

Farmacocinética baseada em Fisiologia (PBPK)

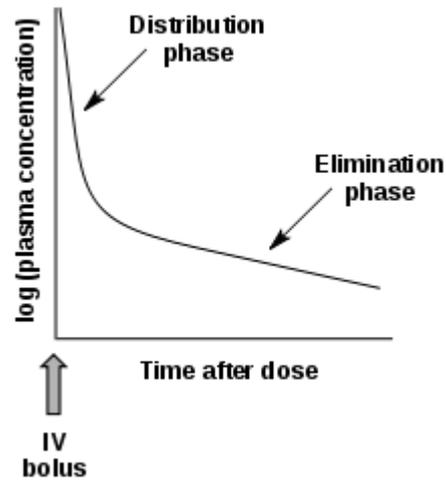
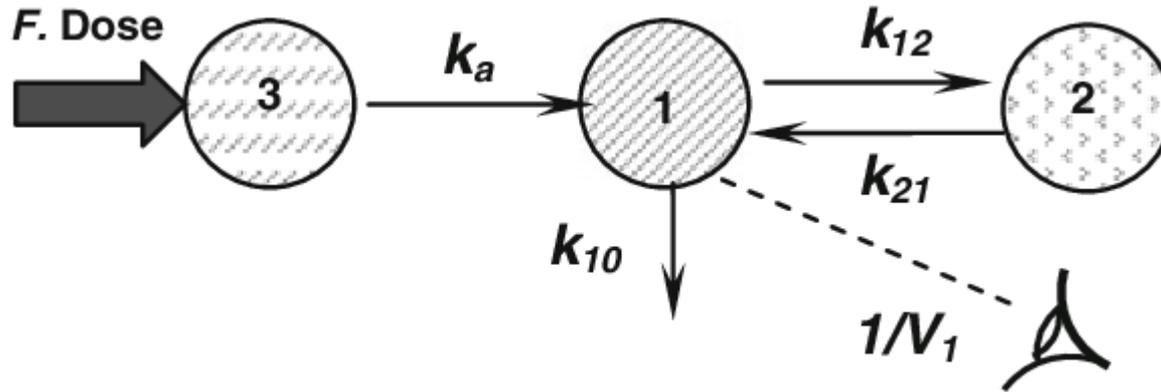
*Aplicação em estudos em
grávidas*

Profa. Fernanda de Lima Moreira

- **Modelo:** permite a representação de um sistema real, o que significa que um modelo deve representar um sistema e a forma como ocorrem as modificações no mesmo.
- O ato de modelar, conhecido como modelagem, pode ser aplicado a um grande número de problemas

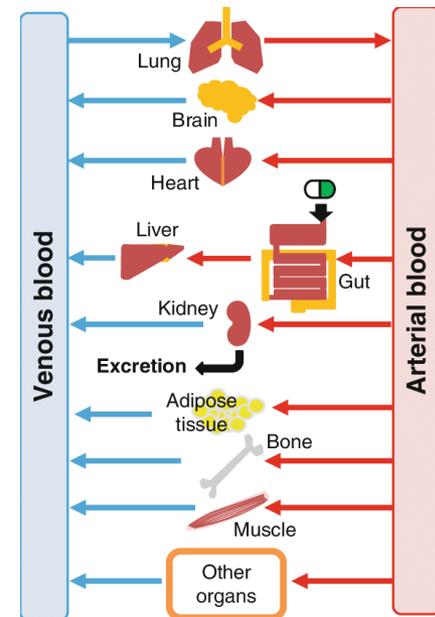
Farmacocinética clássica

Dados clínicos, Concentração versus-tempo



PBPK (*Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling*) modeling: Modelo farmacocinético baseado em fisiologia

- Uma grande vantagem do modelo PBPK é a disponibilidade de uma representação estrutural abrangente da fisiologia de um organismo.



- Casarett 8th ed, Capítulo 7, páginas 377 a 387

Ferramentas

CERTARA.

