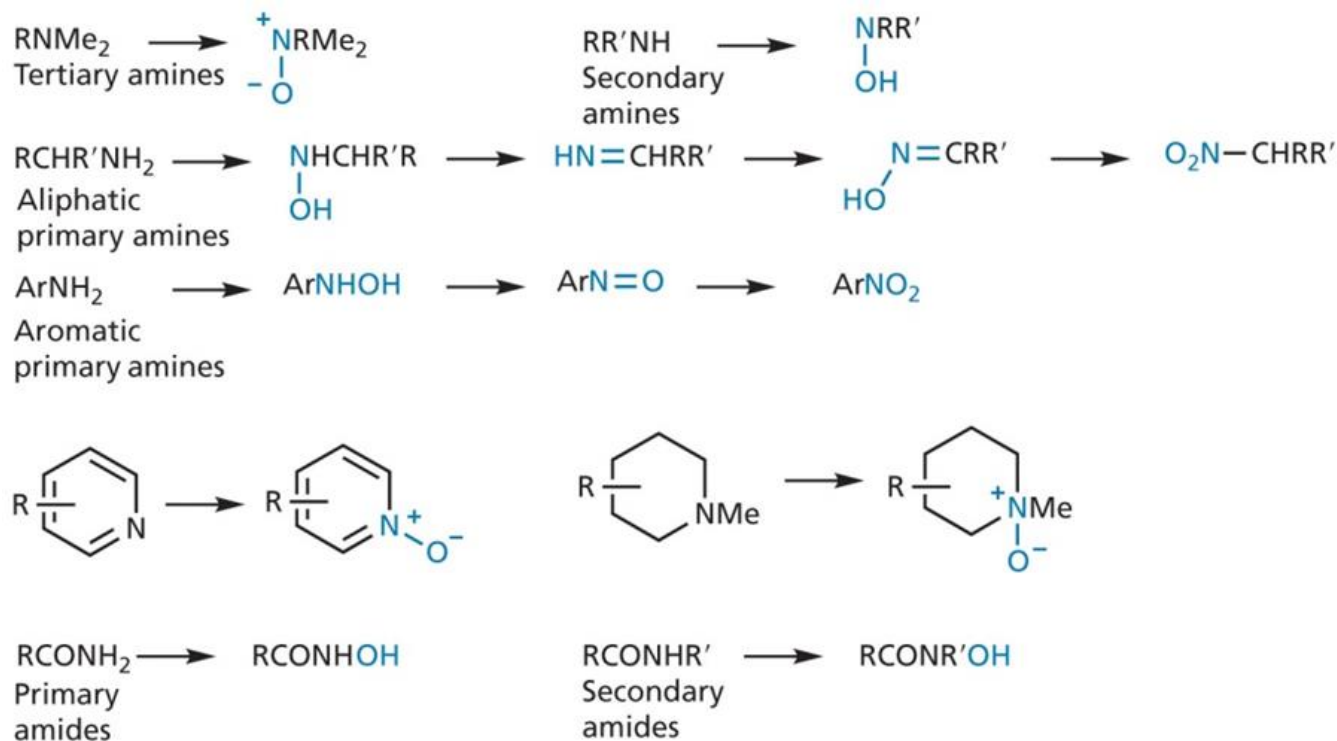
**Exercício:** Benzeno sofre oxidação por enzimas do citocromo P450 para formar um epóxido que pode alquilar proteínas e DNA. Tolueno é atualmente utilizado como substituto ao benzeno. Este também é oxidado por enzimas do citocromo P450. Mas os metabólitos são menos tóxicos e facilmente excretados. Sugira que metabólito é este e diga o porquê do mecanismo do tolueno ser diferente do benzeno.

# METABOLISMO DE FÁRMACOS

## Reações de fase I (oxidações mono-oxigenases MAOs)

### Oxidação de grupos funcionais contendo nitrogênio

Aminas desimpedidas são oxidadas a *N*-óxidos. Secundárias e primárias rearranjam para hidroxilimas (toxicidade e carcinogenicidade).



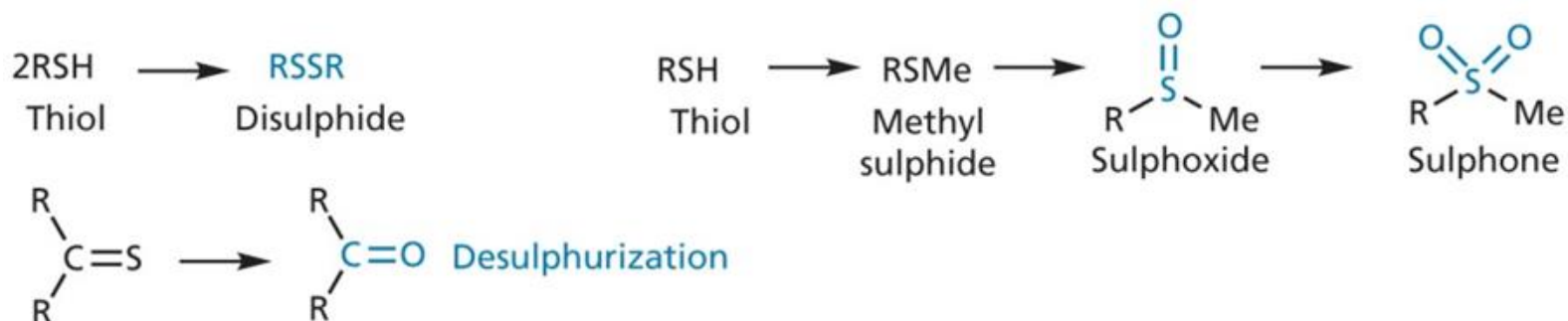
Aminas aromáticas são oxidadas a nitroaminas. Espécies altamente eletrofílicas que podem agir como agente alquilante de proteínas e ácidos nucleicos.

# METABOLISMO DE FÁRMACOS

## Reações de fase I (oxidações – mono-oxigenases MAOs)

### Oxidação de grupos funcionais contendo enxofre

Tiois são oxidados a dissulfetos. Existem evidências que tiois também são metilados e depois oxidados.



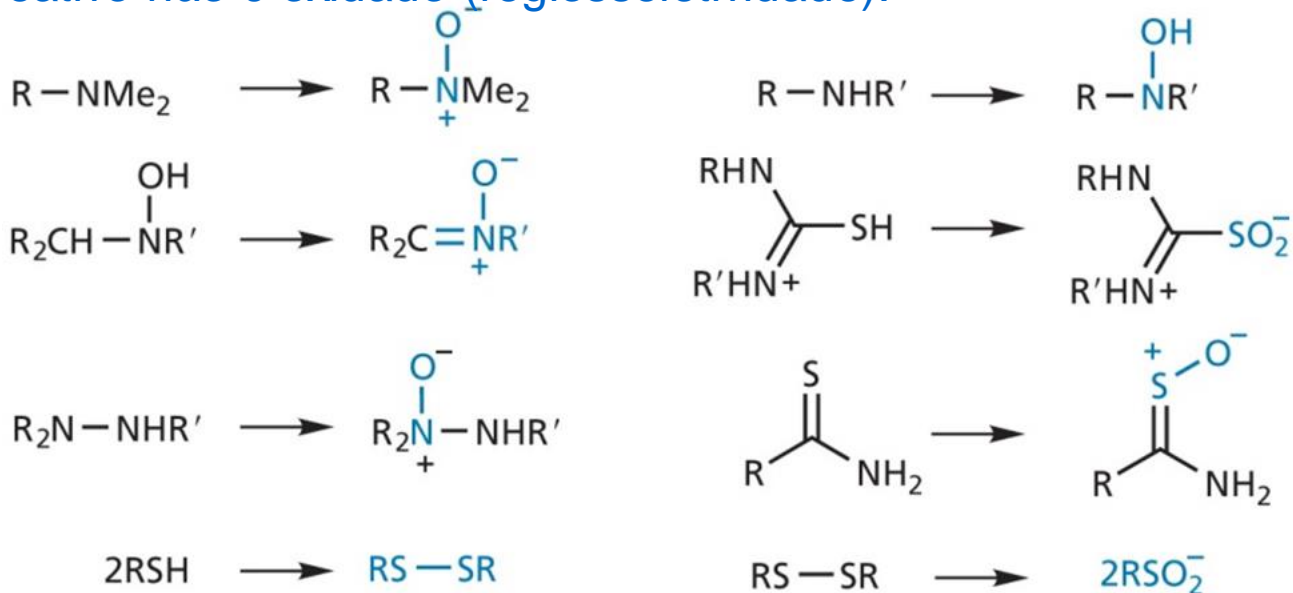
### Oxidação de grupos funcionais contendo fósforo



# METABOLISMO DE FÁRMACOS

## Reações de fase I (oxidações - flavina)

Outro grupo de enzimas metabólicas presentes no retículo endoplasmático de células do fígado são as flavinas. Essas enzimas são responsáveis pela oxidação de moléculas contendo enxofre, nitrogênio e fósforo nucleofílicos. Carbono reativo não é oxidado (regiosseletividade).

