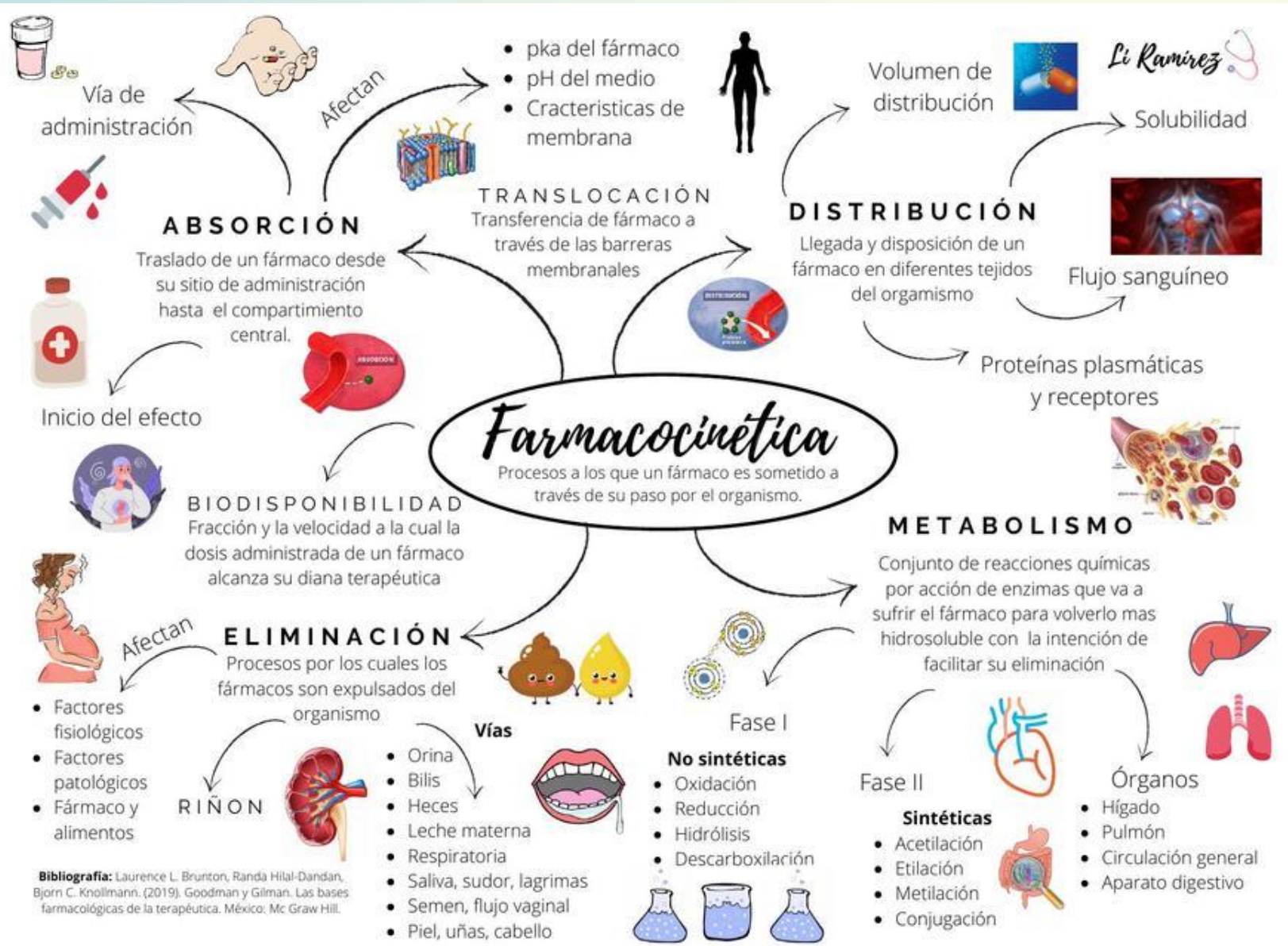


Farmacocinética



FARMACOCINÉTICA

1- DEFINIÇÃO E IMPORTÂNCIA

2- TRANSPORTE PELA MEMBRANA PLASMÁTICA

3- ABSORÇÃO

- definição
- fatores que influem na absorção
- vias de administração

4- BIOTRANSFORMAÇÃO

- definição e importância
- locais de ocorrência e tipos de reações
- fatores que influem nas biotransformações

5-DISTRIBUIÇÃO

- definição
- barreiras especiais
- reservatórios

6 - ELIMINAÇÃO

- definição
- principais vias de excreção

FARMACOCINÉTICA

1- DEFINIÇÃO

Estudo dos mecanismos implicados na evolução temporal das concentrações de um fármaco em diferentes compartimentos do organismo, durante e após a administração de uma dose do mesmo.

"O que o organismo faz com o fármaco"