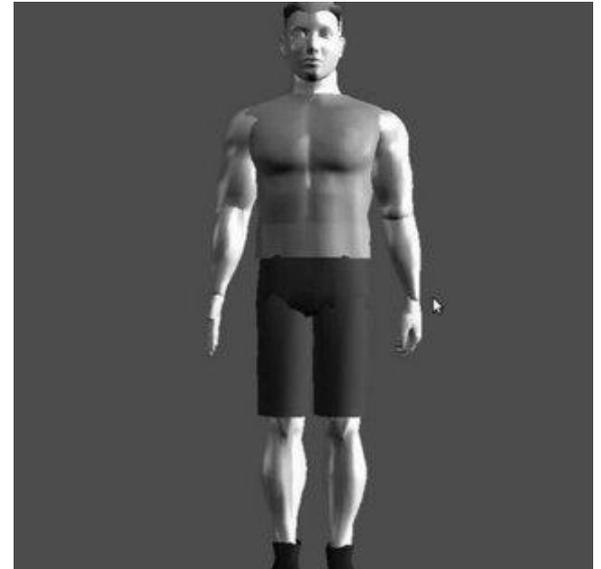
Simcyp



 **PK-Sim**[®]
PBPK modeling & simulation

PBPK (*Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling*) modeling: Modelo farmacocinético baseado em fisiologia

- **Indivíduo Virtual**
- Identificar valores relevantes típicos (representativos) de parâmetros demográficos, biológicos, fisiológicos e genéticos de uma dada população
- Exemplo: Chineses, Pediatria, pacientes oncológicos, grávidas



PBPK modeling

1) Sistema - corpo humano, fisiologia

2) Fármaco - Propriedades Físico-Químicas

3) Design - Dose, frequência e via de administração

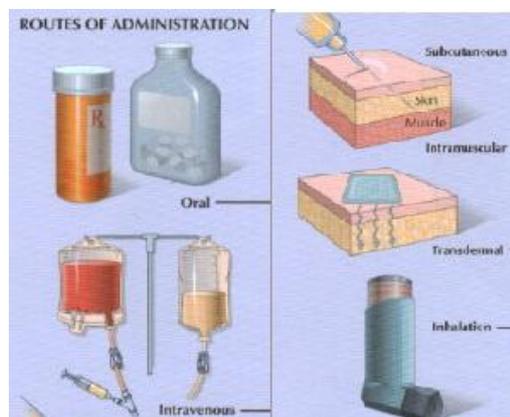
Dados *in vitro*

Ex.: fração não ligada às proteínas plasmáticas, permeabilidade à membrana do enterócito, atividade enzimática

1)



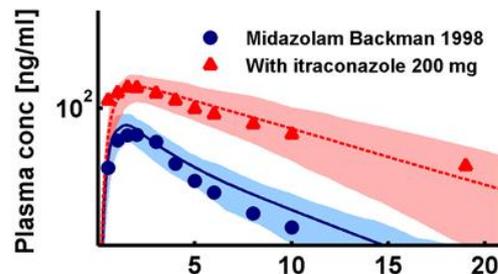
3)



2)



(c) Itraconazole - Midazolam (15.0 mg po)



Aplicações do modelo PBPK - Toxicologia

- Avaliação de risco
- Pode ser feita **extrapolação** in vitro-in vivo
- **Extrapolação** entre espécies
- Agências de regulação aceitam estudos empregando modelos
- Exemplo: Quando não existem dados de concentrações de substâncias químicas em fluidos biológicos e/ou órgãos do corpo humano.
- Exemplo: modelo incorpora dados in vitro e de animais para predição das concentrações séricas de Bisfenol A em humanos.