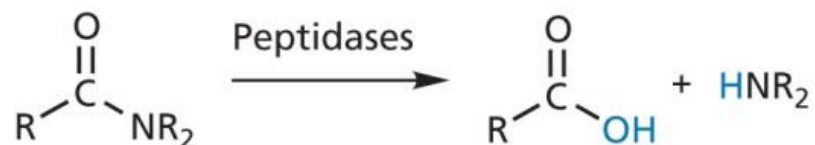




# METABOLISMO DE FÁRMACOS

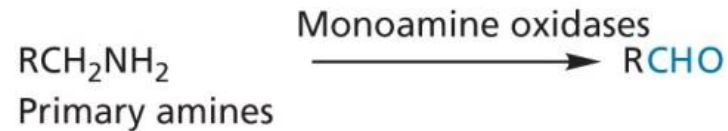
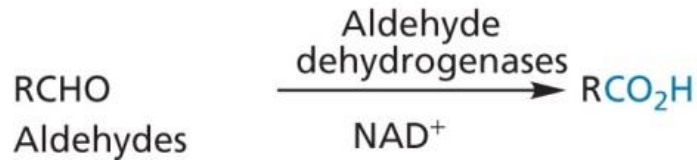
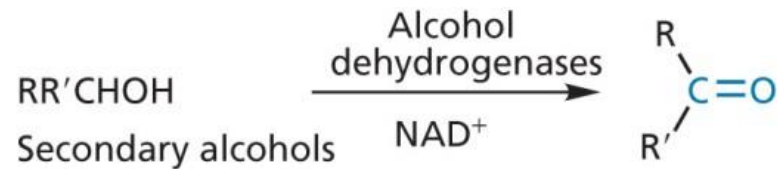
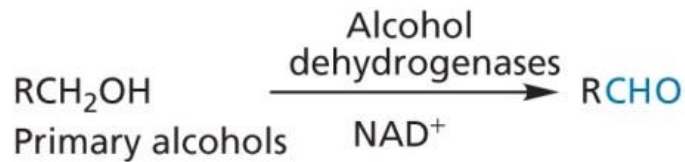
## Reações de fase I (hidrólises)

A hidrólise de ésteres e amidas é uma reação metabólica comum. Estas enzimas estão presentes em vários locais do organismo incluindo o fígado. A presença de grupos elétron retirados aumenta a velocidade dessas hidrólises.



# METABOLISMO DE FÁRMACOS

## Reações de fase I (oxidações – outras enzimas)

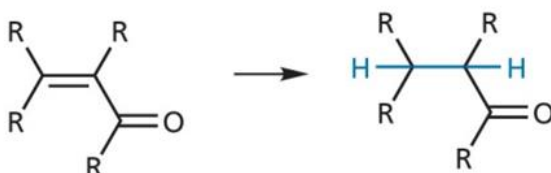
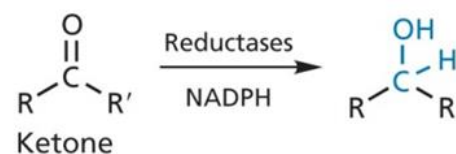
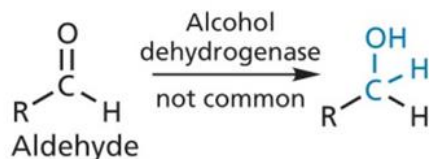


# METABOLISMO DE FÁRMACOS

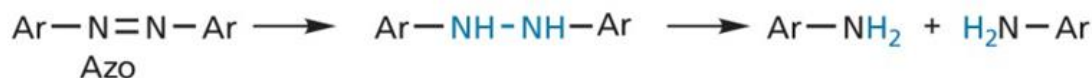
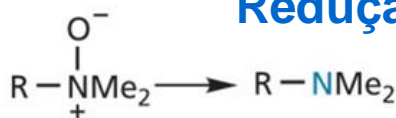
## Reações de fase I (redutases)

Reações redutivas (maioria reversíveis) de fase I são menos comuns do que as oxidações, porém reduções de aldeídos, cetonas, azo e nitro grupos são observados em fármacos.

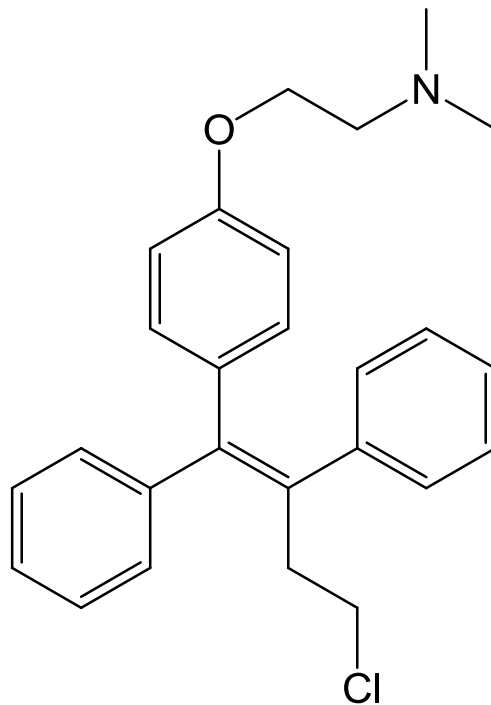
### Redução no carbono



### Redução em heteroátomos



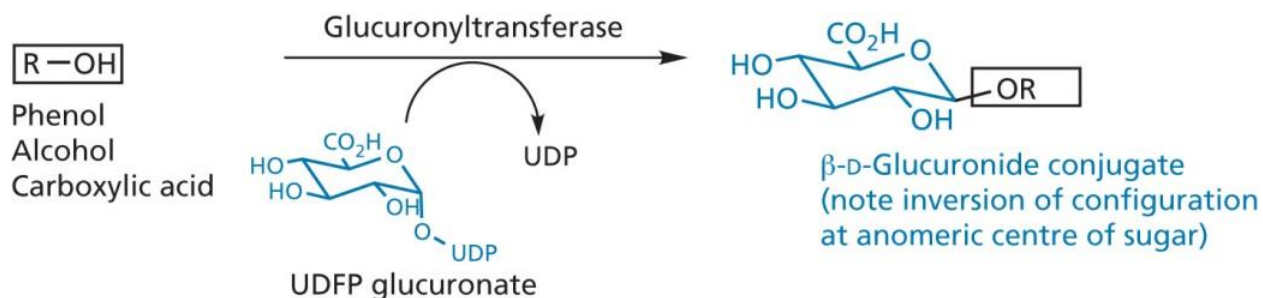
**Exercícios:** o composto antiestrogênico toremifeno é metabolizado a seis metabolitos principais. Proponha estruturas plausíveis para estes metabolitos.