Fármaco



SÍTIO DE AÇÃO

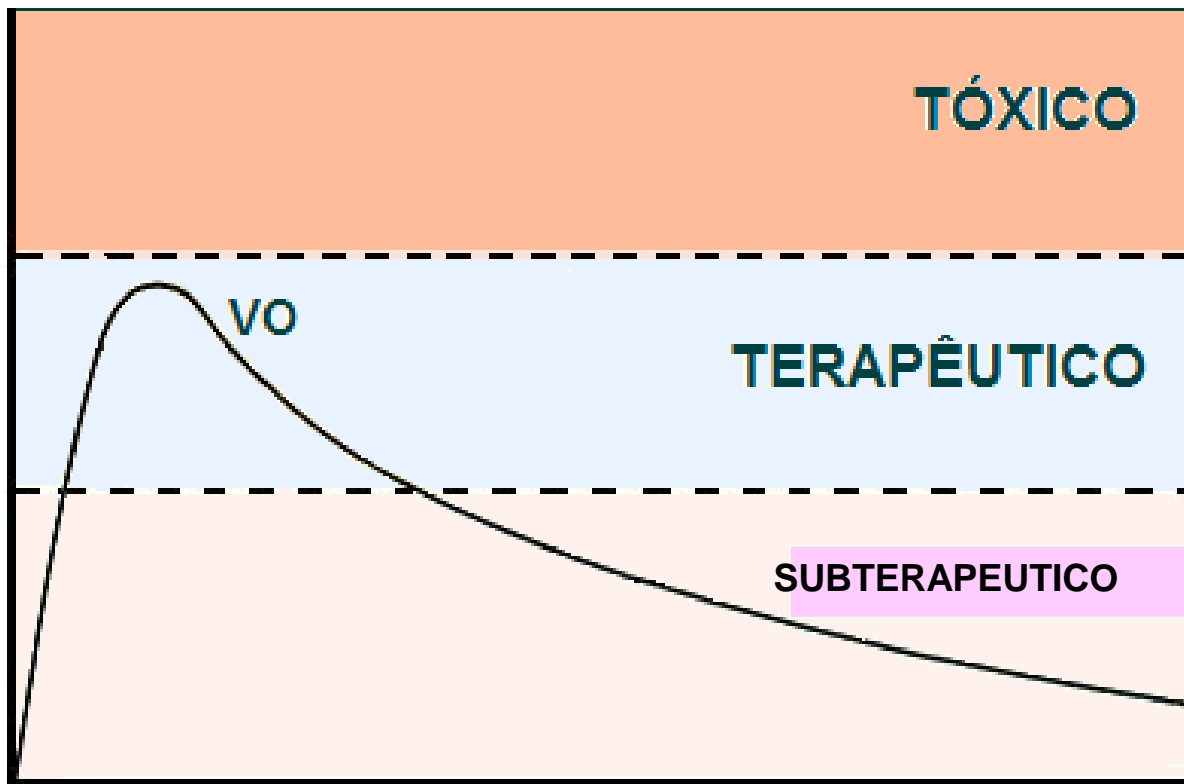


EFEITO

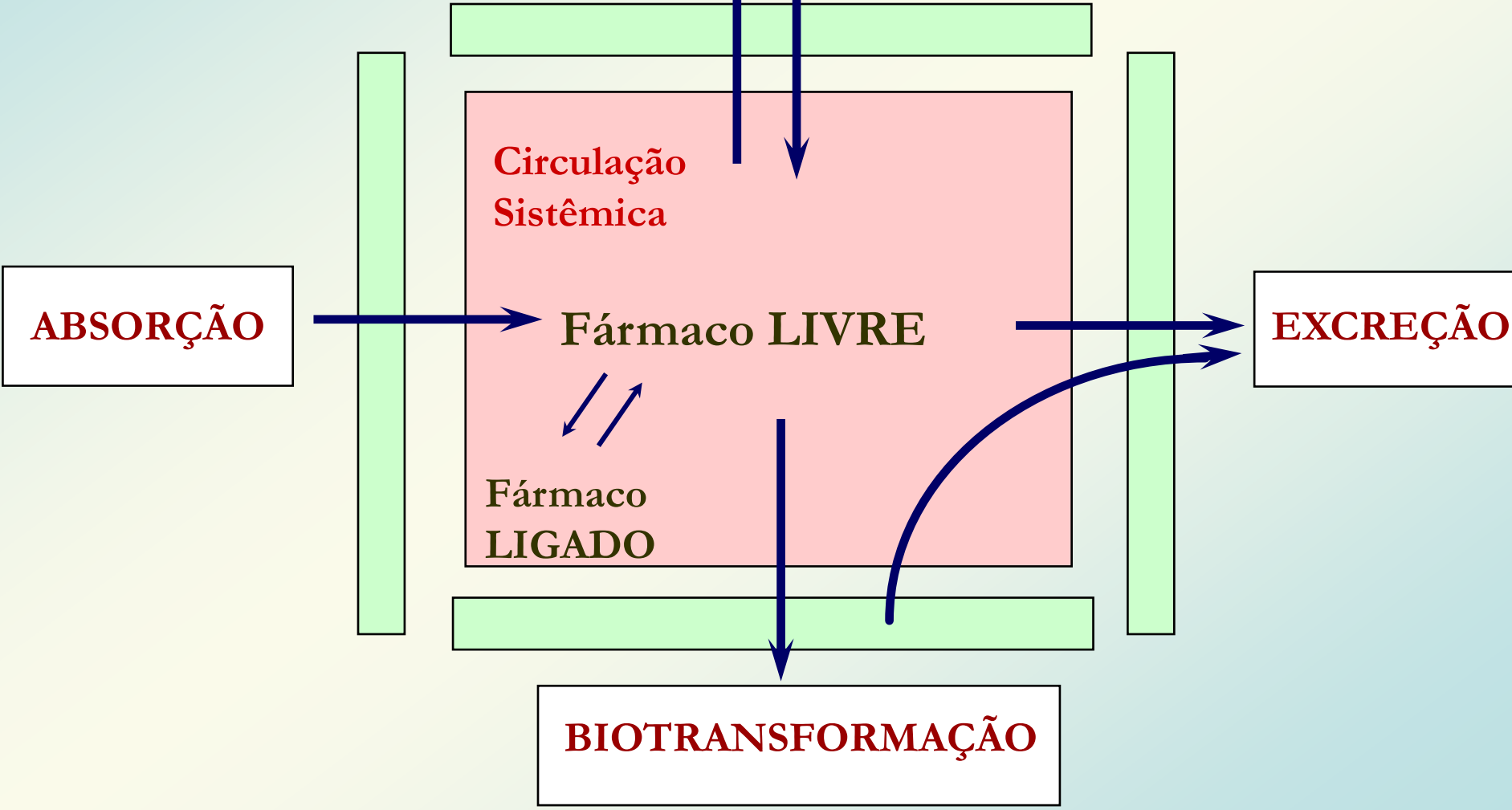


**CONCENTRAÇÃO E TEMPO
ADEQUADOS**

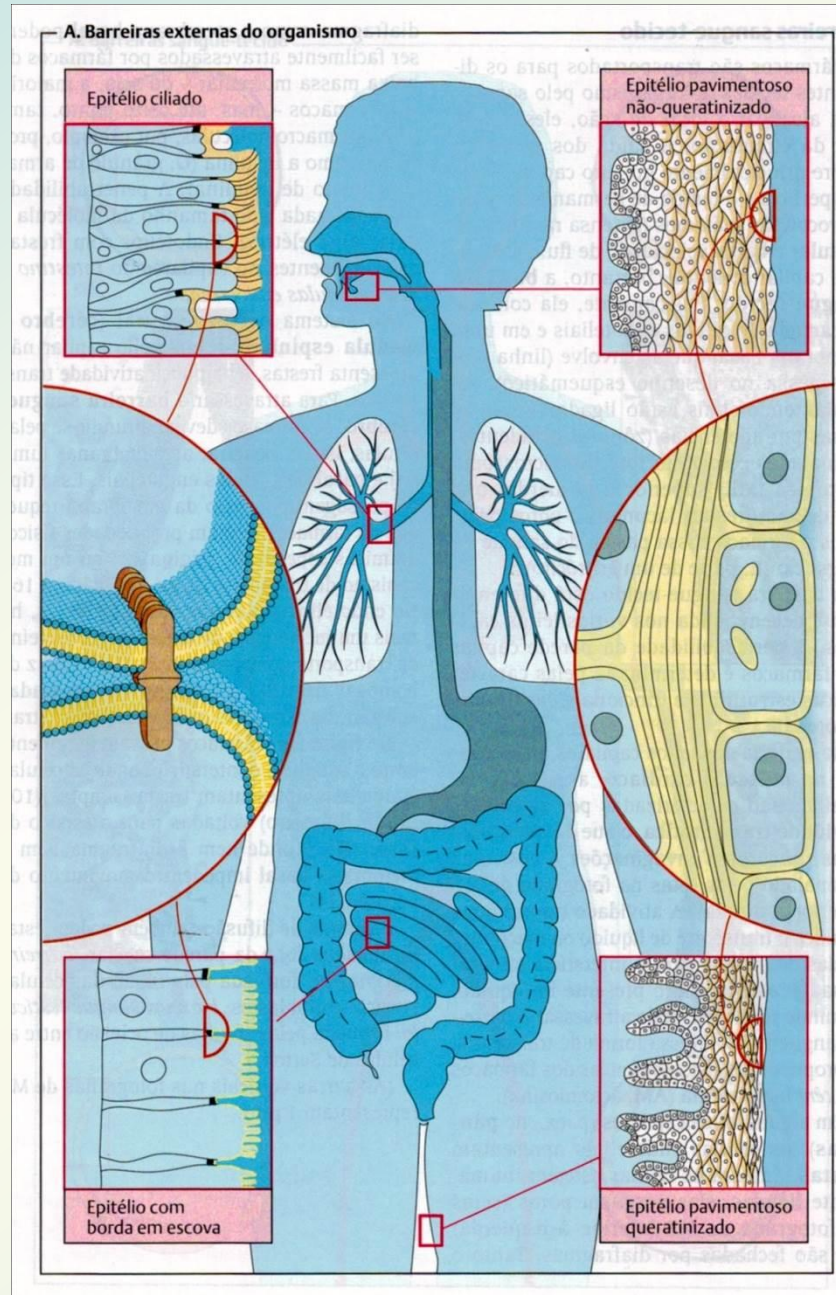
Concentração Plasmática



Tempo



BARREIRAS CELULARES



Epitélio do trato respiratório
Celulas epiteliais ciliadas

Epitélio intestinal –
Única camada: enterócitos
e células caliciforme

Zônula de oclusão

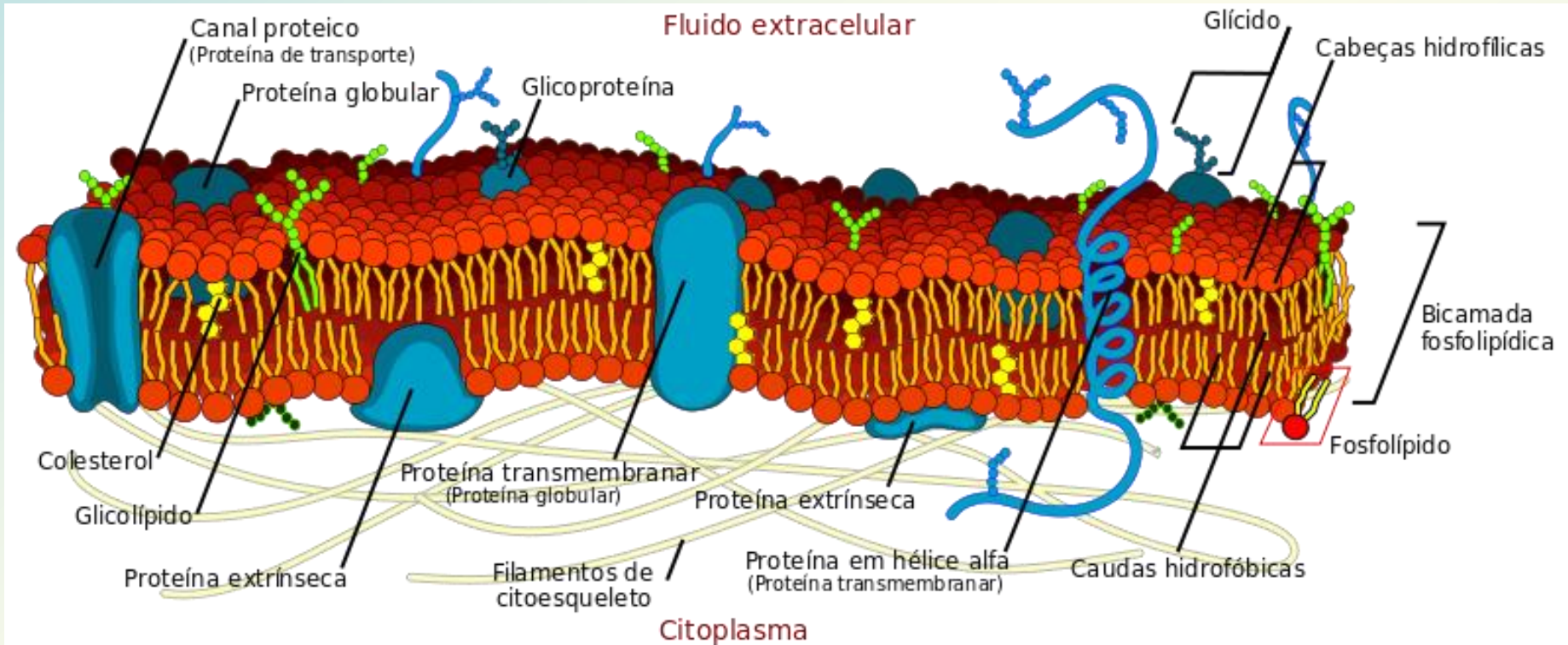
Mucosa Oral
Epitélio escamoso
múltiplas camadas
não-queratinizados

Camadas
Extracelulares

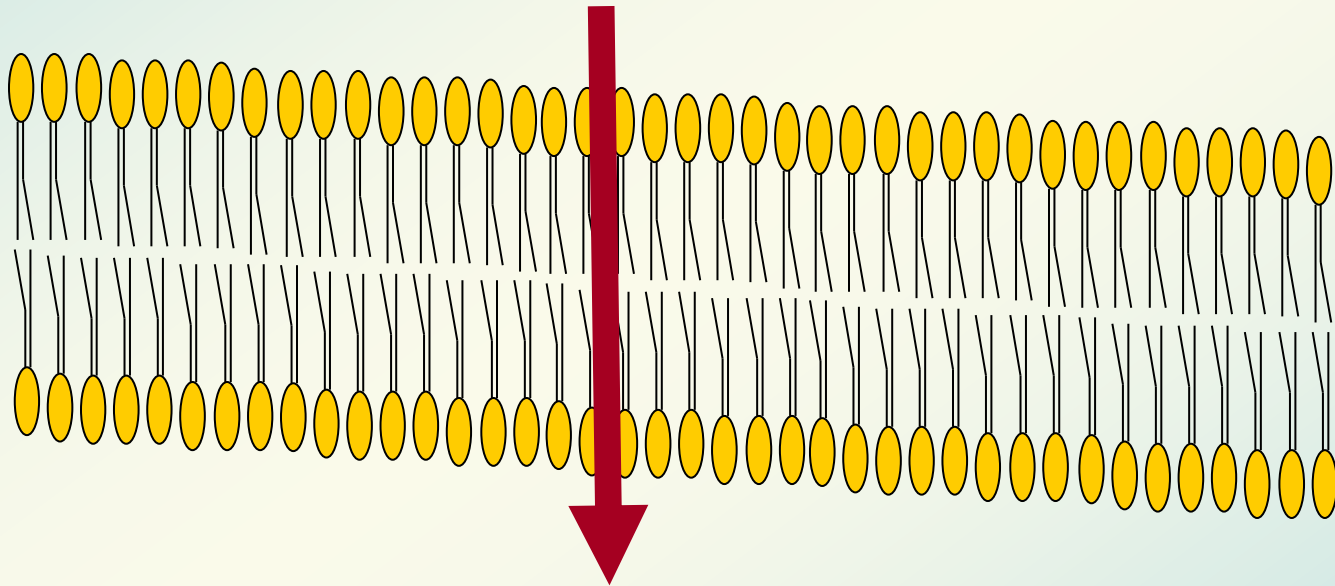
Epitélio escamoso
Estratificado
e queratinizado
da pele

BARREIRAS CELULARES

Membrana celular



ABSORÇÃO



Como atravessá-las?

PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

1. LIPOSSOLUBILIDADE

2. HIDROSSOLUBILIDADE

PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

3. ESTABILIDADE QUÍMICA

4. PESO MOLECULAR

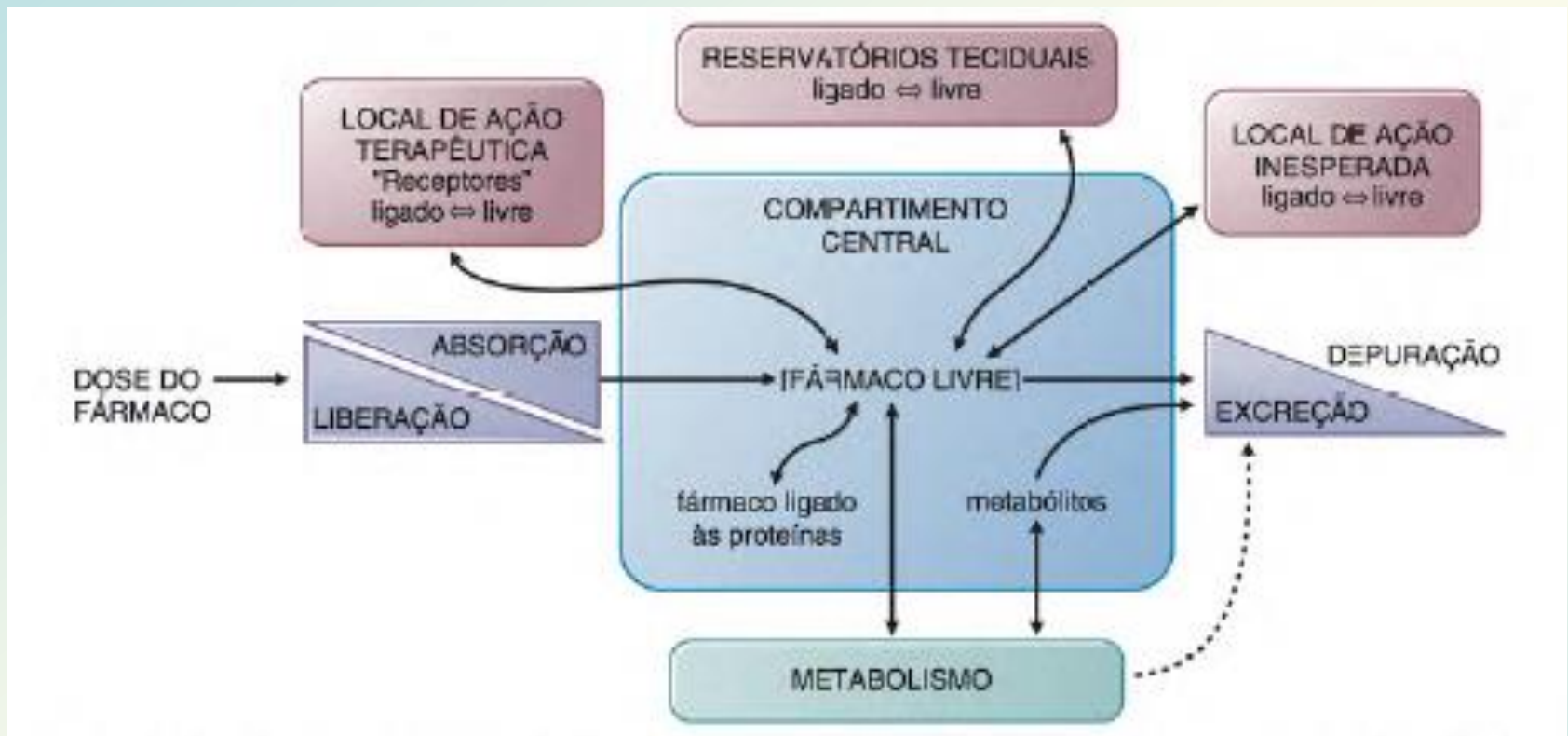
5. CARGA ELÉTRICA

PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

6. FORMA FARMACÊUTICA

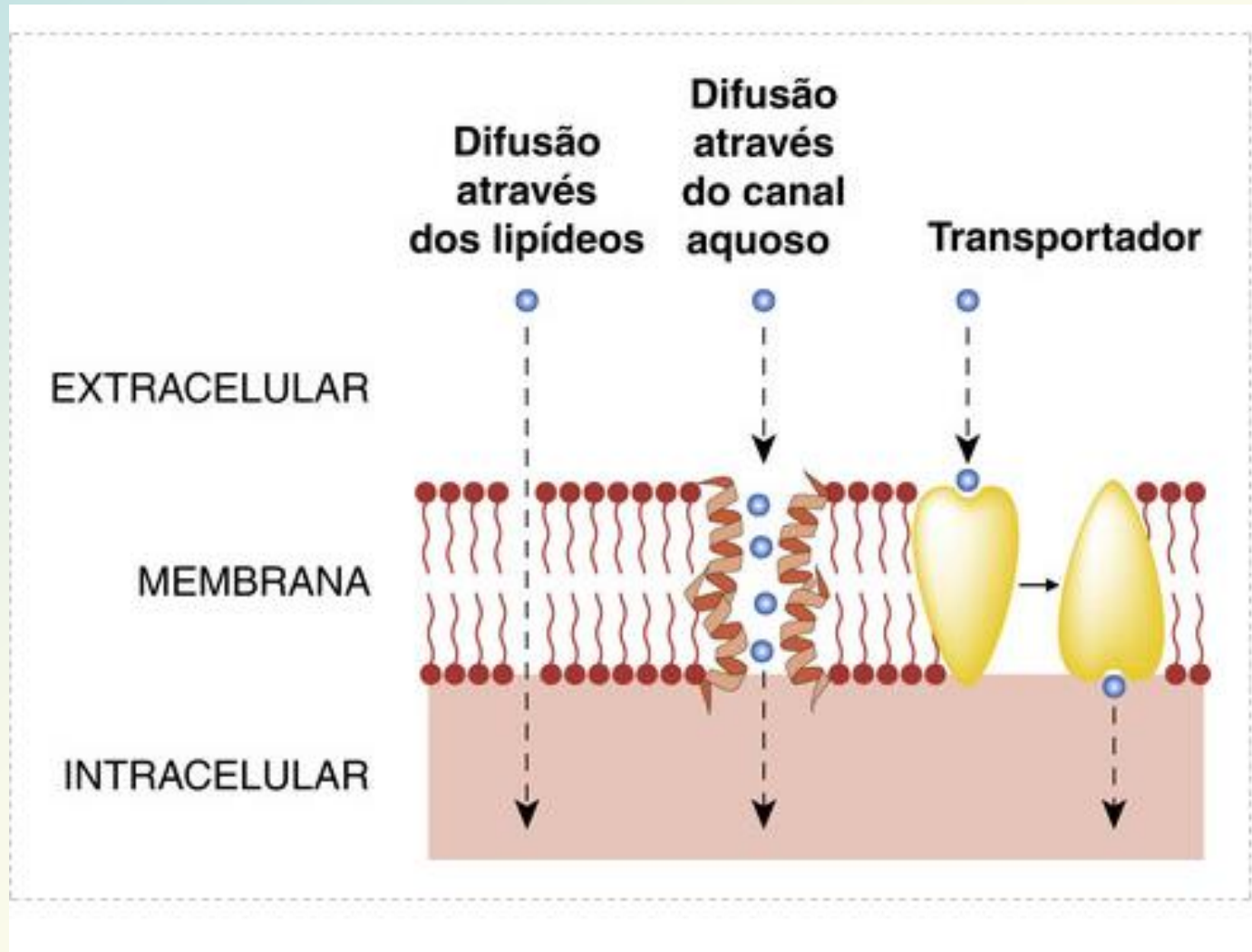
7. VELOCIDADE DE DISSOLUÇÃO

8. CONCENTRAÇÃO NO LOCAL DE ABSORÇÃO



Correlações entre absorção, distribuição, ligação, metabolismo e excreção de um fármaco e sua concentração nos locais de ação