Aplicações do modelo PBPK -Fármacos

Interações medicamentosas



Populações especiais

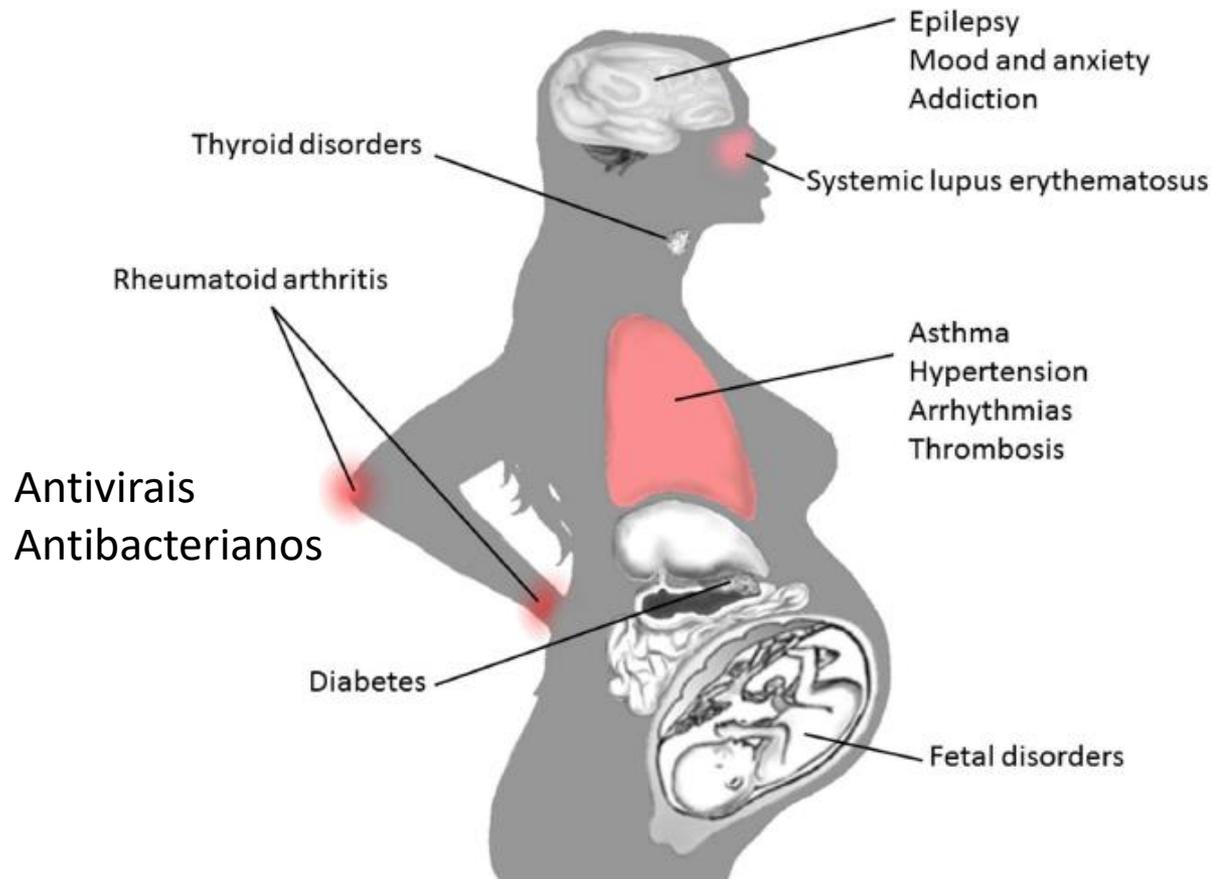


Extrapolação interespécies

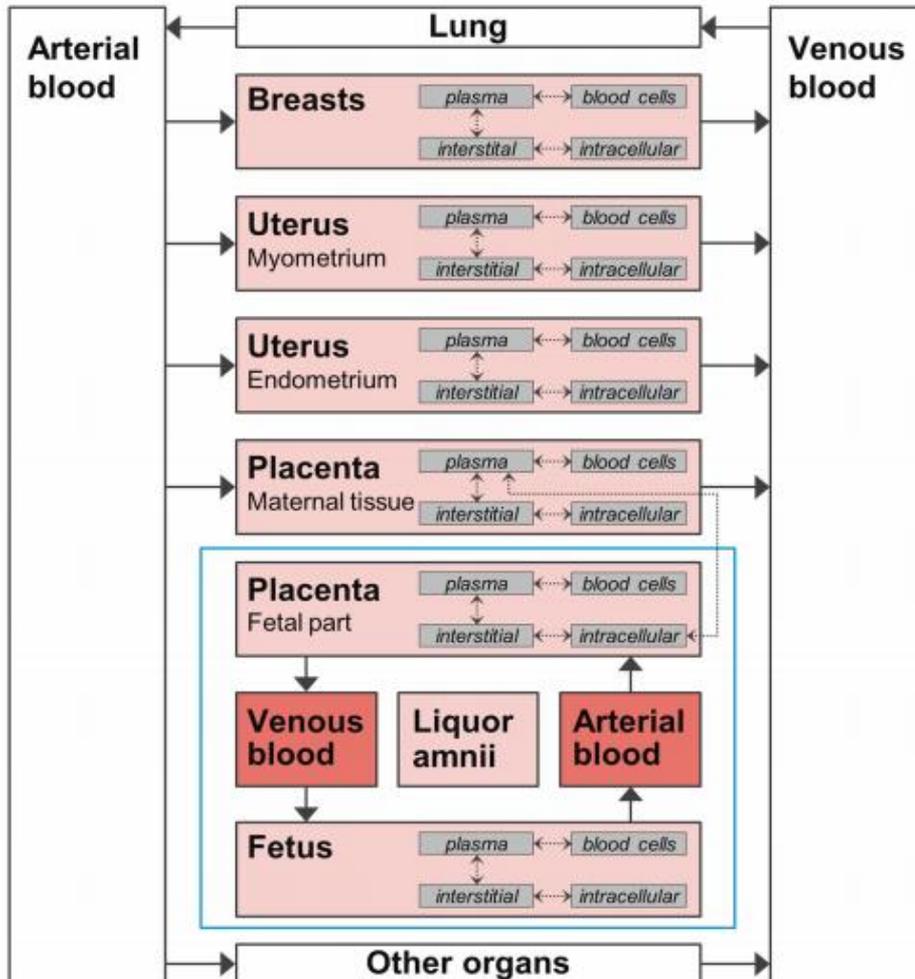


90% das grávidas tomam pelo menos um medicamento durante a gestação
< 10% dos medicamentos possuem informações na bula sobre uso em grávidas