# METABOLISMO DE FÁRMACOS

## Reações de fase II - conjugações

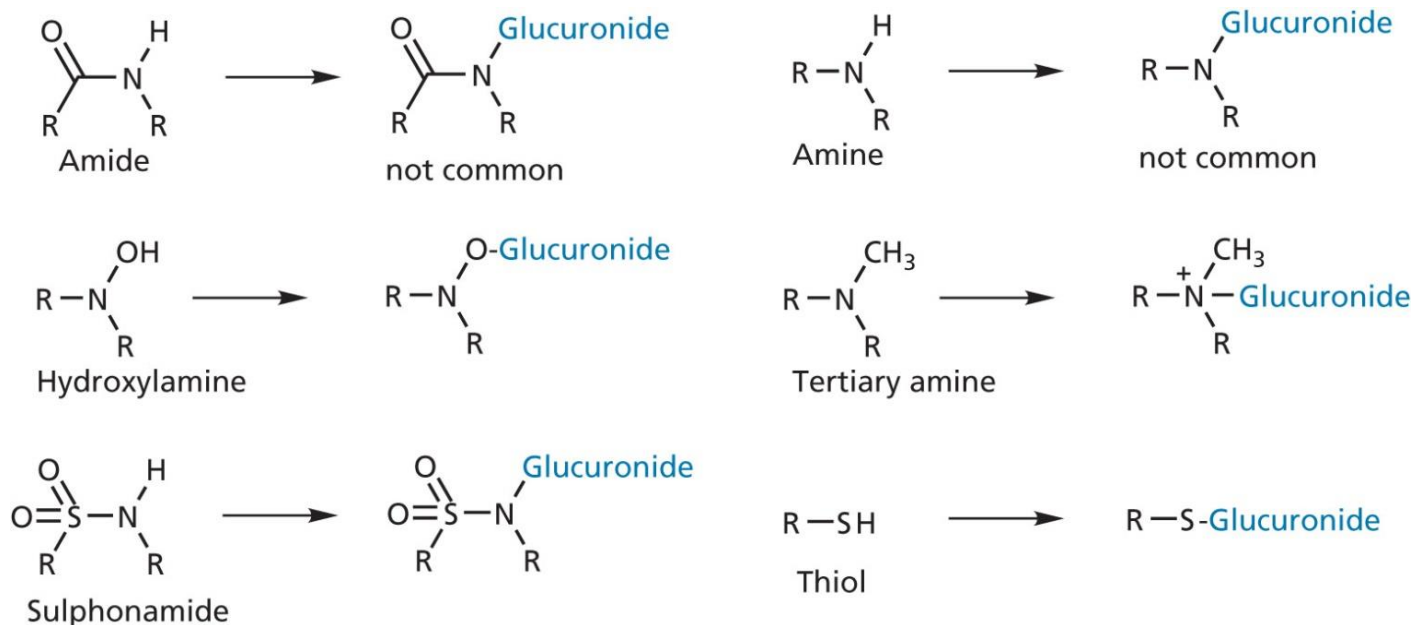
Conjugação de ácido glicurônico é a mais comum dessas reações. Fenóis, álcoois, hidroxilaminas e ácidos carboxílicos formam O-glicuronídeos pela reação com UDP-glucoronato de modo a ligar uma molécula altamente polar ao fármaco/metabólico.



# METABOLISMO DE FÁRMACOS

## Reações de fase II - conjugações

Uma variedade de grupos funcionais como: sulfonamidas, amidas, aminas e thiois podem reagir para formar *N*- ou *S*-glicuronídeos.

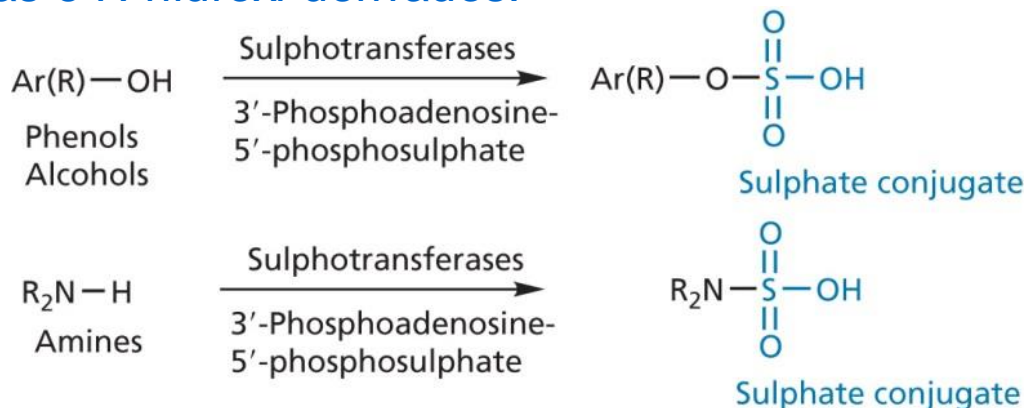


# METABOLISMO DE FÁRMACOS

## Reações de fase II - conjugações

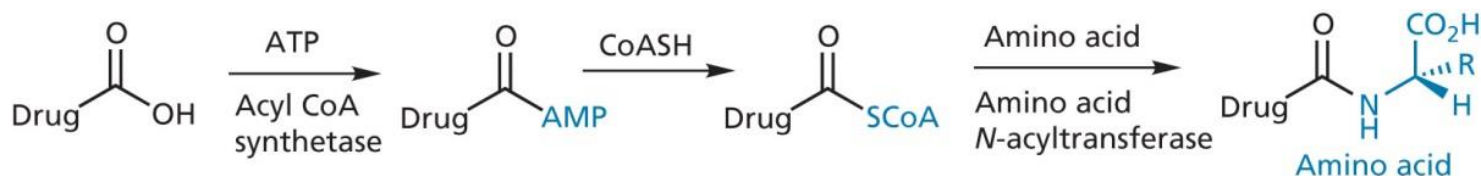
### Sulfoconjugações

Outra forma de conjugação é a conjugação com sulfato. Comuns para fenóis, álcoois, arilaminas e *N*-hidroxi derivados.



### Formação de aminoácidos conjugados

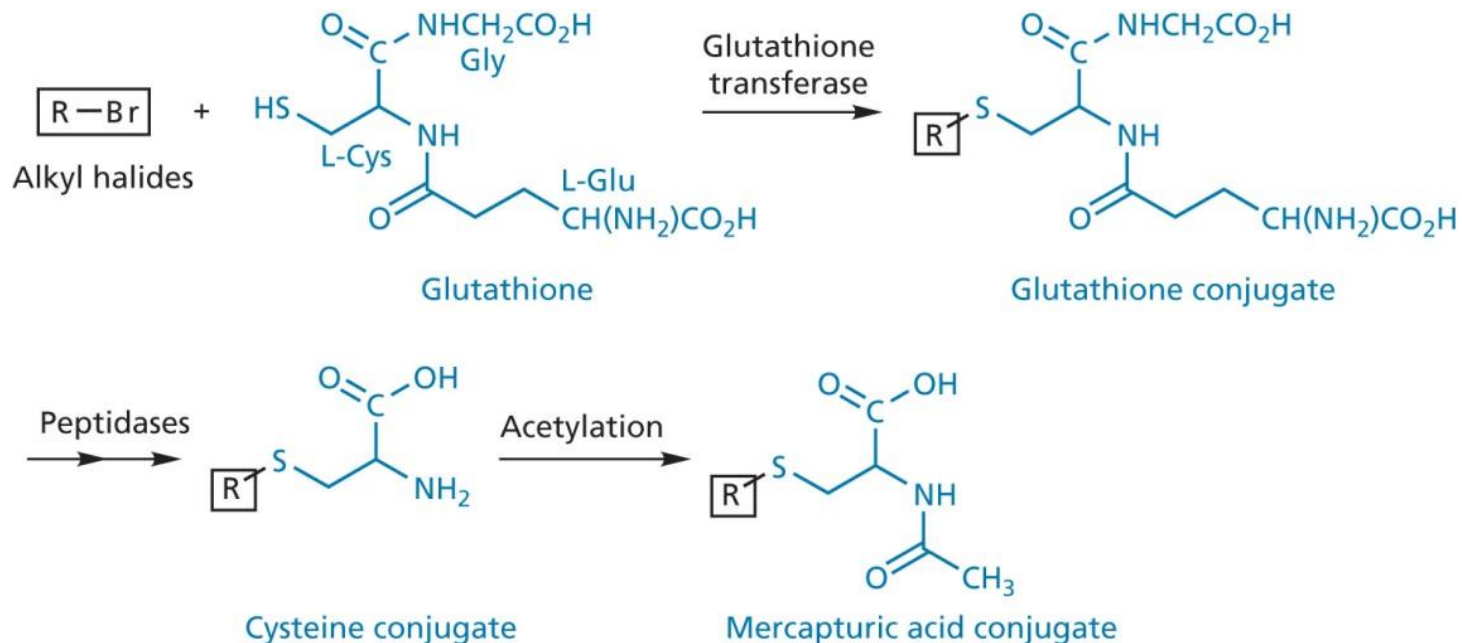
Fármacos contendo um grupo carboxílico podem ser conjugados a aminas formando peptídeos. Na maioria dos animais, conjugados de glicina são formados. Porém, ácido glutâmico é o mais utilizado em primatas.