Passagem de Fármacos através de membranas

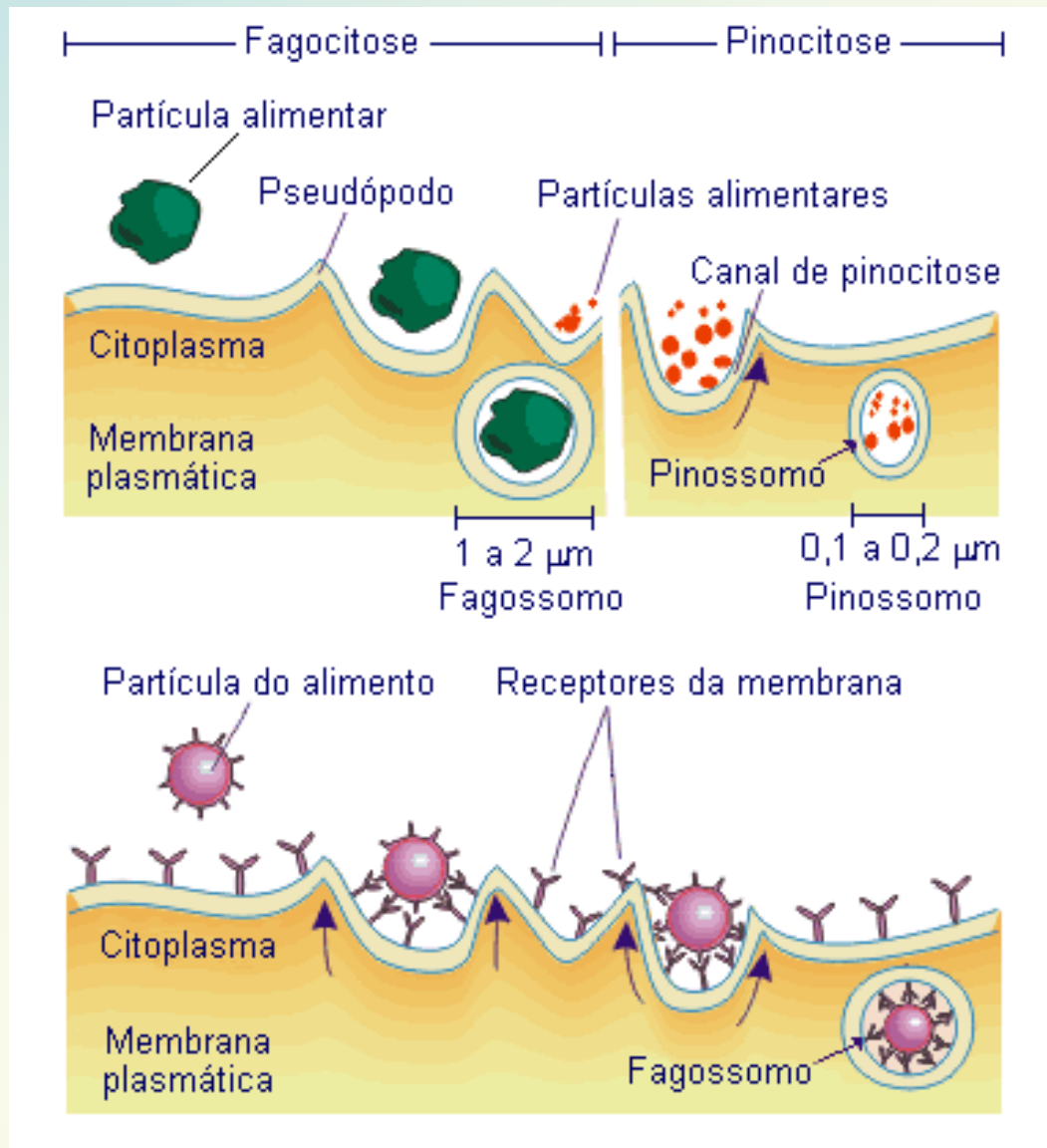


- DIFUSÃO PASSIVA
- FILTRAÇÃO

- DIFUSÃO FACILITADA
- TRANSPORTE ATIVO

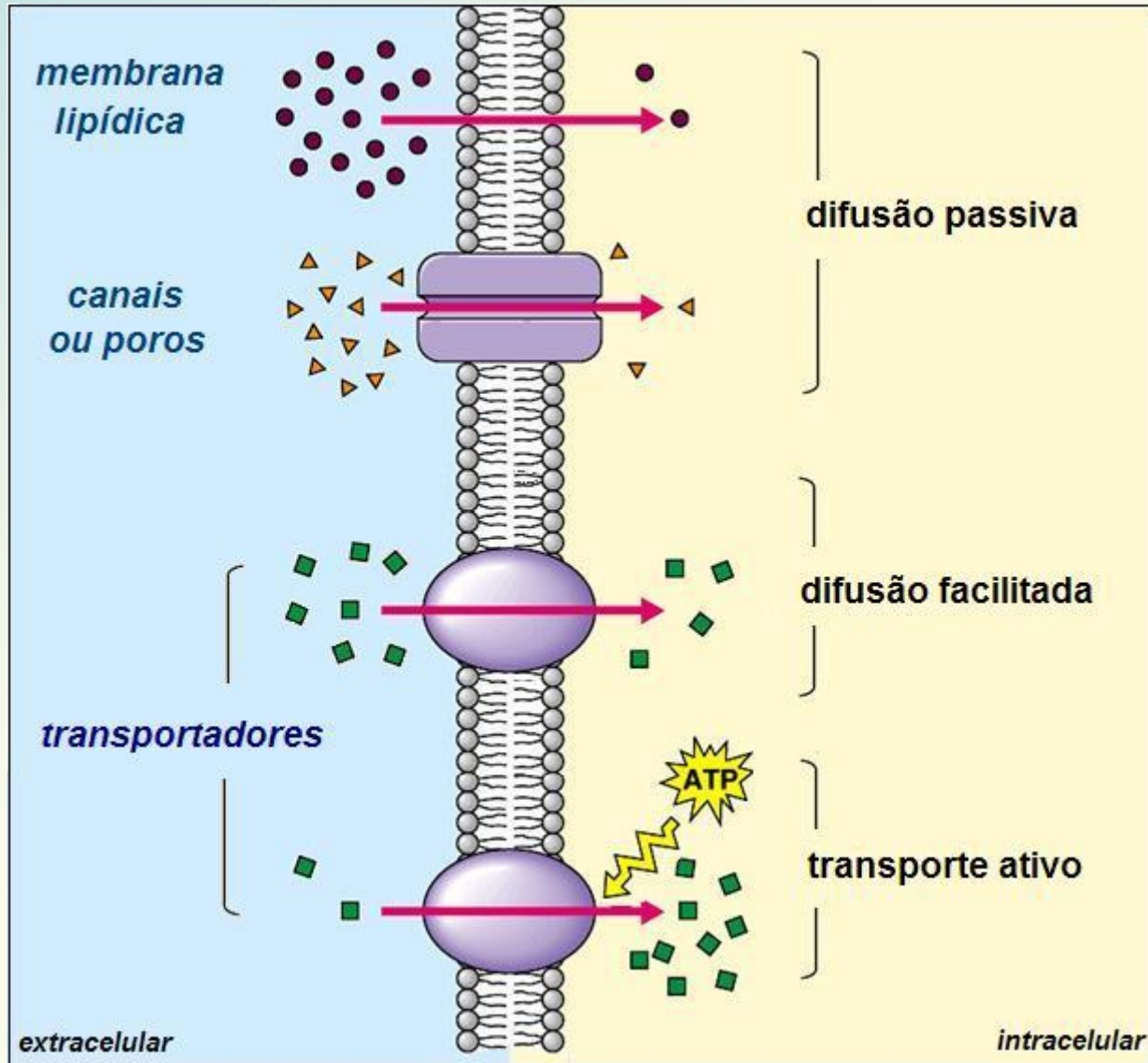
- PINOCITOSE
- FAGOCITOSE

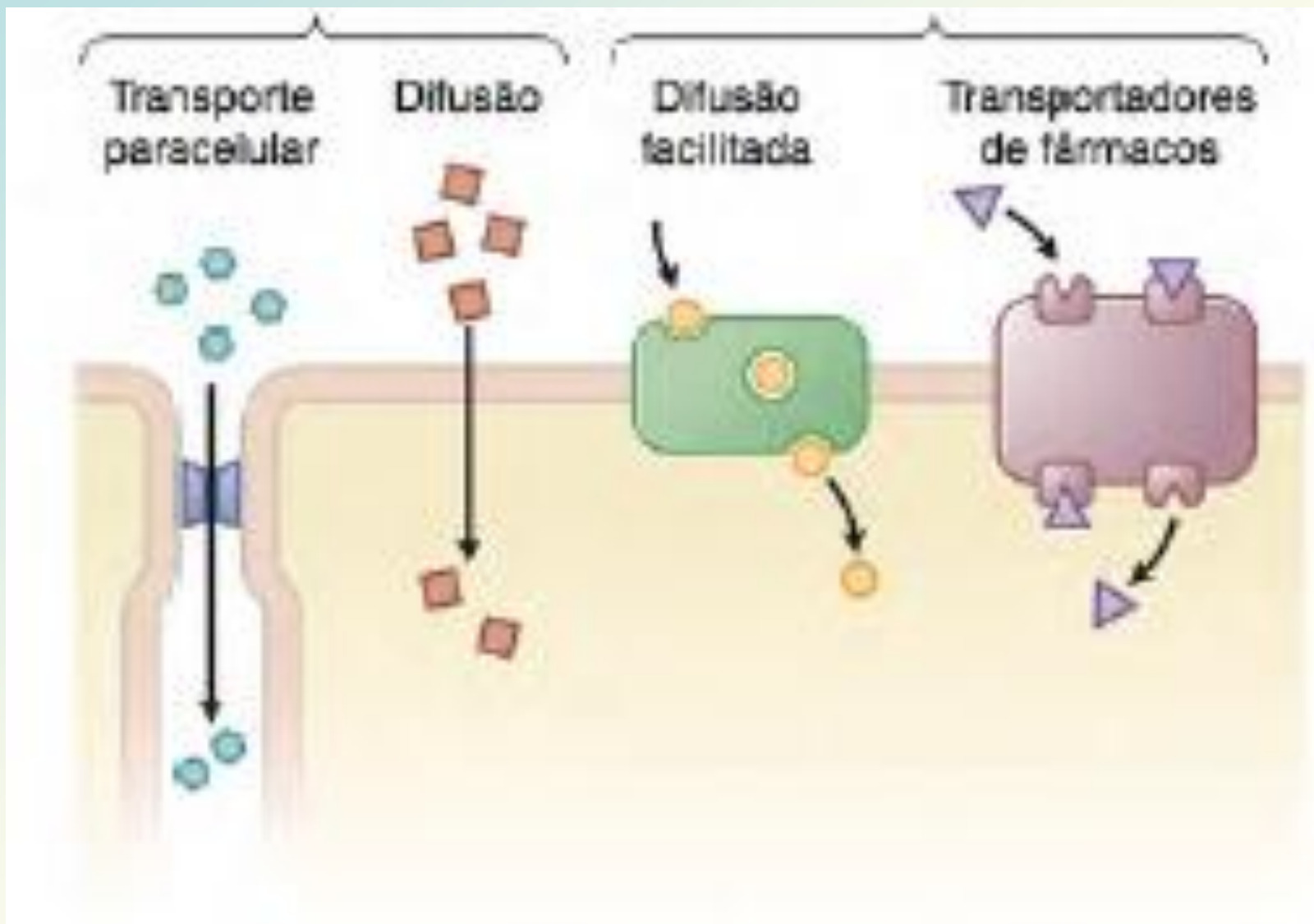
Passagem de Fármacos através de membranas



- PINOCITOSE
- FAGOCITOSE

TRANSPORTE PELA MEMBRANA PLASMÁTICA



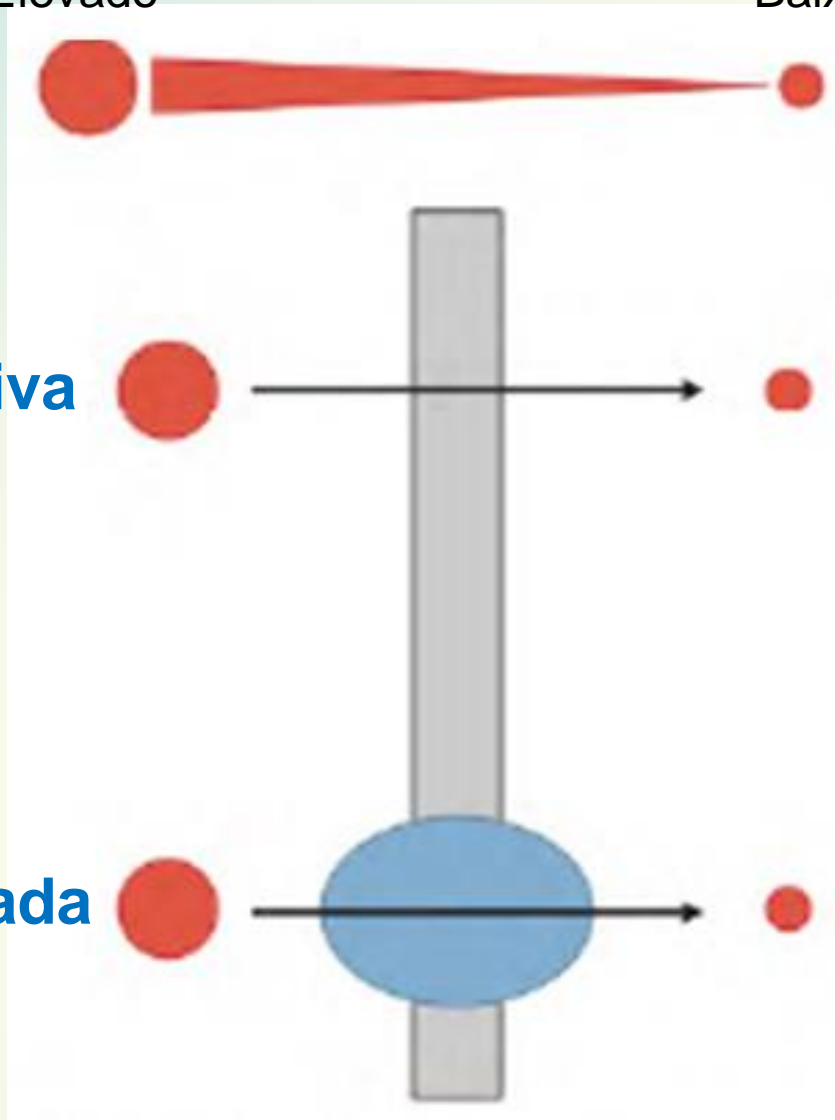


Diversos mecanismos usados pelos fármacos para atravessar as barreiras celulares durante sua distribuição por todo o corpo

Transporte passivo (transporte descendente)

Gradiente do potencial
Eletroquímico do substrato

Elevado Baixo



Difusão passiva



Substrato

Difusão facilitada

Transporte ativo (transporte ascendente)

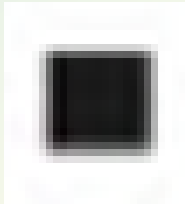
Gradiente do potencial
Eletroquímico do substrato

Elevado

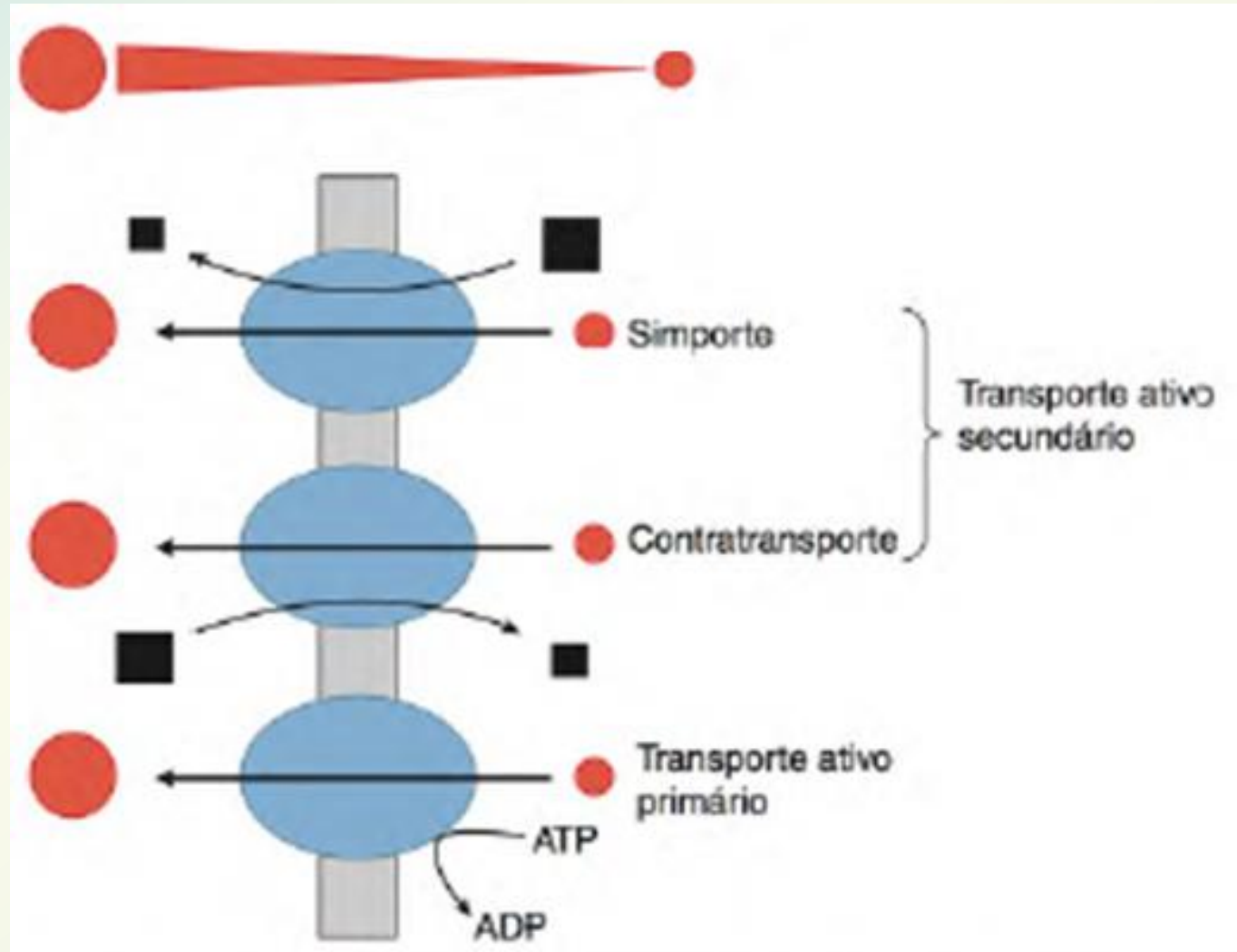
Baixo



Substrato

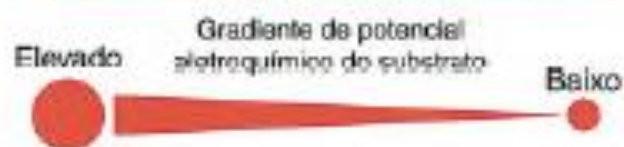
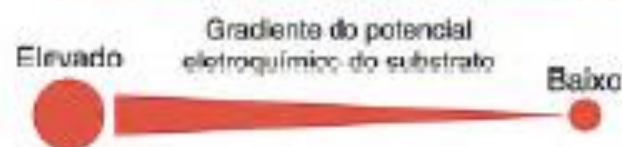


Íons



Transporte passivo (transporte descendente)

Transporte ativo (transporte ascendente)