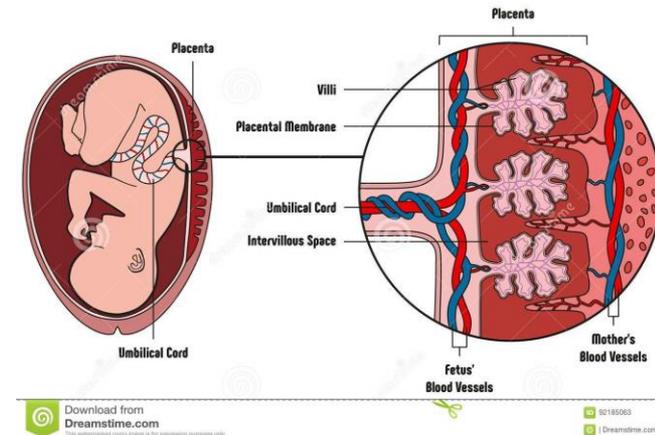
Am J Obstet Gynecol 2011;205:51.e1-51.e8.



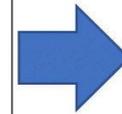
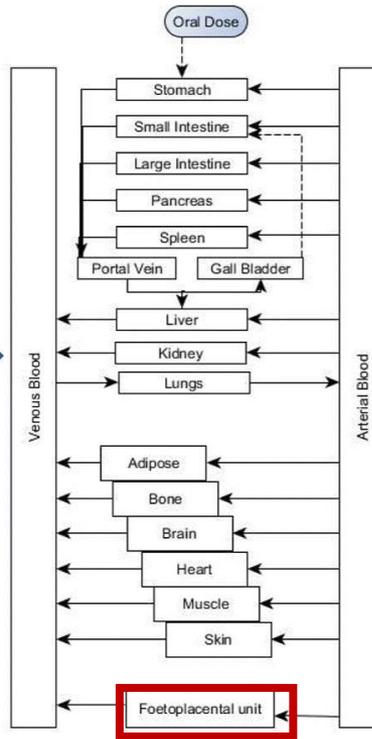
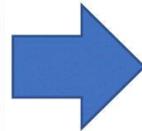
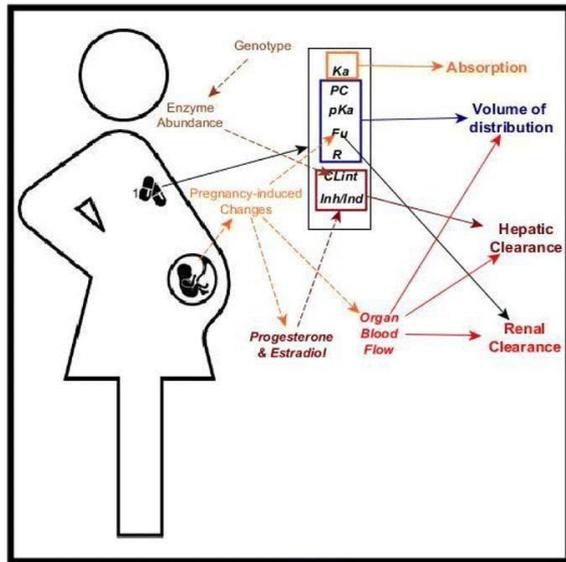
PBPK em grávidas



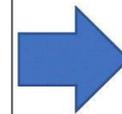
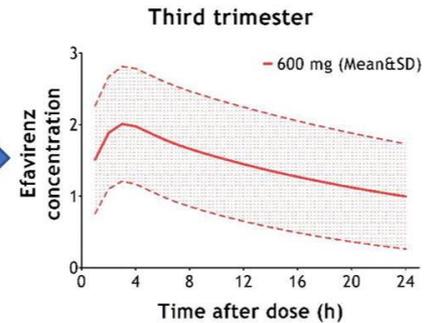
Estudos de transferência placentária são realizados apenas no momento do parto, como determinar a exposição do feto durante os trimestres da gravidez?