# METABOLISMO DE FÁRMACOS

## Reações de fase II - conjugações

Grupos funcionais eletrofílicos como epóxidos, haletos de alquila, sulfonatos, disulfetos e espécies radicalares podem reagir com o grupo tiol presente na glutathiona dando glutathiona conjugados.

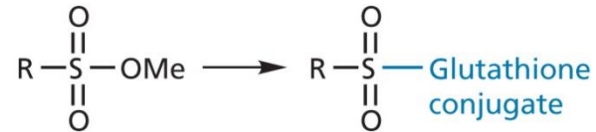
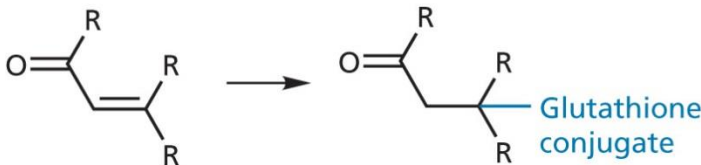
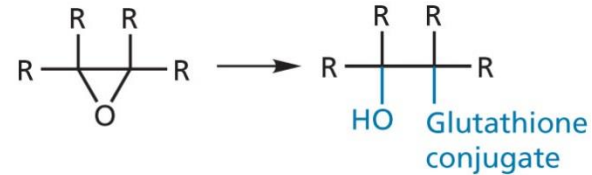
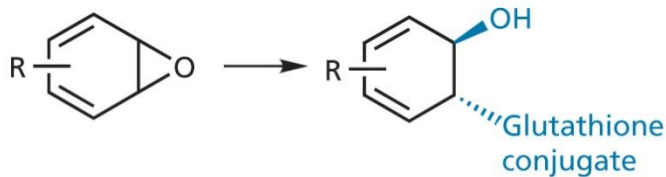




# METABOLISMO DE FÁRMACOS

## Reações de fase II - conjugações

Essas reações ocorrem especialmente no fígado e rins e são catalizadas pela glutathione transferase.

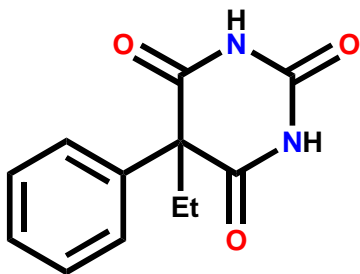


# METABOLISMO DE FÁRMACOS

## Interações medicamentosas

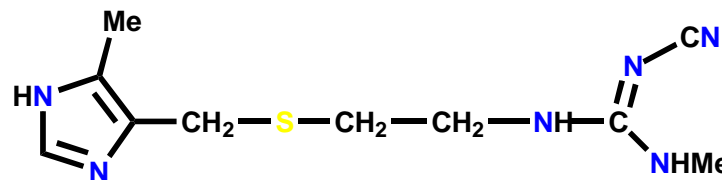
Alguns fármacos afetam a atividade das enzimas do cit. P450

- fenobarbitúricos inibem as enzimas intensificando a atividade
- cimetidine inibe atividade
- podem afetar o metabolismo de outros fármacos (ex. varfarina)
- resulta em overdose ou underdose do fármaco afetado