Difusão passiva

Difusão facilitada

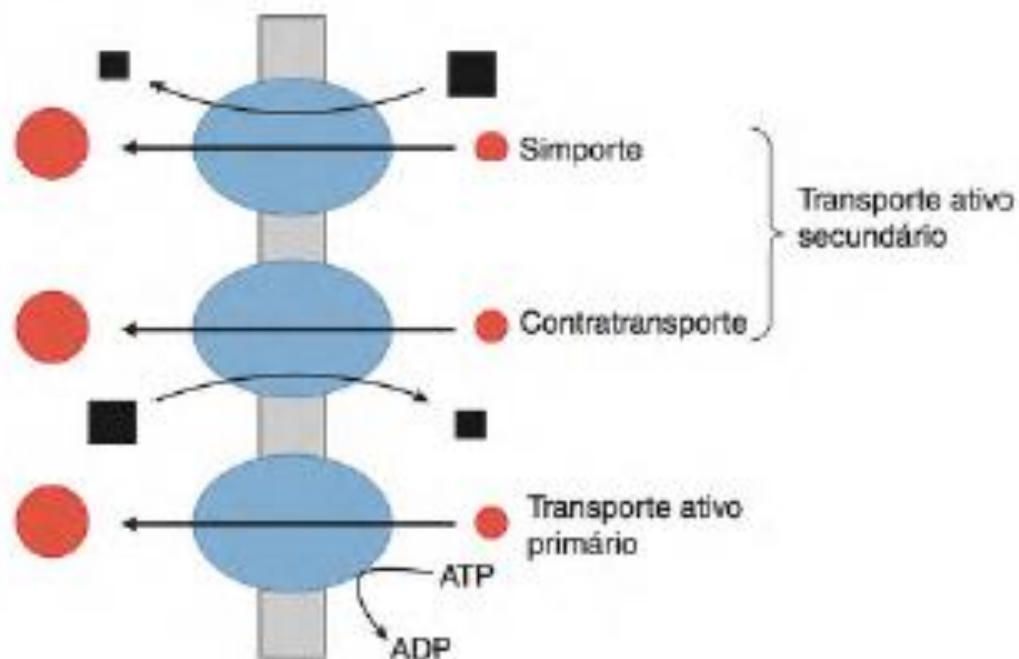
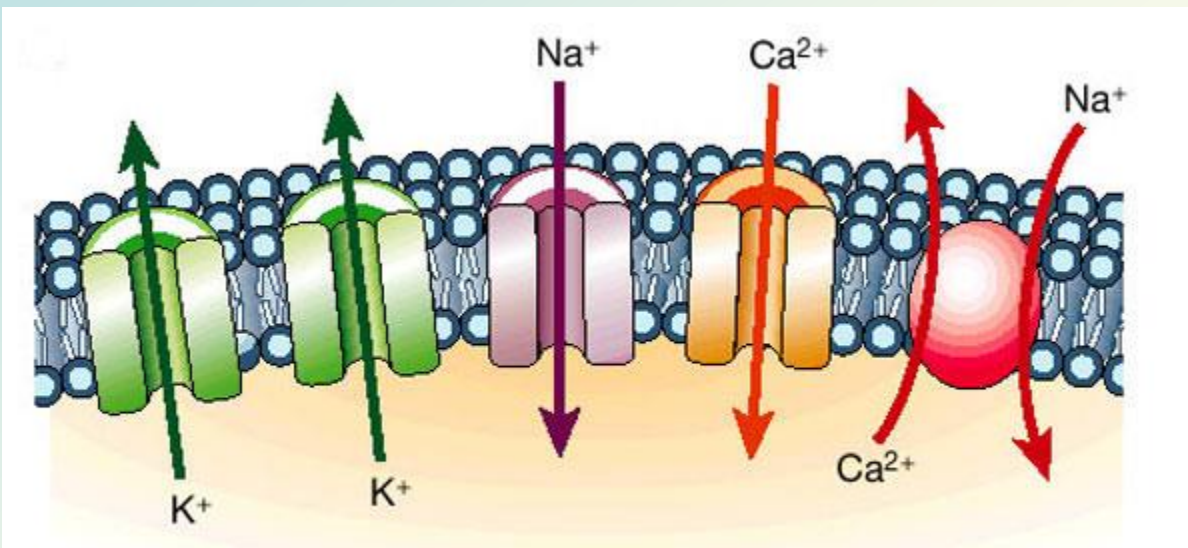
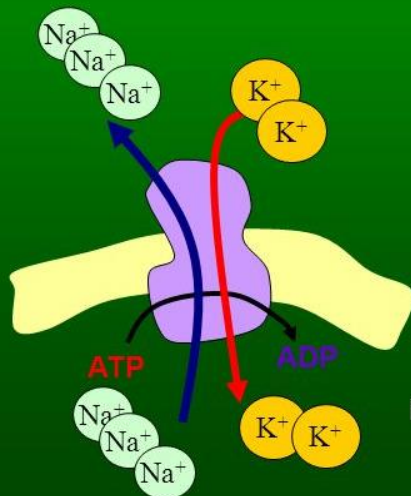
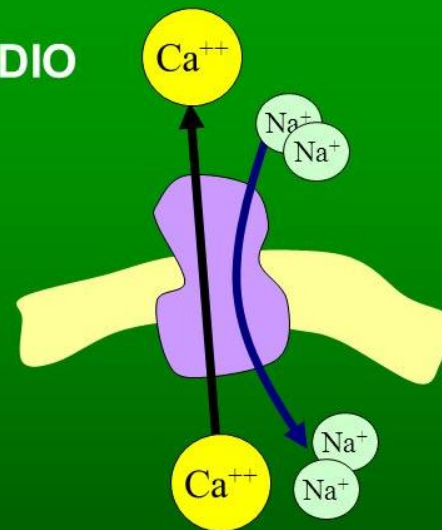


Figura 5-4 *Classificação dos mecanismos de transporte da membrana.* Os círculos em vermelho indicam o substrato. O diâmetro dos círculos é proporcional à concentração do substrato. As setas mostram a direção do fluxo. Os quadrados pretos representam os íons que fornecem a força propulsora para o transporte (o tamanho é proporcional à concentração do íon). Os círculos azuis representam as proteínas transportadoras.

Transporte ativo secundário. No transporte ativo secundário, o transporte de um soluto S_1 através de uma membrana biológica contra o seu gradiente de concentração é energeticamente impulsionado pelo transporte de outro soluto S_2 , de acordo com seu gradiente de concentração. Por conseguinte, a força propulsora para esse tipo de transporte está armazenada no potencial eletroquímico criado pela diferença de concentração de S_2 através da membrana plasmática. Por exemplo, a Na^+ , K^+ -ATPase cria um gradiente de concentração de Na^+ dirigido para dentro através da membrana plasmática. Nessas condições, o movimento de Na^+ para dentro produz a energia para impulsionar o movimento de um substrato S_1 contra o seu gradiente de concentração por um transportador ativo secundário, como na troca de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.

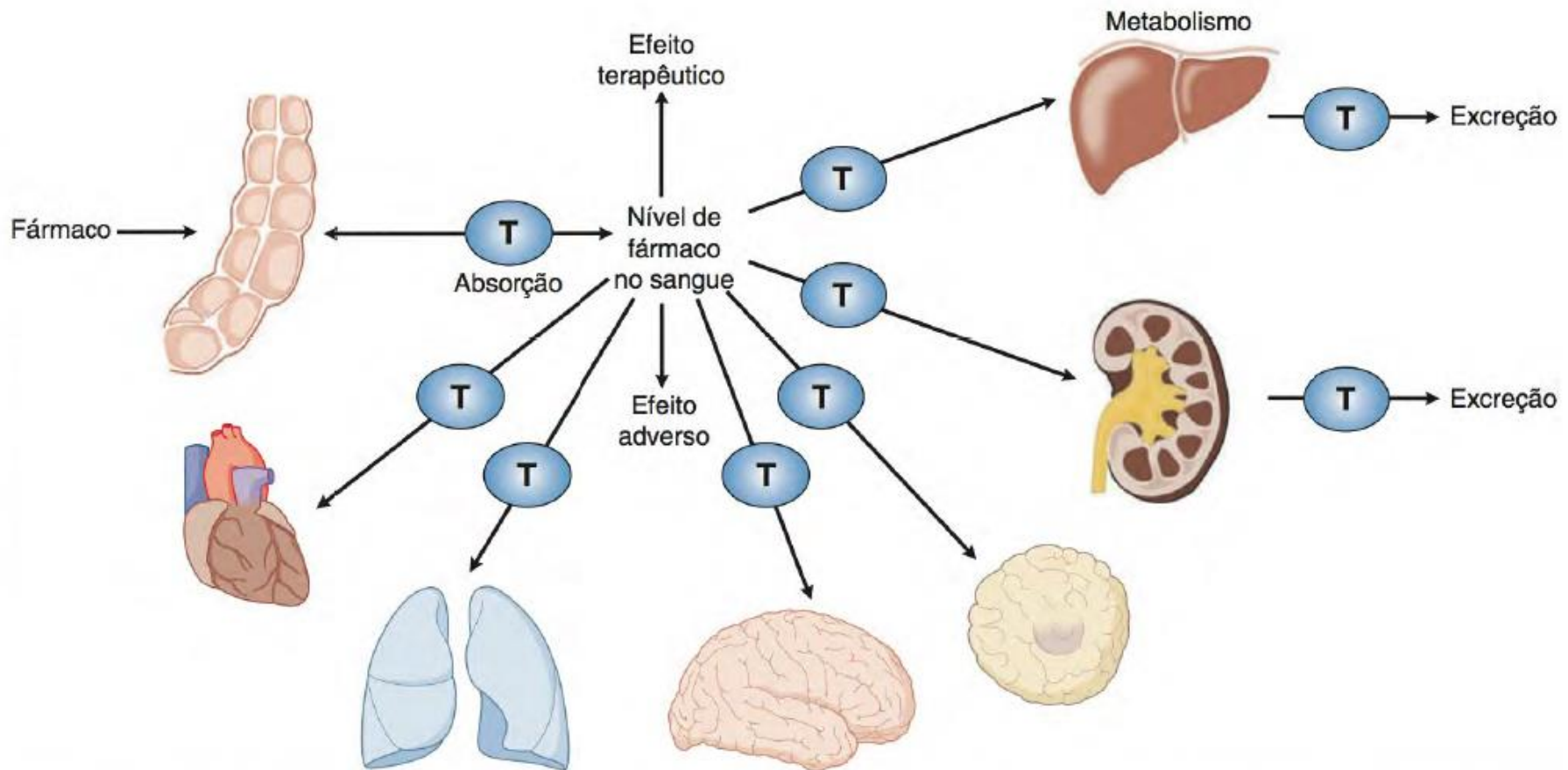


TROCADOR DE CÁLCIO/SÓDIO

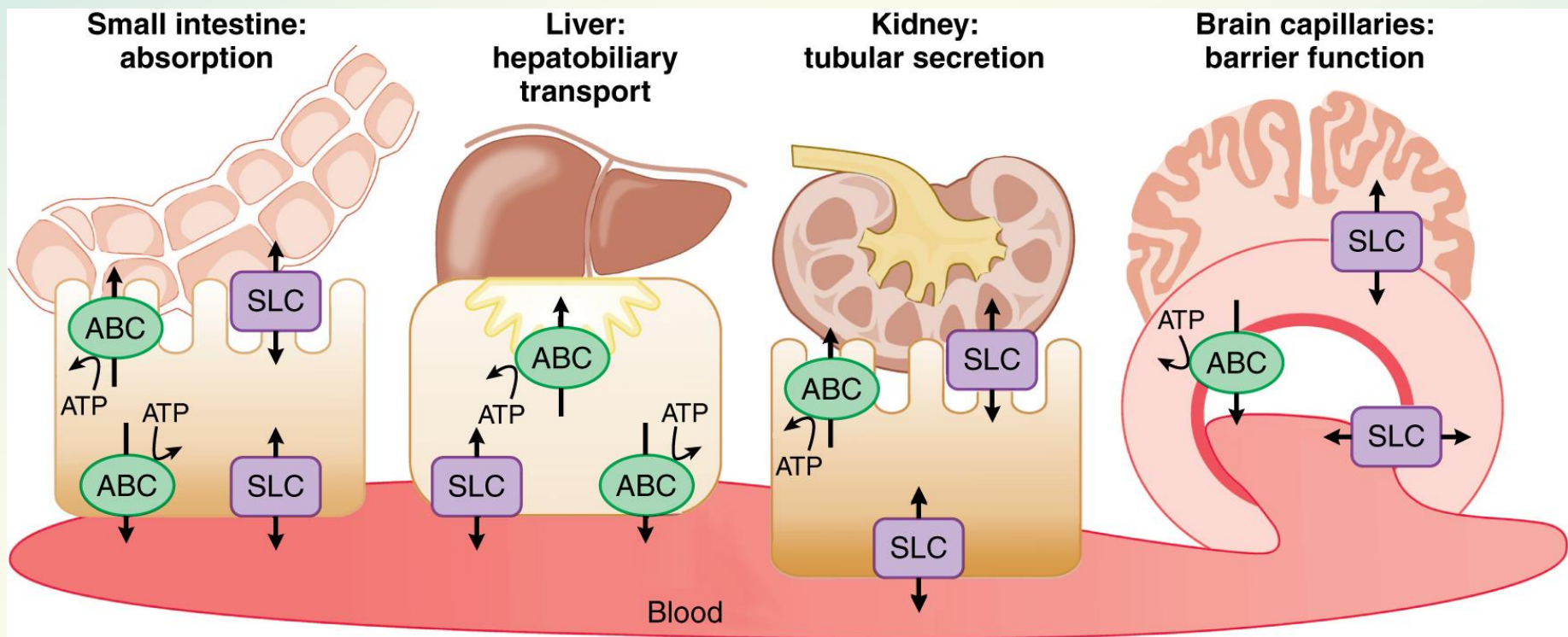


BOMBA DE SÓDIO/POTÁSSIO

Importância das funções dos transportadores de membrana nas vias farmacocinéticas. Os transportadores de membrana (T) desempenham várias funções nas vias farmacocinéticas (absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos), estabelecendo, assim, os seus níveis sistêmicos. Os níveis dos fármacos frequentemente determinam os efeitos, terapêuticos e adversos.