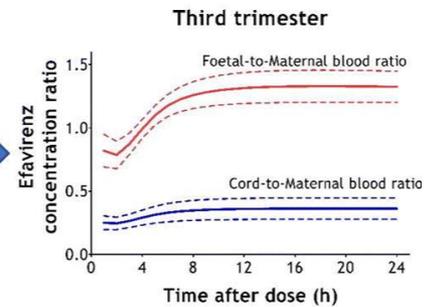
PBPK em grávidas "grávida virtual"



Exposição materna



Exposição fetal



Efavirenz - HIV

Existem mais de 1,5 milhões mulheres portadoras do HIV dando à luz e 84% destas mulheres utilizam antirretrovirais

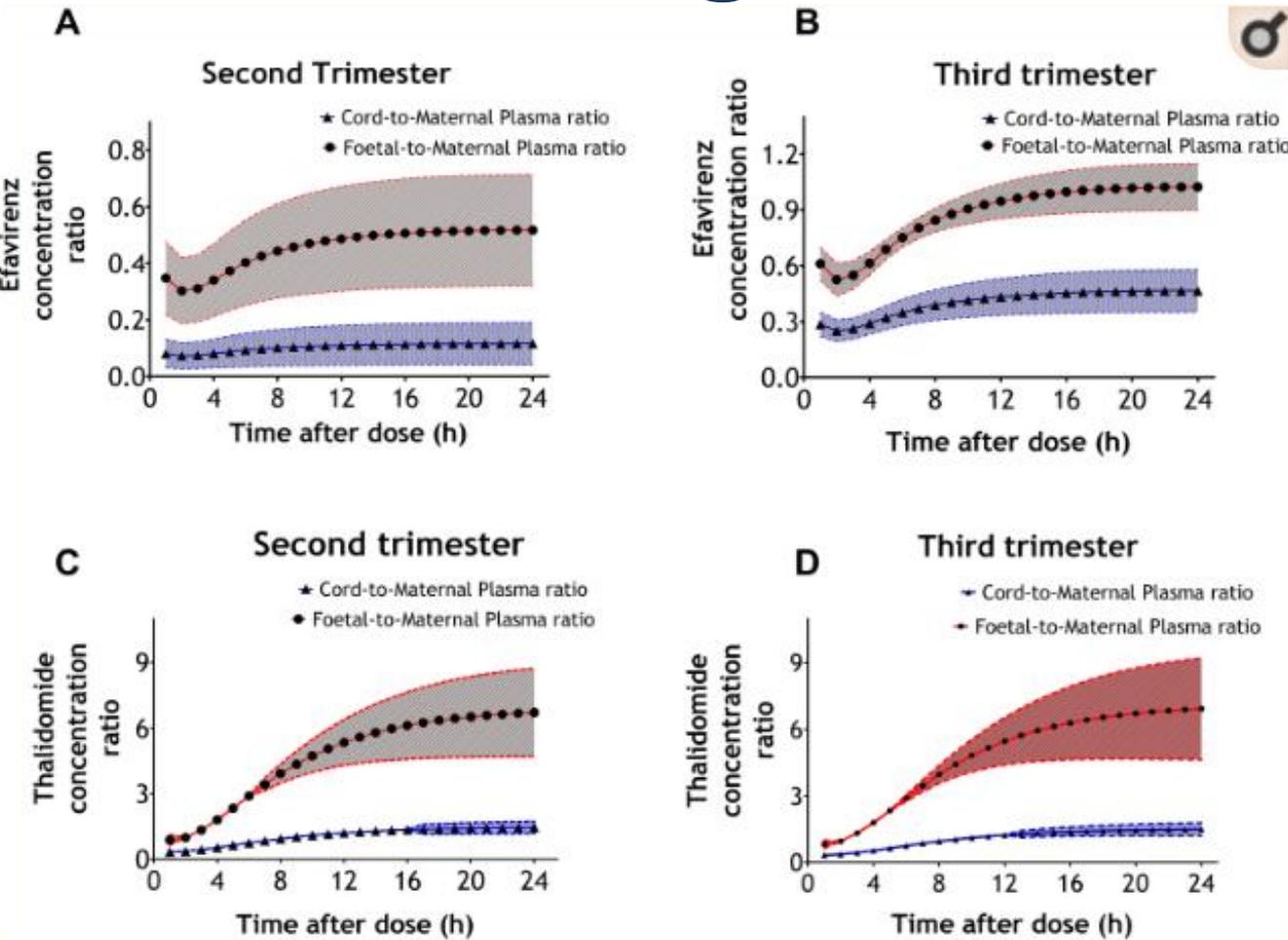
PBPK em grávidas

Drug-specific parameters for thalidomide and efavirenz.