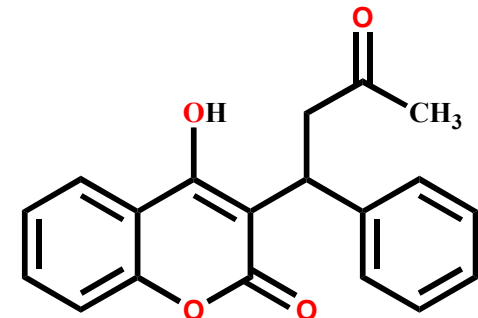
Phenobarbitone

**Sedativo, anti-convulsante**



Cimetidine

**Anti-úlçera**



Warfarin

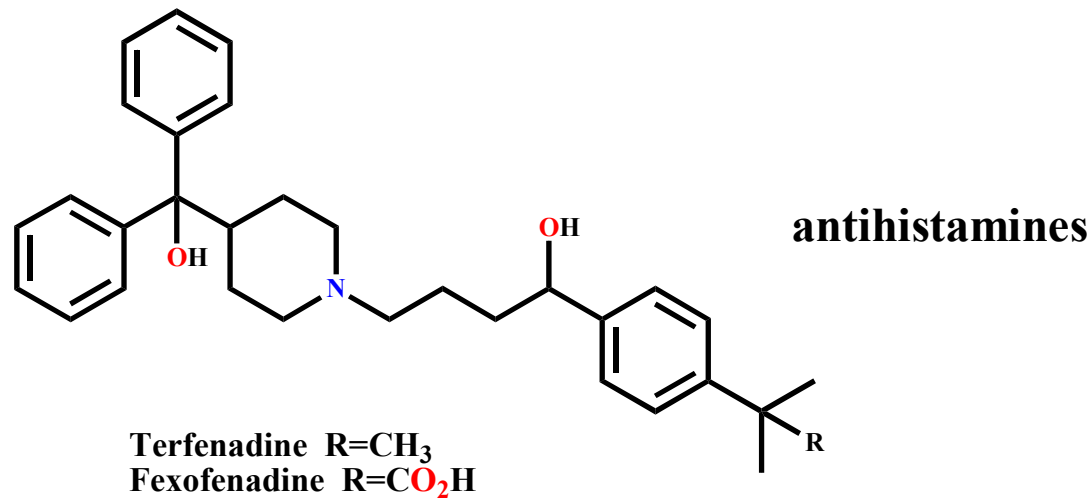
**anticoagulante**

# METABOLISMO DE FÁRMACOS

## Interações entre fármacos e alimentos

Alguns alimentos afetam a atividade das enzimas do cit. P450

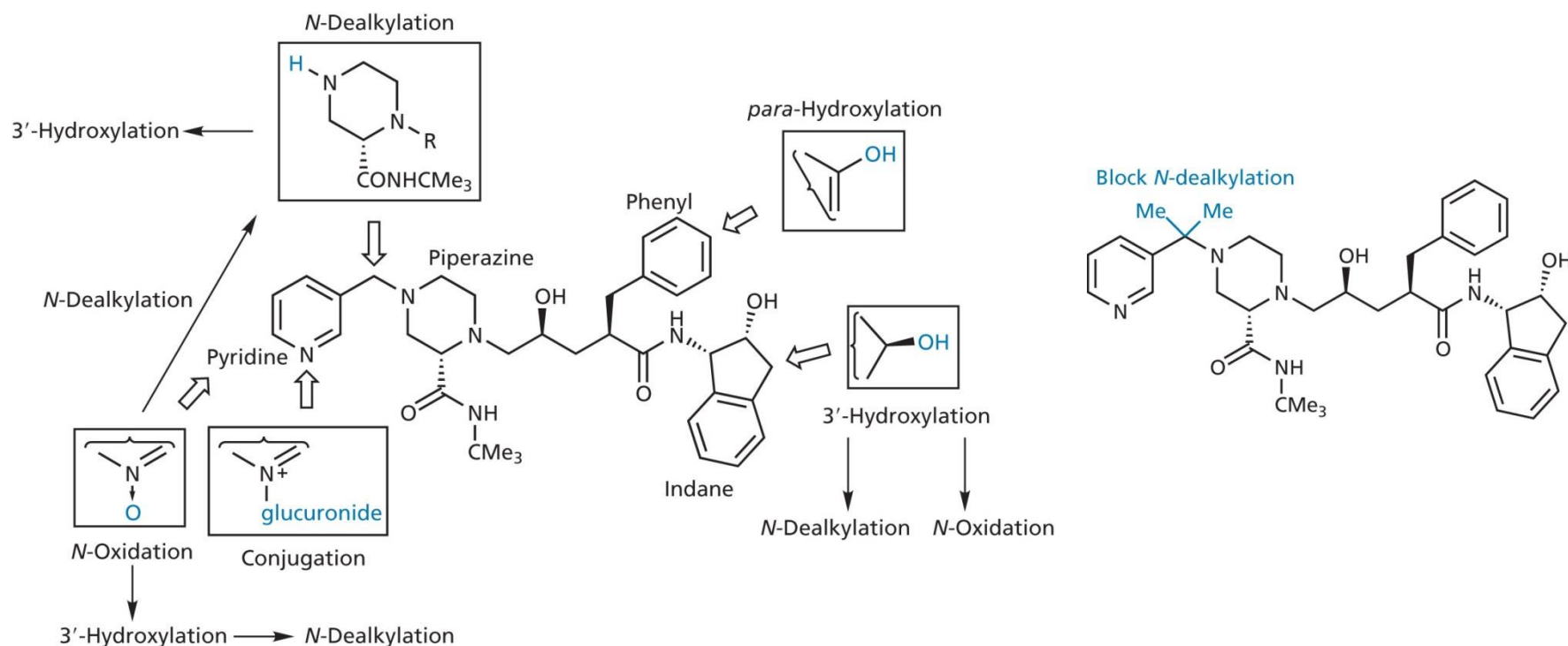
- Couve de Bruxelas (repolhinho) e cigarro intensificam a atividade
- suco de uva inibe atividade



- Terfenadine (Seldane) – pró-fármaco do fexofenadine (Allegra)
- Metabolizado pelas enzimas do cit. P450
- Metabolismo desacelerado pelo suco de uva
- Transforma-se em terfenadine que leva a toxicidade cardíaca
- Fexofenadine (Allegra) terapeuticamente favorecido em relação a terfenadine

# METABOLISMO DE FÁRMACOS

Indinavir é um agente antiviral utilizado no tratamento do HIV. Por ação metabólica são formados 7 metabólitos, sendo 6 formados a partir da CYP3A. Os metabólitos surgem da *N*-dealquilação da piperazina, *N*-oxidação da piridina, *p*-hidroxilação do anel e hidroxilação do indano. O sétimo metabólito é resultado de conjugação com a piridina. Os principais metabólitos surgem da dealquilação. Isto levou a síntese de análogos que fossem mais resistentes a essa transformação.



# METABOLISMO DE FÁRMACOS

Previsão in silico de metabolismo:

SMARTCYP <http://www.farma.ku.dk/smartcyp/index.php>

MetaPrint2D-React: metabolic product predictor <Http://www-metaprint2d.ch.cam.ac.uk/metaprint2d-react/about.html>

/MeaPred: A webserver for the prediction of cytochrome P450 isoform responsible for metabolizing a drug molecule

<http://crdd.osdd.net/oscadd/metapred/singleSubmit.php>

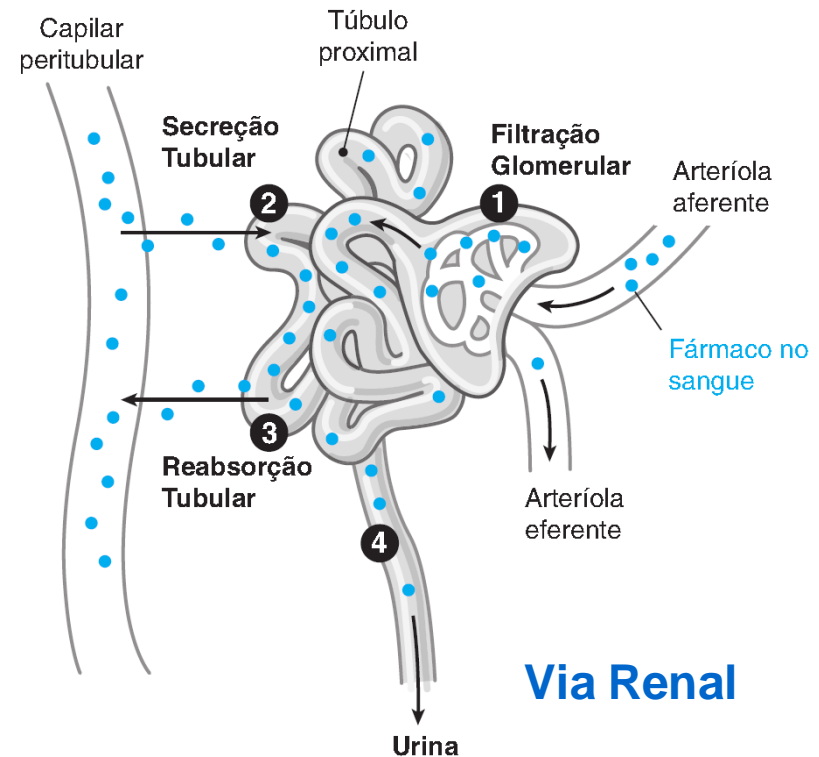
# EXCREÇÃO DE FÁRMACOS

## Rotas de excreção

- Pulmões – geralmente anestésicos (gases)
- Pele (suor)
- Leite materno – nicotina (amamentação – CUIDADO!)
- Bile – ex.: morfina
- **Rins – principal rota de excreção**

# EXCREÇÃO DE FÁRMACOS

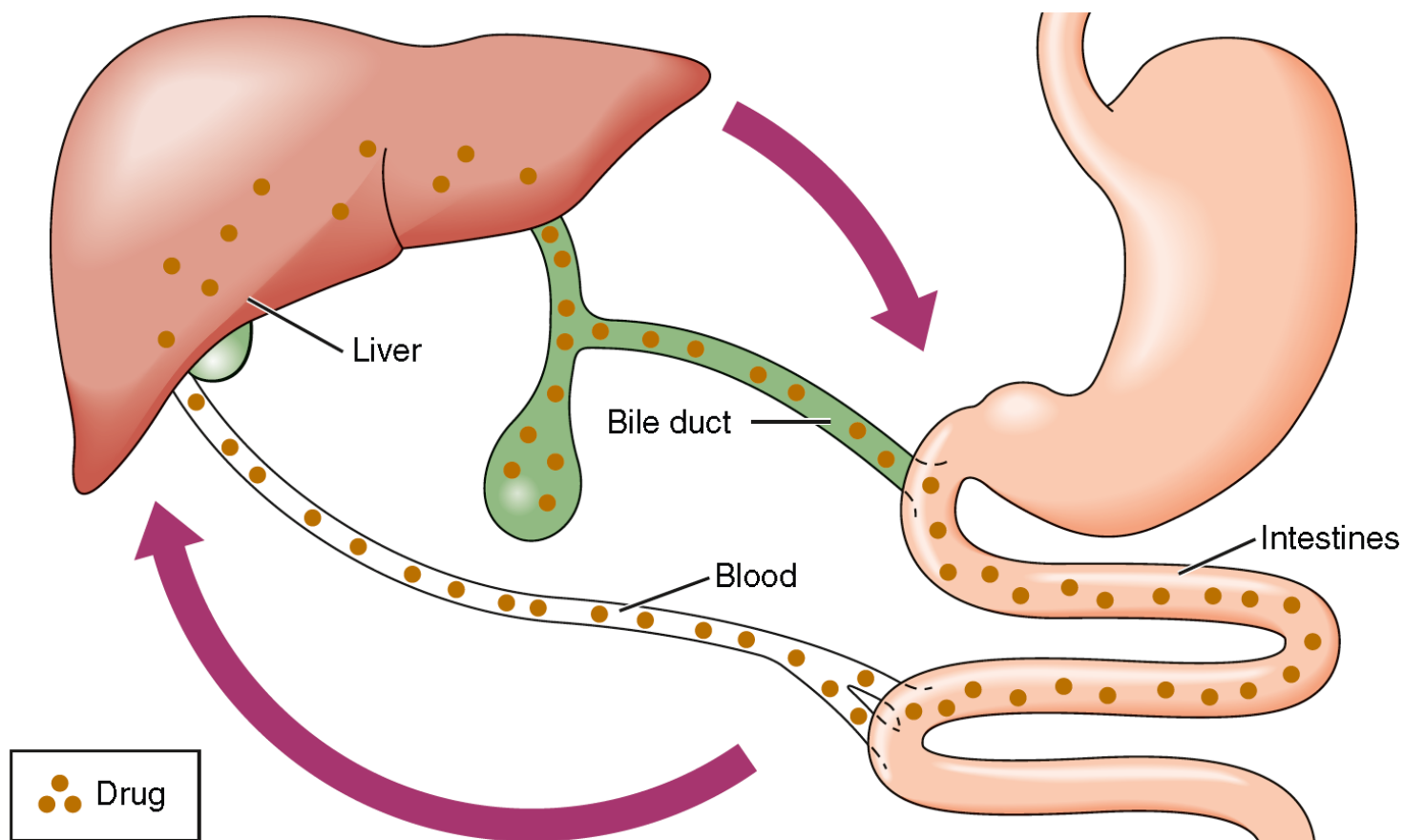
O equilíbrio relativo das taxas de filtração, secreção e reabsorção determina a cinética de eliminação dos fármacos pelos rins. O aumento do fluxo sanguíneo, taxa de filtração glomerular e diminuição da ligação às proteínas plasmáticas causam uma excreção mais rápida do fármaco (aumento da filtração no glomérulo). Embora a reabsorção possa diminuir a taxa de eliminação de um fármaco, muitos fármacos sofrem seqüestro no túbulo distal (devido ao pH ~ 6,5) sendo excretados eficientemente na urina. Para os fármacos que dependem do rim para eliminação, o comprometimento da função renal pode resultar em concentrações plasmáticas mais altas do fármaco, de modo que é preciso modificar suas doses e freqüências de administração.