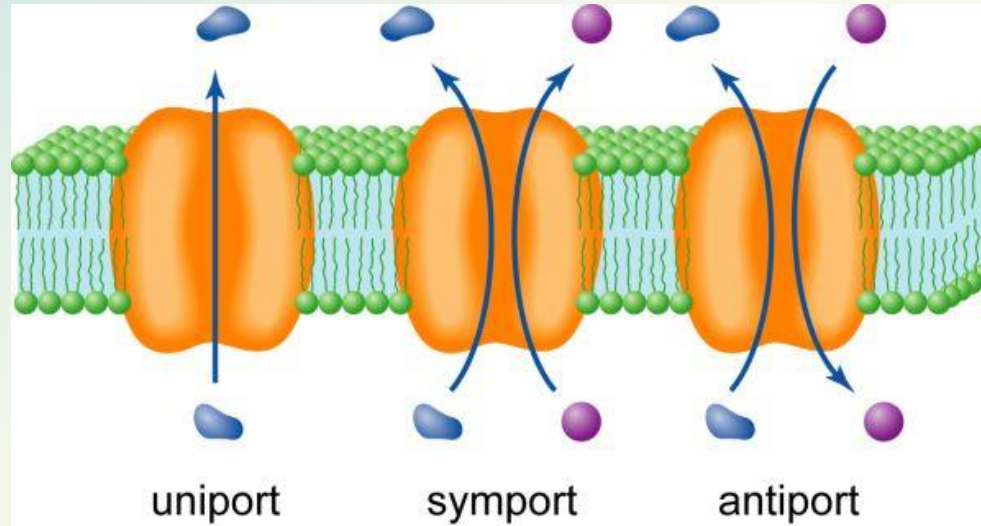
Fluxo transeptelial ou transendotelial. O fluxo transendotelial dos fármacos depende da existência de transportadores ativos nas duas superfícies das barreiras epiteliais ou endoteliais. Esses transportadores estão representados esquematicamente com relação ao transporte no intestino delgado (absorção), nos rins e no fígado (eliminação) e nos capilares cerebrais que compõem a **barreira hematencefálica**



ABC = conjunto ligado ao ATP

SLC = transportadores de solutos

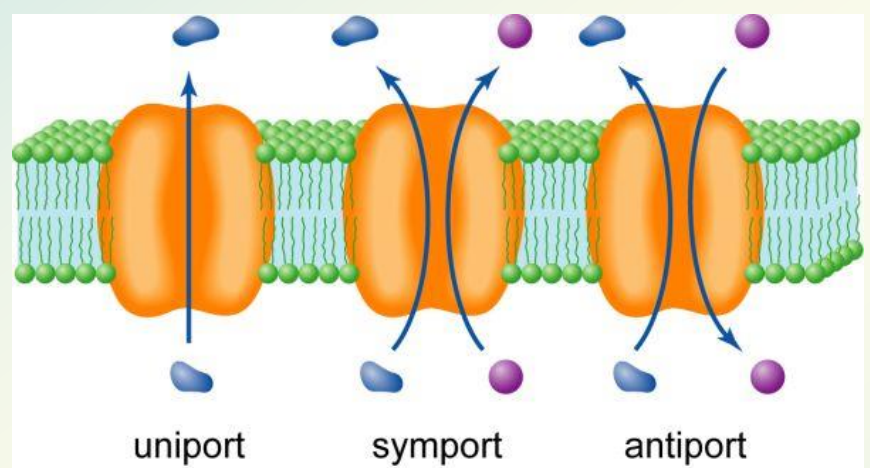
The **solute carrier (SLC)**
group of membrane transport proteins



Dois SLC estruturalmente relacionados que são importantes na distribuição de fármacos são os transportadores de cátions orgânicos (OCTs), e de ânions orgânicos (OATs).

A molécula transportadora consiste em uma proteína transmembrana que liga uma ou mais moléculas ou íons, muda de conformação e os libera do outro lado da membrana.

The **solute carrier** (SLC) group of membrane transport proteins

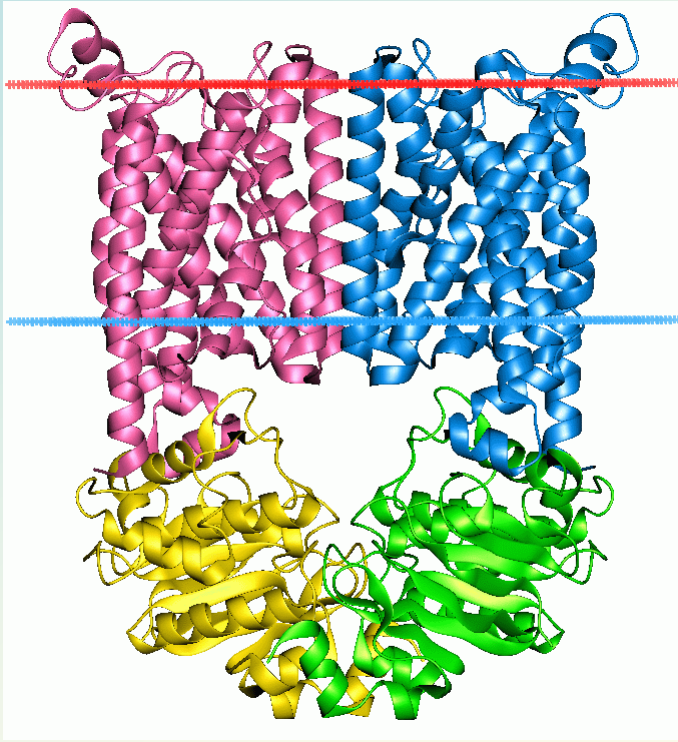


Esses sistemas podem operar de maneira puramente passiva, sem qualquer fonte de energia; nesse caso, eles apenas facilitam os processos de equilíbrio transmembranar das espécies transportadas, na direção do seu gradiente eletroquímico.

Os OCTs translocam dopamina, colina e diferentes fármacos, incluindo vecurônio, quinina e procainamida. São “uniportadores” (i. e., cada molécula transportadora se liga a uma molécula de soluto de cada vez e a transporta a favor do seu gradiente)

Outros SLCs estão acoplados ao gradiente eletroquímico de Na^+ ou de outros íons através da membrana, gerado pelas bombas de íons dependentes de ATP

ABC Transporter



ATP binding cassette

As P-glicoproteínas (P-gp; P significando “permeabilidade”), que pertencem à superfamília de transportadores ABC, são a segunda classe importante de transportadores e responsáveis pela resistência a múltiplos fármacos em células cancerosas.

Membranas ciliadas dos túbulos renais,
Canalículo biliar,
Nos processos basais de astrócitos
Nos microvasos cerebrais
No trato gastrointestinal.

Desempenham papel importante na absorção, distribuição e eliminação de muitos fármacos, e frequentemente colocalizam-se junto com os transportadores SLC

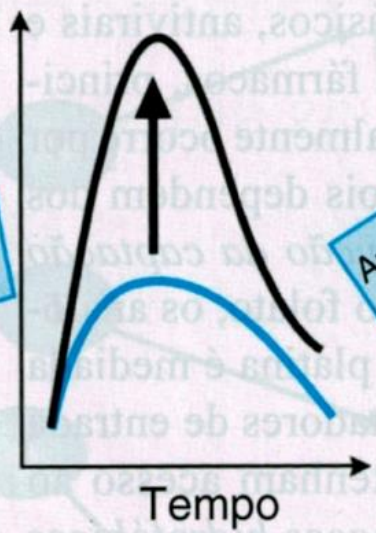
Órgãos de depuração
(fígado, rim)



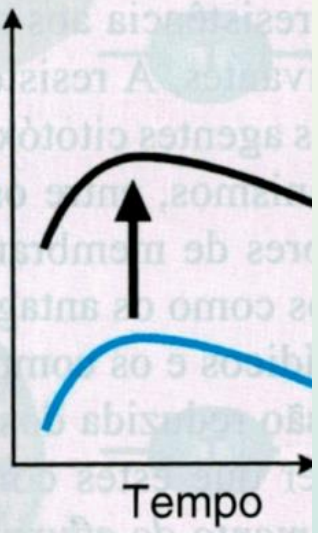
Diminuição na captação ou excreção

Diminuição da depuração total

Concentração plasmática no órgão-alvo



Concentração no órgão-alvo

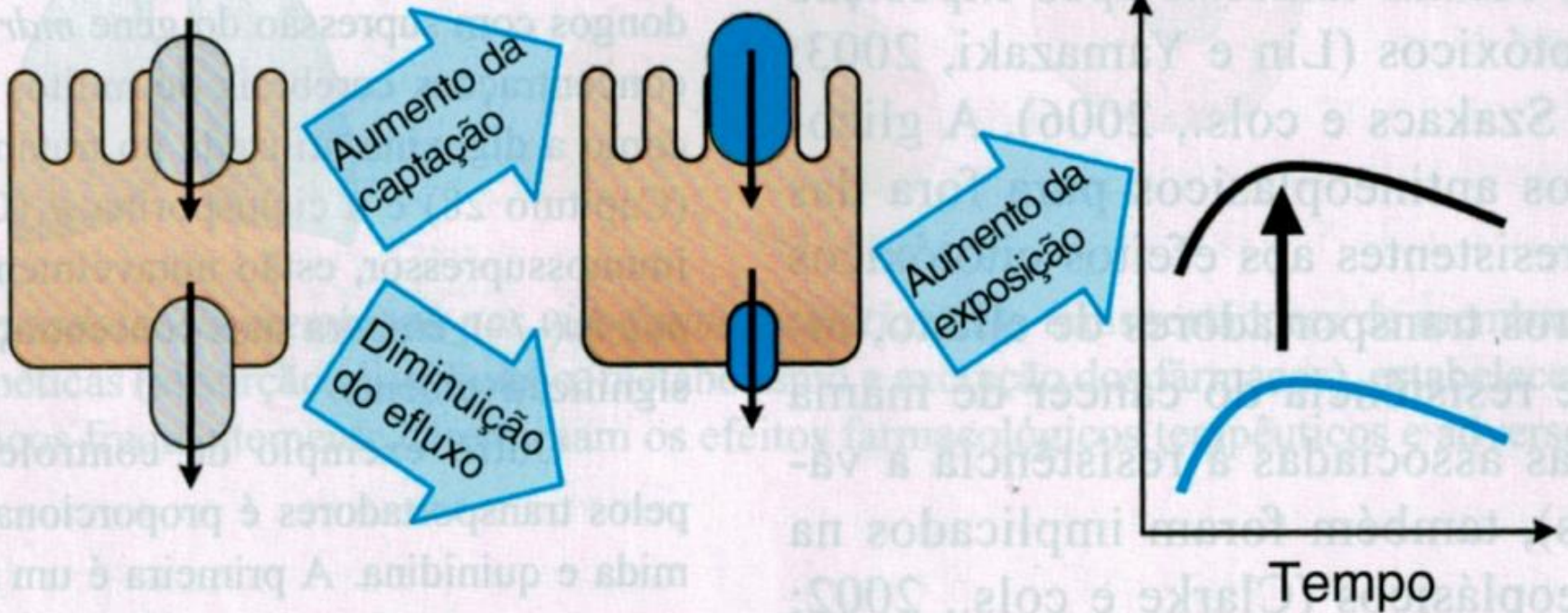


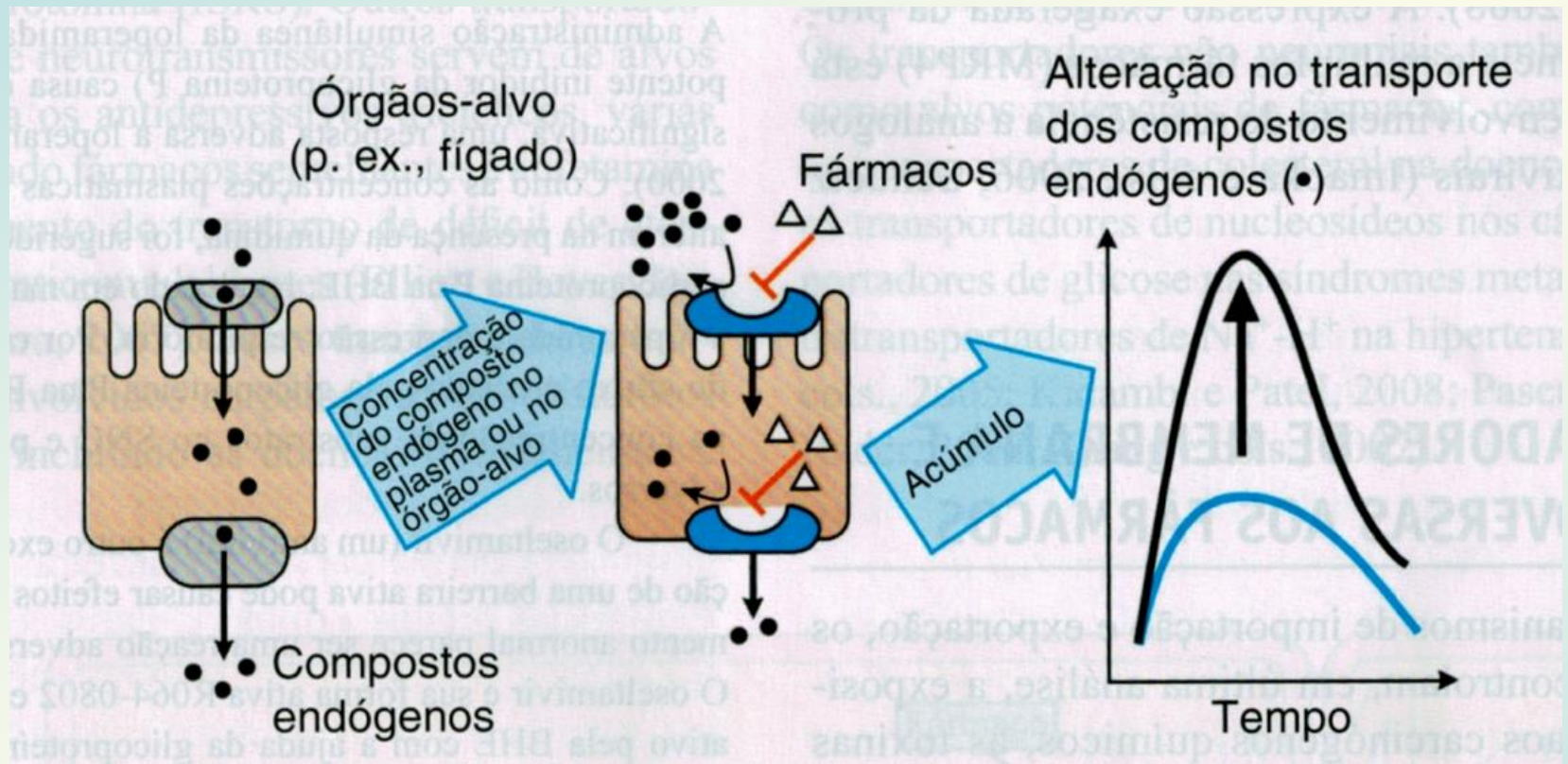
Aumento da exposição

Aumento da exposição

Órgãos-alvo toxicológicos
(fígado, rim, cérebro etc.)