Drug properties	Description	Efavirenz (Rajoli et al., 2015)
MW (g)	Molecular weight	316
LogP	Octanol-water partition coefficient	4.60
pKa	Acid dissociation constant	10.2
R	Blood:plasma drug ratio	0.74
PSA	Polar surface area	38.33
HBD	Hydrogen bond donor	1
f_U	Fraction unbound	0.015
V_d (L/kg)	Volume of distribution	3.6
P_{app} (10^{-6} cm/s)	Drug permeability in Caco-2 monolayer	2.5
K (10 cm ² /s)	Diffusion constant	0.25 ^a
CL_{int} (μ L/min/pmol)	Intrinsic hepatic clearance	
rCYP1A2 CL_{int}		0.008
rCYP2A6 CL_{int}		0.05
rCYP2B6 CL_{int}		0.55
rCYP2C19 CL_{int}		–
rCYP3A4 CL_{int}		0.007
rCYP3A5 CL_{int}		0.03
Ind_{CYP} (μ M)	Hepatic CYP induction	
CYP2B6 Ind_{max}		5.76
CYP2B6 Ind_{50}		0.82
CYP3A4 Ind_{max}		6.45
CYP3A4 Ind_{50}		3.93
CL_{hyd} (L/h)	Clearance by hydrolysis	–

Considera o estado induzido da gravidez

PBPK em grávidas



Efavirenz

+ 47 e 89% exposição do feto em relação à mãe no 2º e 3º trimestre, respectivamente

Talidomida

+ 300% exposição do feto em relação à mãe

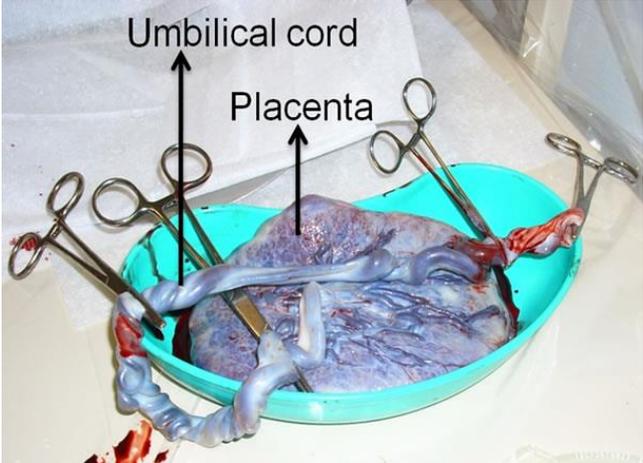
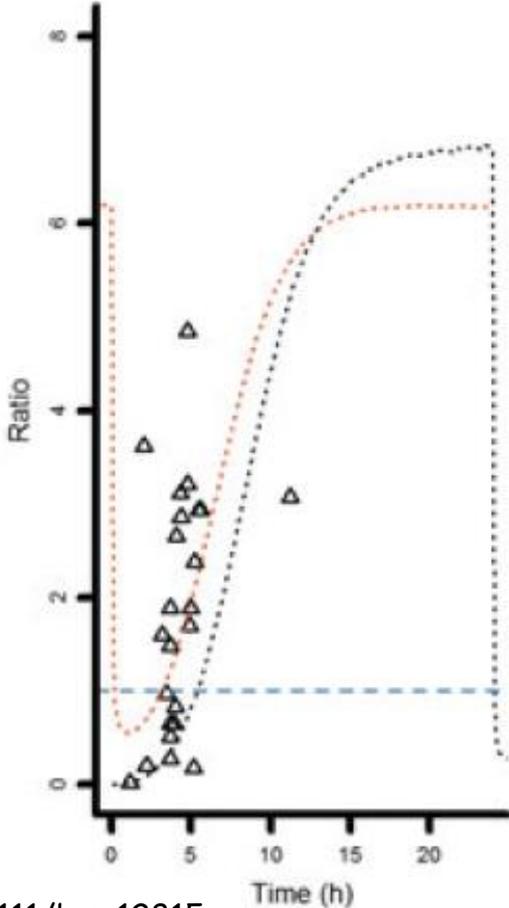
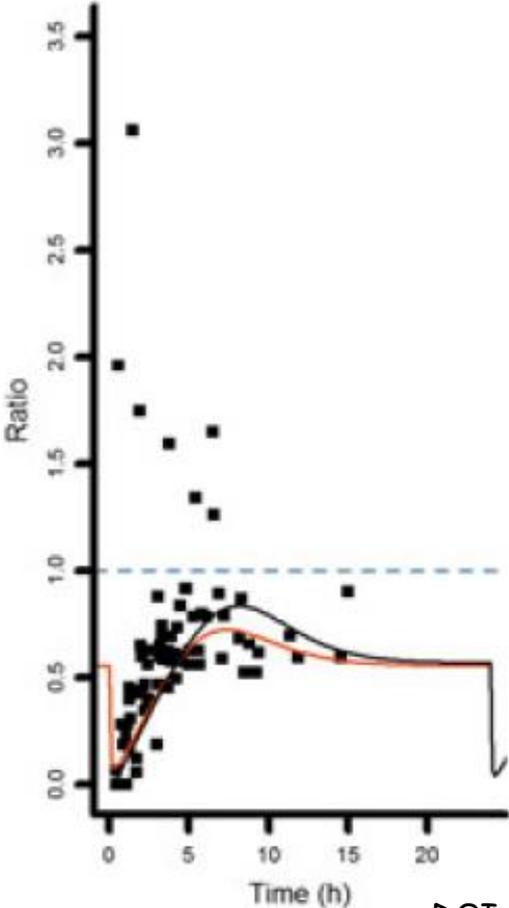