## Via Renal

- 1) Fármacos filtrados no glomérulo renal
- 2) Secretados no túbulo proximal
- 3) Fármacos hidrofóbicos reabsorvidos na luz tubular e transportados de volta ao sangue
- 4) Fármacos hidrofílicos excretados na urina.

# EXCREÇÃO DE FÁRMACOS



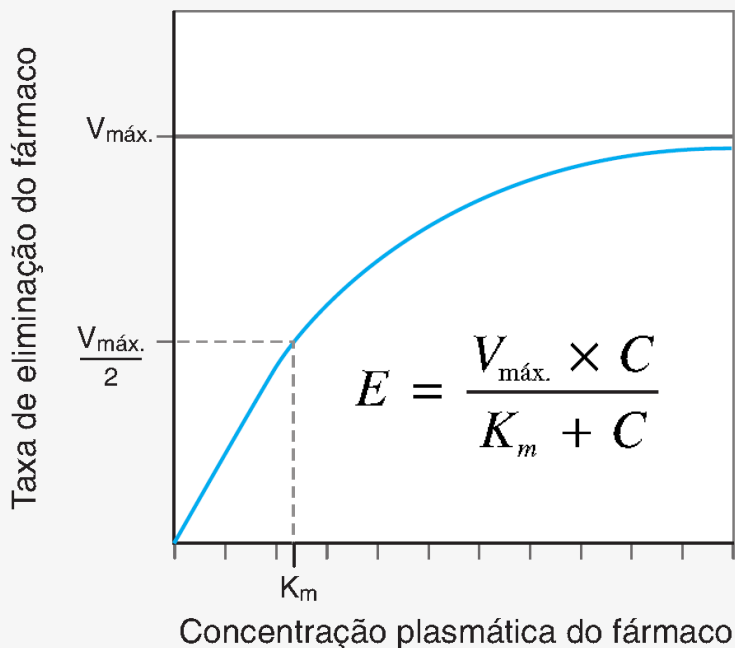
Moléculas com  $MM > 300$  redirecionados pelo canal da bili para o intestino. Assim, essas moléculas ganham uma segunda chance de serem absorvidas e levadas para o sistema sanguíneo.



# EXCREÇÃO DE FÁRMACOS

## Meia-Vida de Fármacos

- O tempo durante o qual a concentração do fármaco no plasma diminui para a metade de seu valor original.
- Permite calcular a frequência de doses necessária para manter a concentração plasmática do fármaco dentro da faixa terapêutica.
- Fármacos são, geralmente, eliminados de acordo com a cinética de primeira ordem.



O corpo pode ser considerado como um único compartimento, com um volume equivalente ao volume de distribuição. Nesse modelo, a meia-vida ( $t_{1/2}$ ) de eliminação depende apenas do  $V_d$  e da depuração do fármaco

$V_{\text{máx}}$  = taxa máxima de eliminação

$K_m$  = concentração do fármaco na qual a taxa de eliminação é  $\frac{1}{2} V_{\text{máx}}$

$C$  = concentração do fármaco no plasma

$E$  = taxa de eliminação

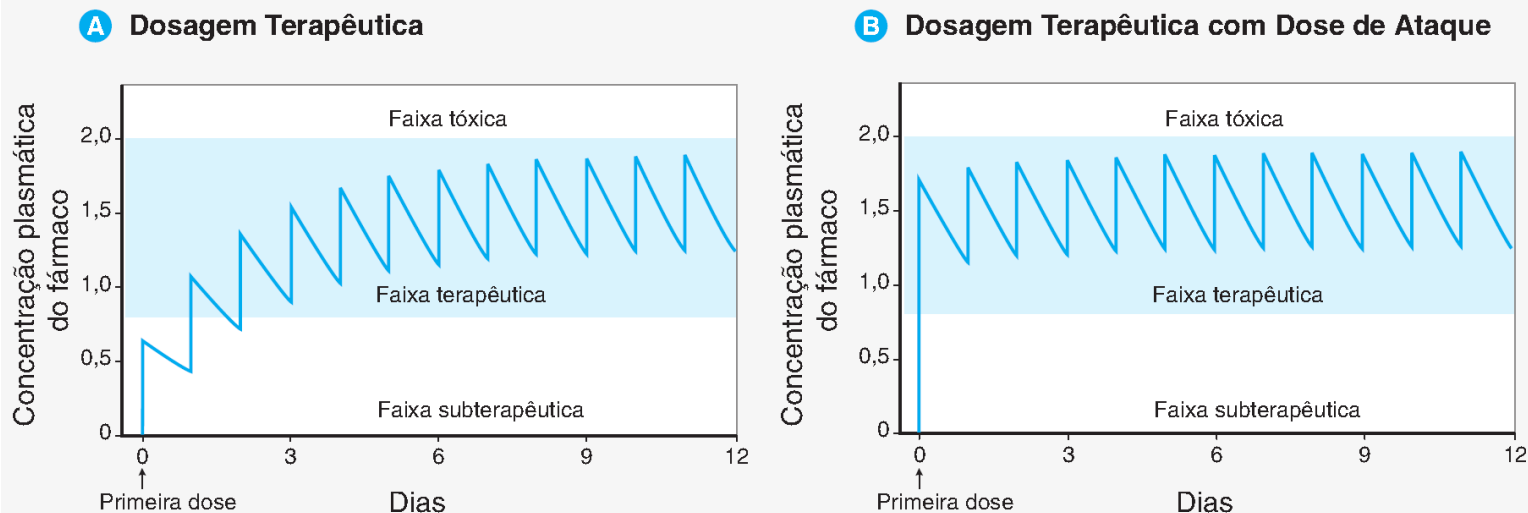
**Fatores que Afetam a Meia-Vida de um Fármaco**

<b>FATORES QUE AFETAM A MEIA-VIDA</b>	<b>EFEITO MAIS COMUM SOBRE A MEIA-VIDA</b>
<b>Efeitos sobre o Volume de Distribuição</b>	
Envelhecimento (diminuição da massa muscular → diminuição da distribuição)	Diminuição
Obesidade (aumento da massa adiposa → aumento da distribuição)	Aumento
Líquido patológico (aumento da distribuição)	Aumento
<b>Efeitos sobre a Depuração</b>	
Indução do citocromo P450 (aumento do metabolismo)	Diminuição
Inibição do citocromo P450 (diminuição do metabolismo)	Aumento
Insuficiência cardíaca (diminuição da depuração)	Aumento
Insuficiência hepática (diminuição da depuração)	Aumento
Insuficiência renal (diminuição da depuração)	Aumento

# DOSAGEM DE FÁRMACOS

Dosagem de fármacos tem por objetivo manter o fármaco em concentrações dentro da janela terapêutica.