Concentração
no órgão-alvo





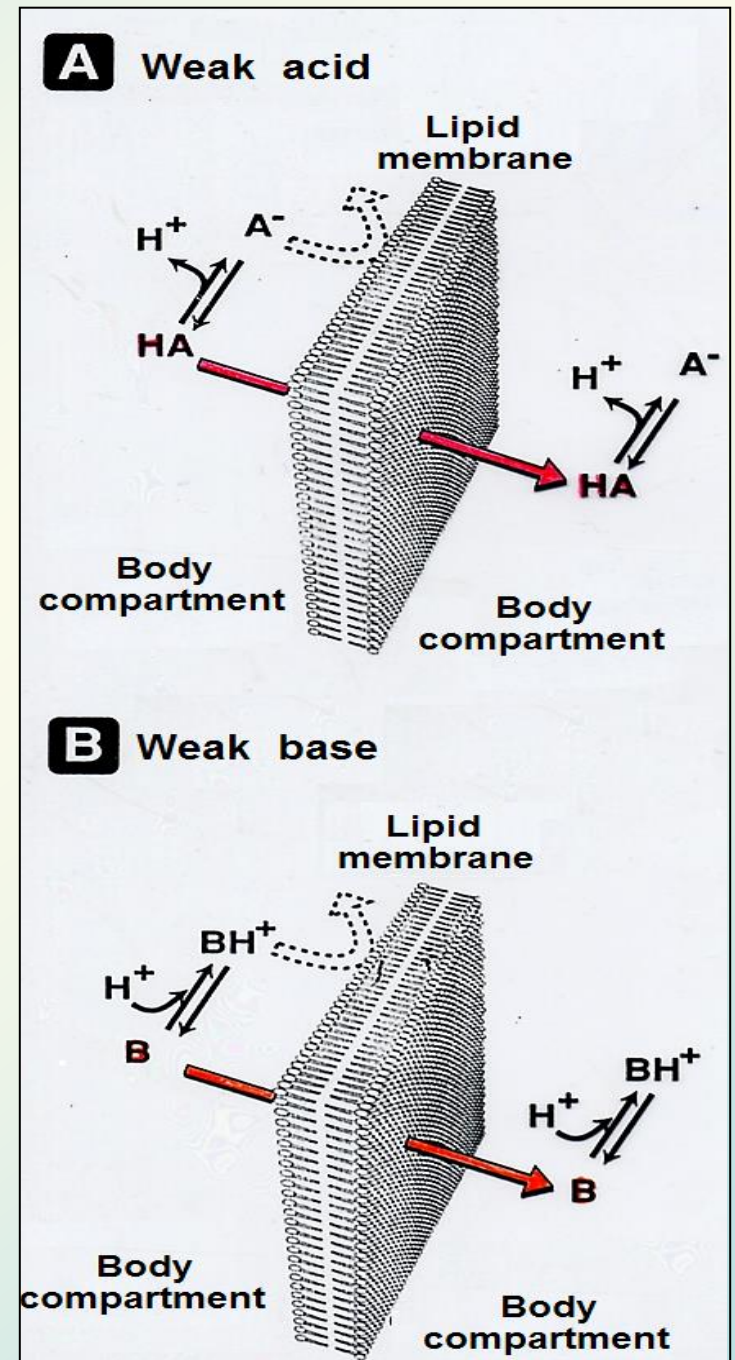
DIFUSÃO ATRAVÉS DOS LIPÍDEOS

pH e grau de ionização (ou dissociação)

- Muitos fármacos são ácidos ou bases fracas: forma ionizada ou não ionizada.

- Na difusão simples, as moléculas atravessam as membranas lipídicas na forma não-ionizada (NI).

- A razão entre as duas formas varia conforme o pH e a constante de dissociação é determinada pela **equação de Henderson-Hasselbalch**.



DIFUSÃO ATRAVÉS DOS LIPÍDEOS

pH e grau de ionização (dissociação)

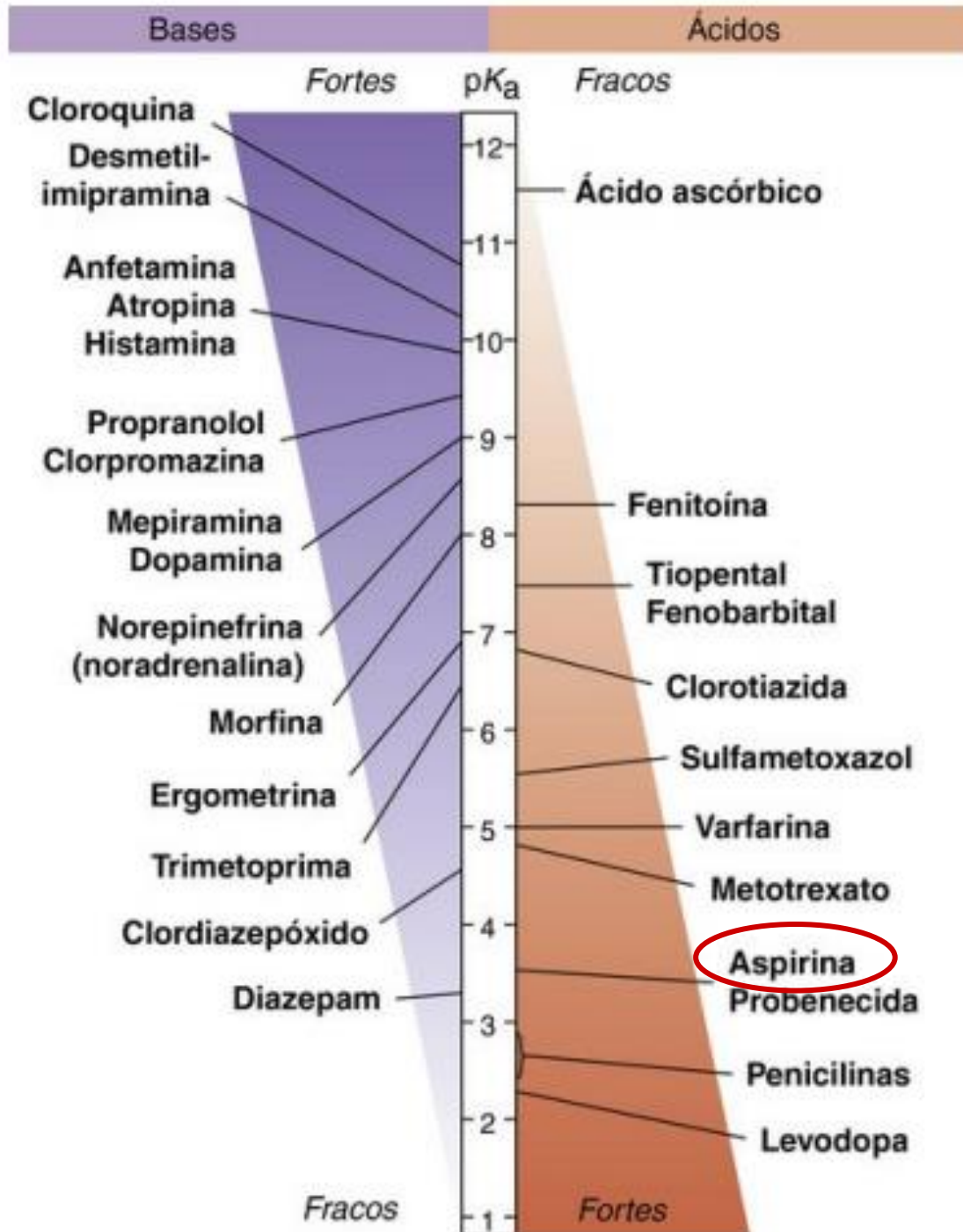
Equação de Henderson-Hasselbalch

- Ácidos fracos [AH dissocia-se em A⁻ + H⁺]

$$pK_a = pH + \log_{10} [NI] / [I]$$

- Bases fracas [BH⁺ dissocia-se em B + H⁺]

$$pK_a = pH + \log_{10} [I] / [NI]$$



EXEMPLO: ASPIRINA (ácido fraco)

- Ácidos fracos:

$$pK_a = pH + \log_{10} [NI] / [I]$$

pKa da Aspirina = 3,5
pH do Estômago = 1,5
pH do Intestino = 6,5

ESTÔMAGO

INTESTINO

$$pK_a = pH + \log_{10} [NI] / [I]$$

$$3,5 = 1,5 + \log_{10} [NI] / [I]$$

$$3,5 = 6,5 + \log_{10} [NI] / [I]$$

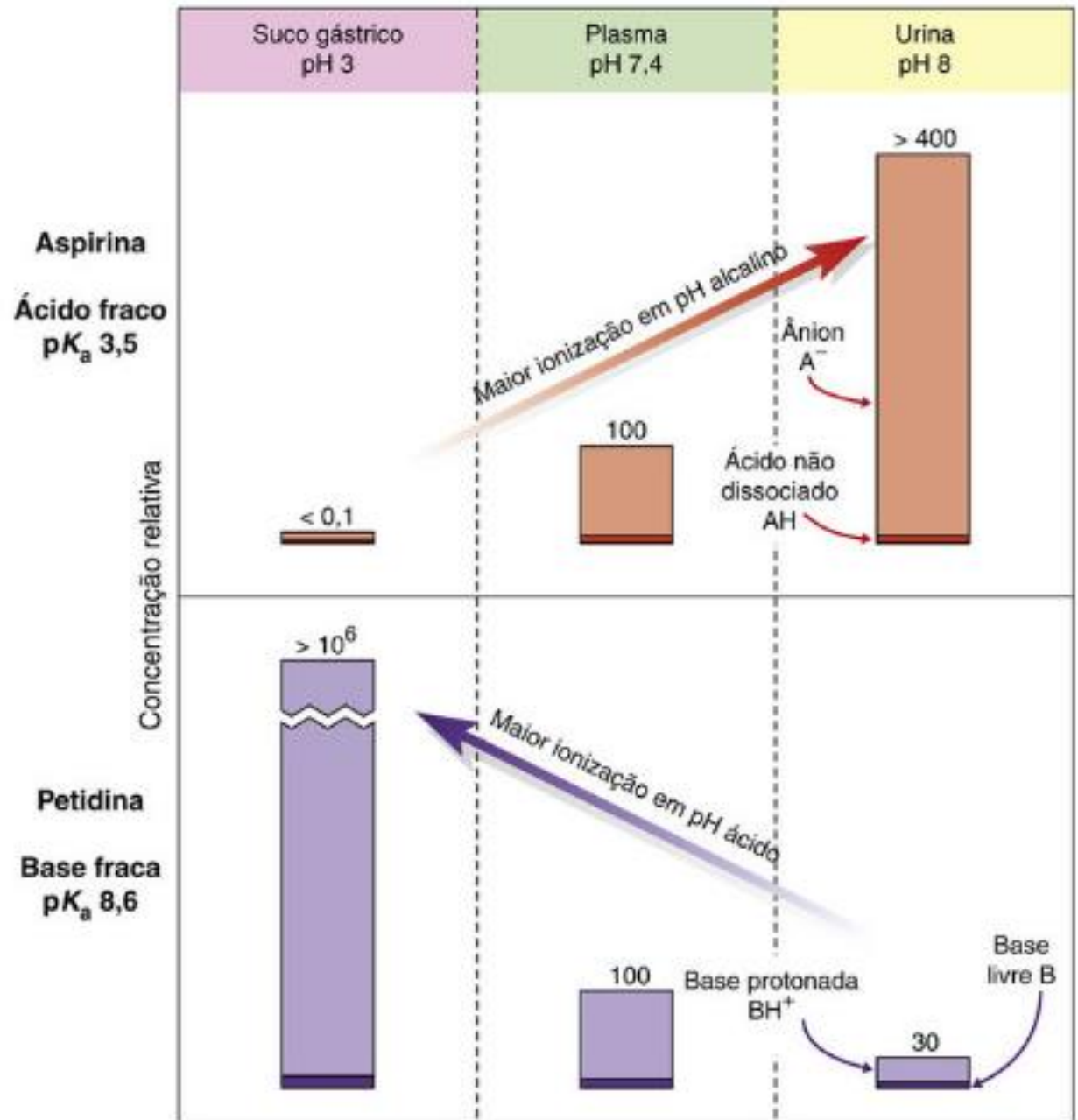
$$\log_{10} [NI] / [I] = 3,5 - 1,5 = 2$$