PBPK em grávidas

Razão de concentração
cordão umbilical/mãe

Razão de concentração
líquido amniótico/mãe

Tenofovir - HIV



[DOI:10.4236/scd.2012.21003](https://doi.org/10.4236/scd.2012.21003)

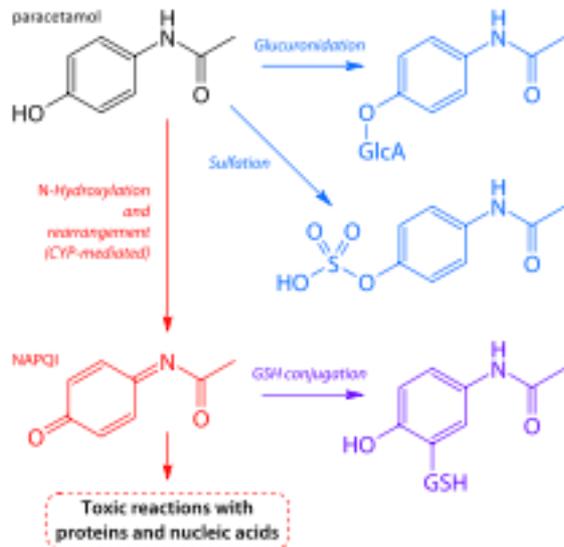
DOI:10.1111/bcp.12815

PBPK em grávidas

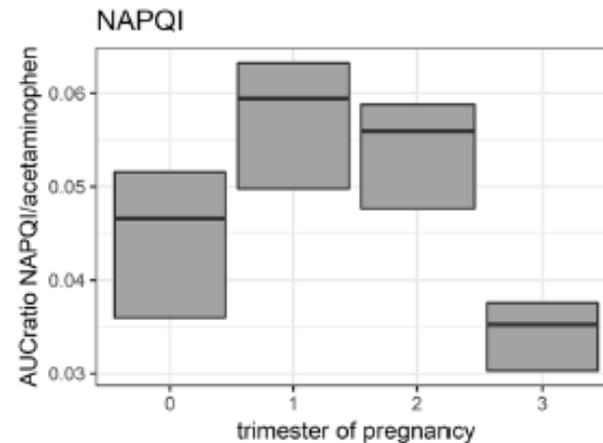


Paracetamol

É um dos medicamentos mais utilizados durante a gravidez



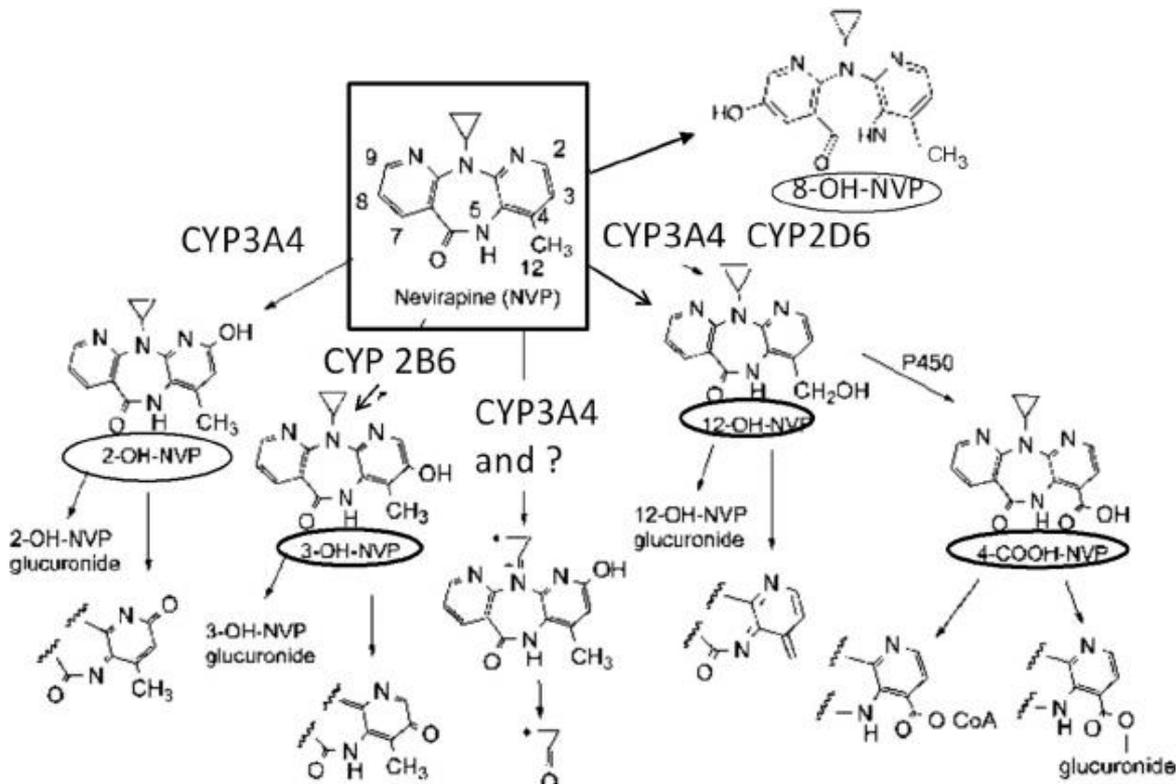
Geralmente, os estudos clínicos em grávidas são feitos durante o terceiro trimestre da gestação, como determinar a exposição materna no primeiro e segundo trimestre?



O modelo PBPK indica uma maior exposição ao metabólito tóxico NAPQI no primeiro e segundo trimestre da gestação

Exercício

- Nevirapina é um antirretroviral que pode ser utilizado na gravidez, portanto conhecer a exposição materna e fetal a este medicamento é de suma importância. A nevirapina é metabolizada por diferentes isoenzimas da família CYP450.



Os parâmetros incluídos no modelo PBPK para a simulação da exposição materna e fetal à nevirapina estão demonstrados na tabela abaixo. Os dados de eliminação da paciente grávida foram comparados com paciente não-grávida.

PBPK model to predict fetal exposure

Table 2 Nevirapine parameters

PBPK model	Full
MW (g/mol)	266 [30]