**A:** primeiras doses do fármaco são subterapêuticas até haver equilíbrio na sua concentração no estado de equilíbrio dinâmico (aproximadamente quatro meias-vidas de eliminação). As concentrações máxima e mínima do fármaco permanecem dentro da janela terapêutica.

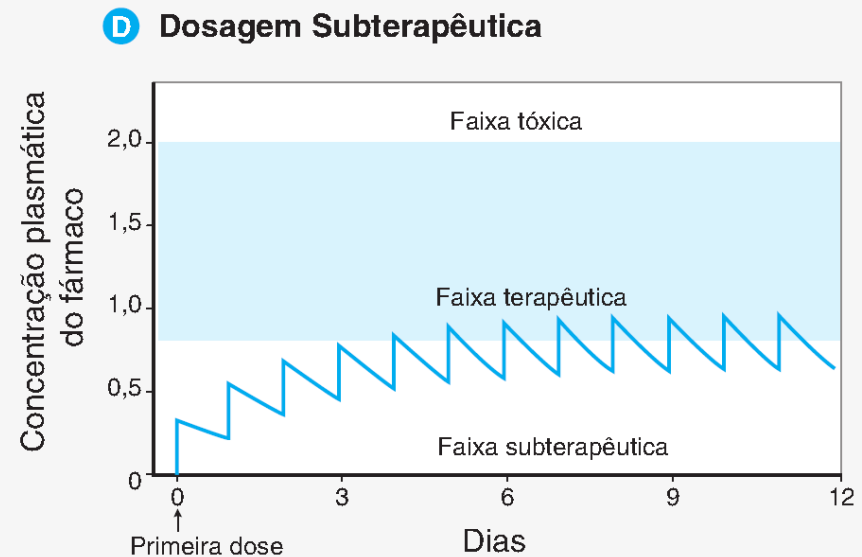
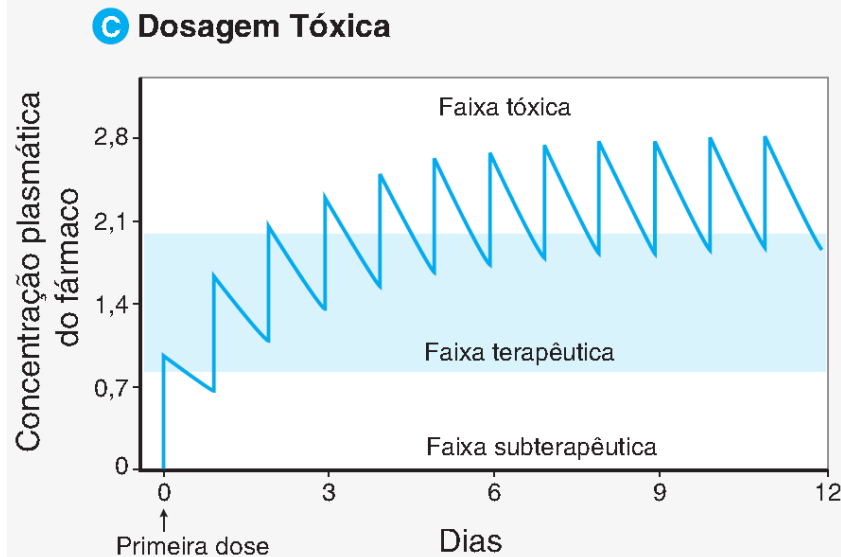


**B:** Se a dose inicial (de ataque) for maior do que a dose de manutenção, o fármaco irá atingir concentrações terapêuticas mais rapidamente. A magnitude da dose de ataque é determinada pelo volume de distribuição do fármaco.

# DOSAGEM DE FÁRMACOS

**C.** As doses de manutenção excessivas ou uma maior frequência de doses resultam em acúmulo e toxicidade do fármaco.

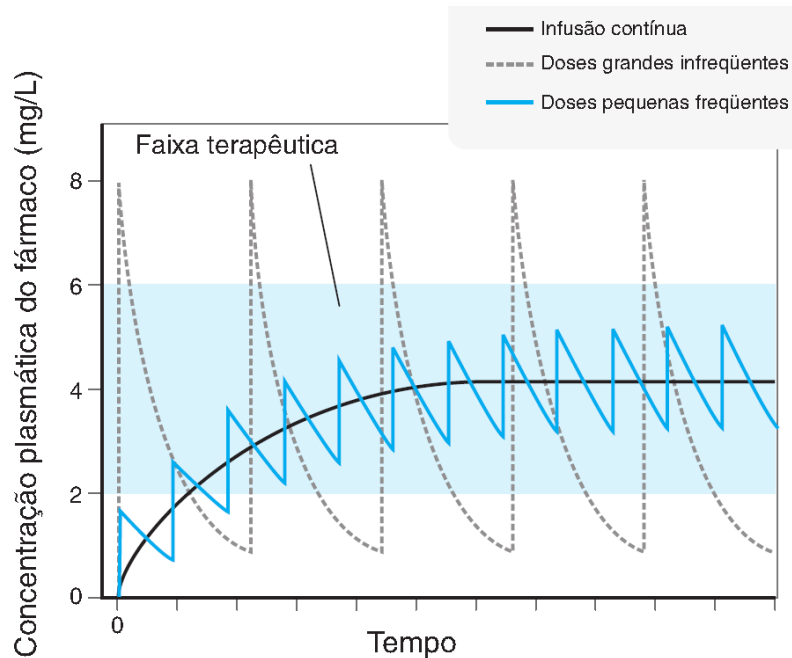
**D.** As doses de manutenção ou a frequência de doses insuficientes resultam em concentrações subterapêuticas do fármaco no estado de equilíbrio dinâmico.



Em todos os quatro painéis, o fármaco é administrado uma vez ao dia, distribui-se muito rapidamente pelos vários compartimentos corporais e é eliminado de acordo com a cinética de primeira ordem.

# DOSAGEM DE FÁRMACOS

As flutuações na concentração de um fármaco no estado de equilíbrio dinâmico dependem da frequência entre as doses

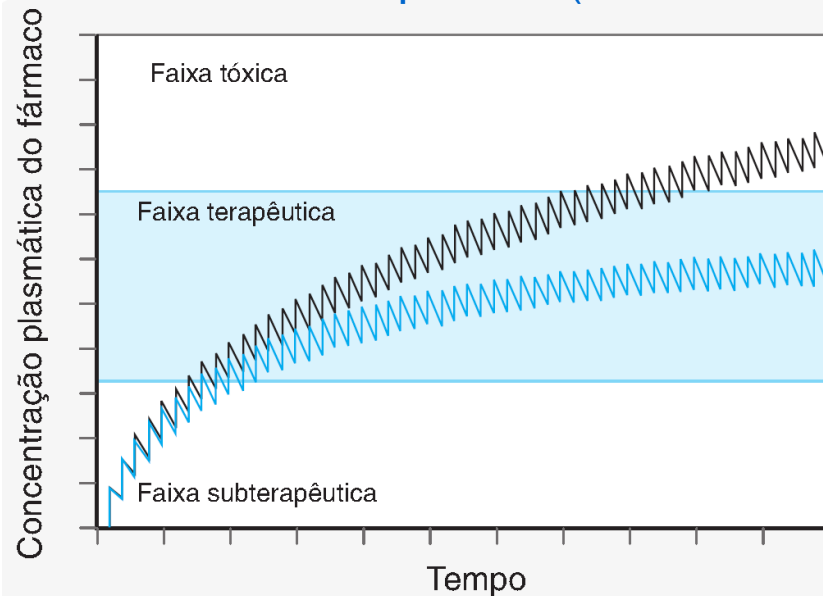


Mesma quantidade total de um fármaco é administrada por três esquemas posológicos diferentes.