$$\log_{10} [NI] / [I] = 3,5 - 6,5 = -3$$

$$[NI] / [I] = 10^2 = \mathbf{100/1}$$

$$[NI] / [I] = 10^{-3} = \mathbf{1/1000}$$

Conseqüências importantes da partição dependente do pH



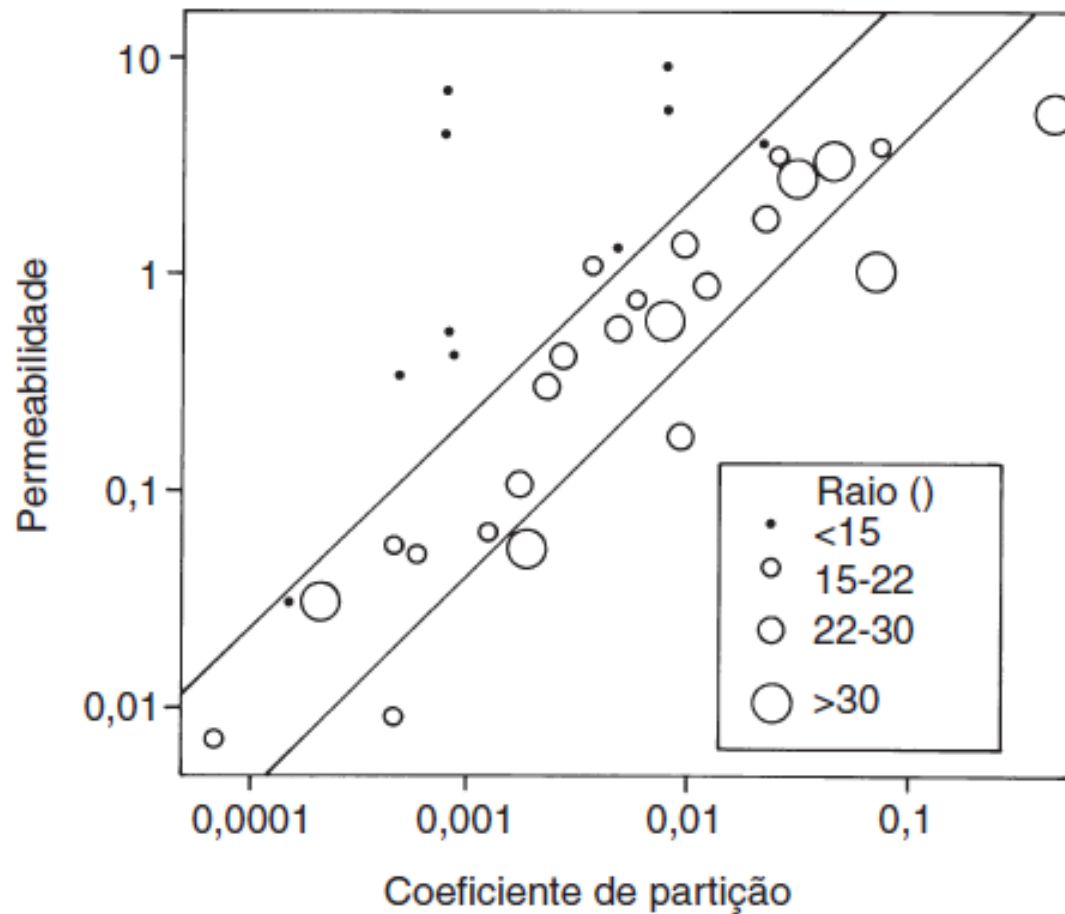


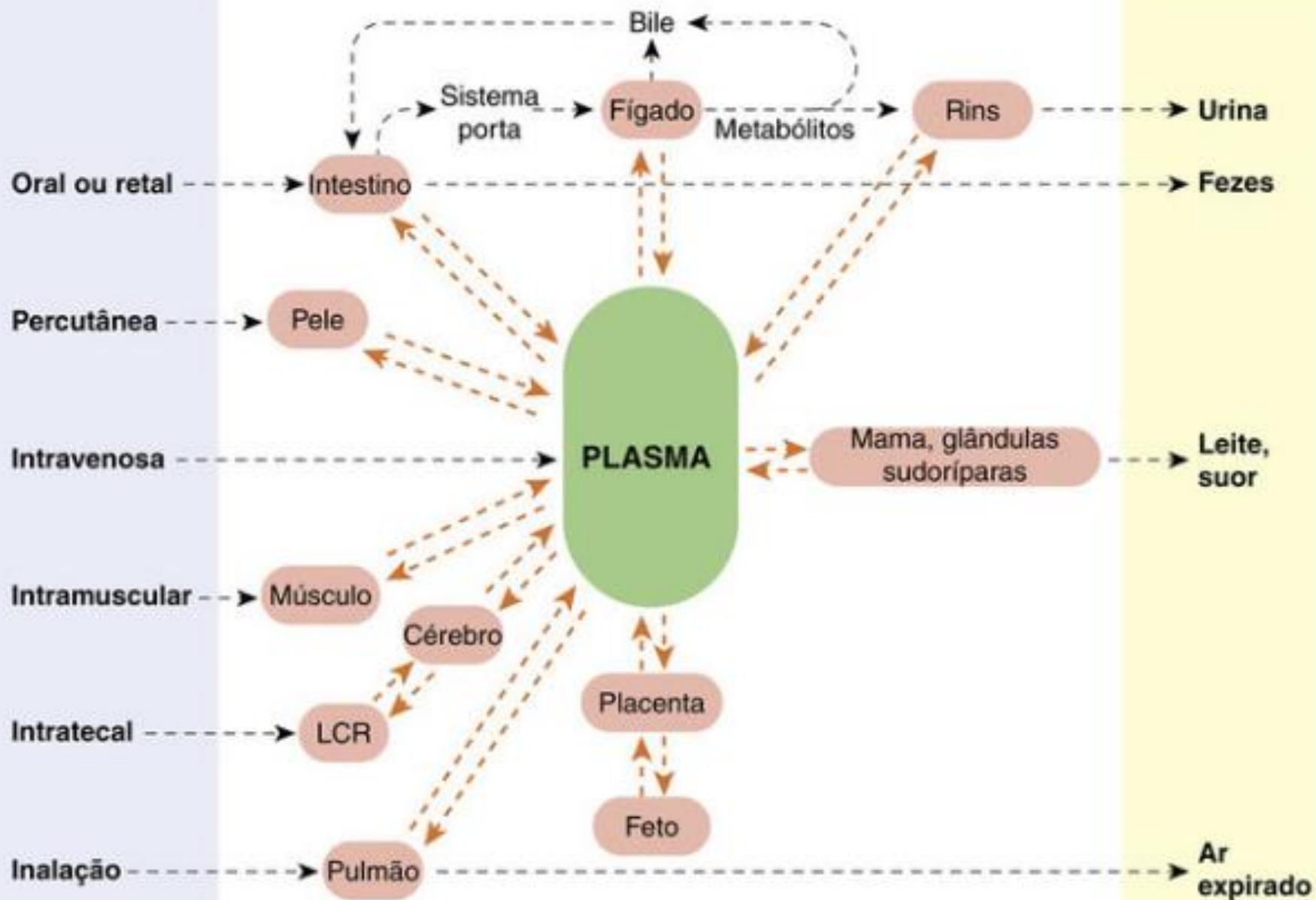
FIGURA 2-3 Correlação entre permeabilidade de membrana e coeficiente de partição óleo (óleo de oliva)/água em *Chara certatophylla*. Cada círculo representa um único não eletrólito com raio molecular conforme indicado na legenda. Compostos pequenos permeiam mais rapidamente do que seu coeficiente de partição indicaria, e o inverso é verdadeiro para moléculas grandes. (Adaptado de Collander R: The permeability of plant protoplasts to small molecules, *Physiol Plantarum* 2:300-311, 1949.)

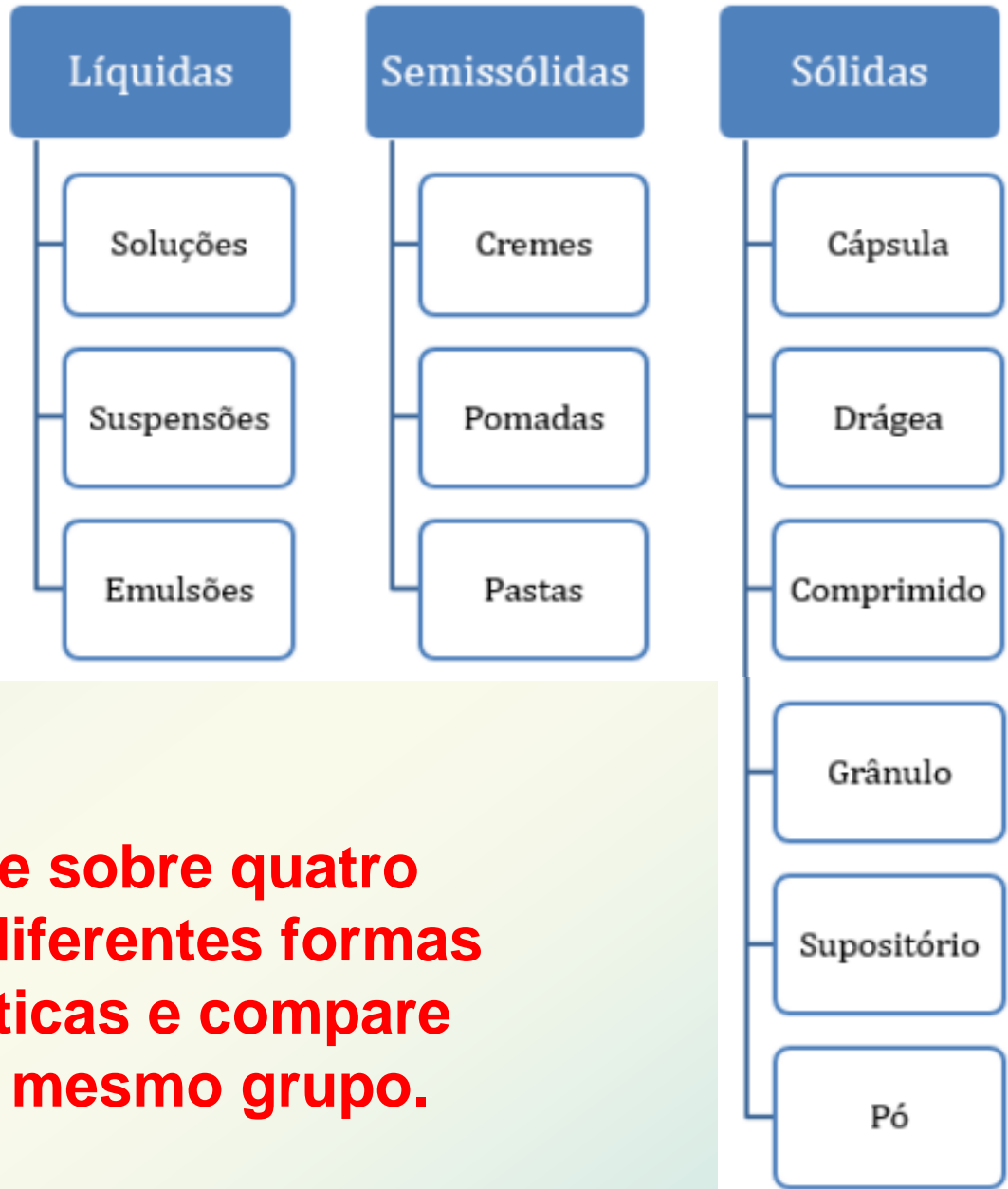
Grau mínimo de
Hidrossolubilidade

Administração

Absorção e distribuição

Eliminação





Comente sobre quatro tipos de diferentes formas farmacêuticas e compare duas do mesmo grupo.