pKa	2.8 [32]
logP	1.93 [28]
F	0.93 [32]
ka (h ⁻¹)	0.67 [28]
fu	0.4 [28]
B/P ratio	1.04 [54]

Clearance	Paciente não-grávida	Paciente grávida
	Single dose	Single dose
Total CL (L/h)	1.33	1.61
CL _R (L/h)	0.07	0.082 [17]
CL _{hep} (L/h)	1.26 [30, 31]	1.53
3A4	0.69 [30, 31]	0.71 [17]
2B6	0.22 [30, 31]	0.42 [8]
2D6	0.13 [30, 31]	0.18 [17]
Other	0.22 [30, 31]	0.22

MW: Peso Molecular

pKa: constante de acidez

Log P: coeficiente de partição

F: biodisponibilidade

Ka: constante de absorção

fu: fração não ligada à proteína

B/P ratio: razão sangue/plasma

CL_R: clearance renal

CL_{hep}: Clearance hepático

- 1) A nevirapina liga-se à albumina plasmática. A concentração da albumina plasmática reduz aproximadamente 30% no final da gravidez. Baseado nesta informação, qual o efeito esperado para o **fu (fração livre)** da nevirapina em grávidas? Aumento ou redução do **fu**?
- 2) Baseado no valor do clearance total, a condição fisiológica da gravidez, inibe ou induz a eliminação da nevirapina? Explique.
- 3) Qual via de eliminação é mais importante para a nevirapina: hepática ou renal? Explique.
- 4) a) Qual a principal isoforma da CYP450 envolvida na eliminação da nevirapina? b) Qual a isoforma que sofreu maior alteração devido a condição fisiológica da gravidez?

- fermoreira@usp.br