Observe que todos os três esquemas posológicos apresentam a mesma concentração plasmática do fármaco de tempo médio no estado de equilíbrio dinâmico (4 mg/L), enquanto os esquemas descontínuos resultam em valores máximos e mínimos acima e abaixo da concentração-alvo do fármaco. Se esses valores máximos e mínimos estiverem acima ou abaixo dos limites da janela terapêutica (como no esquema de doses grandes infrequentes), o desfecho clínico pode ser afetado adversamente. Pequenas doses frequentes são, em geral, mais eficazes e mais bem tolerados do que os esquemas de doses grandes infrequentes.

# DOSAGEM DE FÁRMACOS

Eliminação dos fármacos segue tipicamente a cinética de primeira ordem, aumentando à medida que a concentração plasmática do fármaco aumenta. Numa dose ótima, a concentração plasmática do fármaco no estado de equilíbrio dinâmico permanece dentro da faixa terapêutica (curva inferior).



Doses excessivas podem saturar a capacidade de eliminação (enzimas do cit. P450). A taxa de eliminação do fármaco não aumenta com o aumento de sua concentração plasmática (eliminação obedece preferencialmente cinética de ordem zero). A administração contínua do fármaco resulta em seu acúmulo e a sua concentração plasmática pode atingir níveis tóxicos (curva superior).

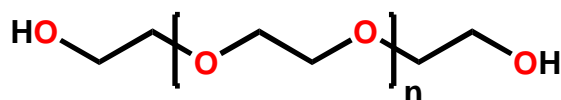
**Exercício:** um fármaco possui um tempo de meia vida de 4h. Qual a concentração do fármaco presente no corpo após 24h?

# CARREAMENTO DE FÁRMACOS

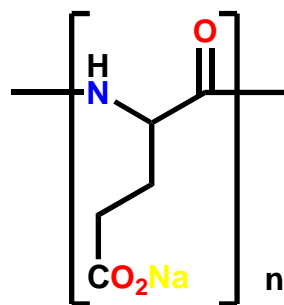
## Conjugação a polímeros

- Fármaco é ligado a um polímero sintético ou peptídico.
- Indicado para obter-se entrega lenta e constante do fármaco evitando picos de concentração sanguínea.

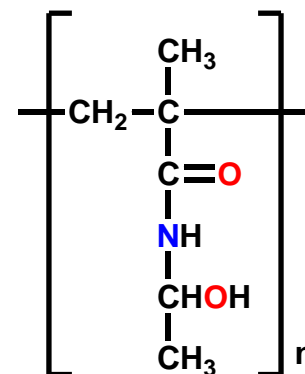
## Exemplos de polímeros



Polyethylene glycol (PEG)



Polyglutamate  
(PGA)

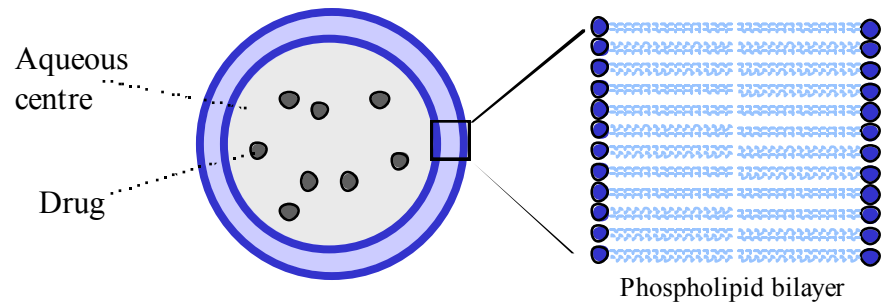


N-(2-Hydroxypropyl)methacrylamid  
e (HPMA)



# CARREAMENTO DE FÁRMACOS

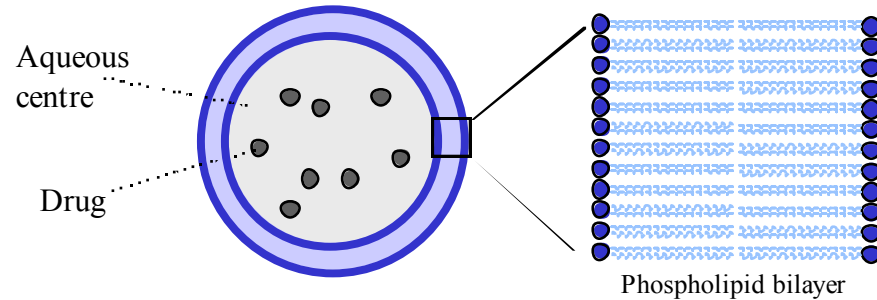
## Lipossomos



- Método físico para proteção de fármacos não sofrerem ação das enzimas metabólicas
- Encapsulamento em lipossomos por sonicação utilizando suspensão do fosfolípídeo em solução aquosa do fármaco
- Alta capacidade de carrear o fármaco
- Lipossomos são injetados
- Fármaco deixa o lipossomo lentamente
- Evita-se picos de dose e permite uma liberação sustentável
- Lipossomos são concentrados em tumores malignos – potencialmente interessante para liberar fármacos antineoplásicos
- Lipossomos podem unir-se à membrana plasmática de certas células – potencialmente interessante para terapia genética

# CARREAMENTO DE FÁRMACOS

## Lipossomos

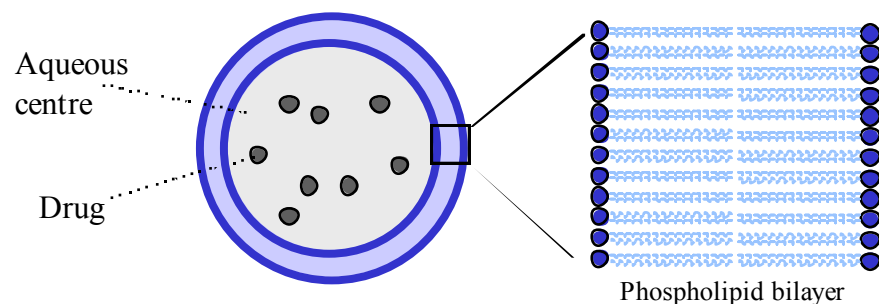


### Problemas:

- Dificuldade para controle da velocidade de liberação do fármaco
- Vazamento lento: perigoso principalmente para agentes antineoplásicos altamente tóxicos
- Lipossomos podem ser capturados pelo sistema endotelial (fagocitose – sistemas de defesas contra infecções)

# CARREAMENTO DE FÁRMACOS

## Lipossomos



## PEGuilação de lipossomos:

- Ligação do polímero de poli etileno glicol à superfície do lipossomo
- Polímero funciona como uma casca polar
- Protege e blinda os lipossomos das enzimas e do sistema retículoendotelial
- Tempo de meia vida aumenta e possibilidade de vazamento do fármaco diminui
- DOXIL = lipossomos PEGuilados contendo doxirubicina que é um medicamento antineoplásico utilizado por infusão/uma vez por mês

# CARREAMENTO DE FÁRMACOS

## Microesferas

- Microesferas construídas a partir de polímeros biologicamente degradáveis
- Fármaco é encapsulado dentro das microesferas
- Permite liberação lenta do fármaco durante vários dias ou semanas (ex. Liberação do hormônio de crescimento humano)
- Evita-se “picos de dose”
- Até o momento são administrados por injeção
- Pesquisas estão sendo desenvolvidas para preparação de microesferas capazes de serem administradas por via oral para carrear insulina, DNA plasmídico, fármacos peptídicos, etc.

**Exercício:** o antipsicótico flufenazina (antagonista dos receptores D2 de dopamina) possui período de ação prolongado quando injetado de modo intramuscular ou subcutâneo. Porém, quando este é injetado de modo intravenoso seu período de ação é drasticamente diminuído. Sugira uma explicação.

