

Farmacocinética clínica

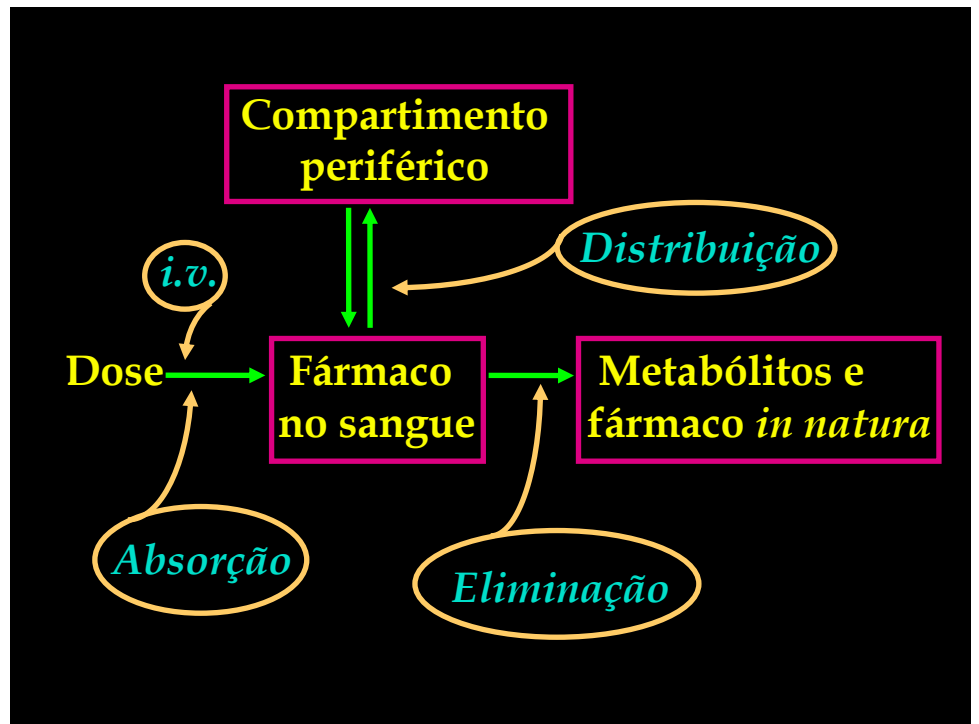
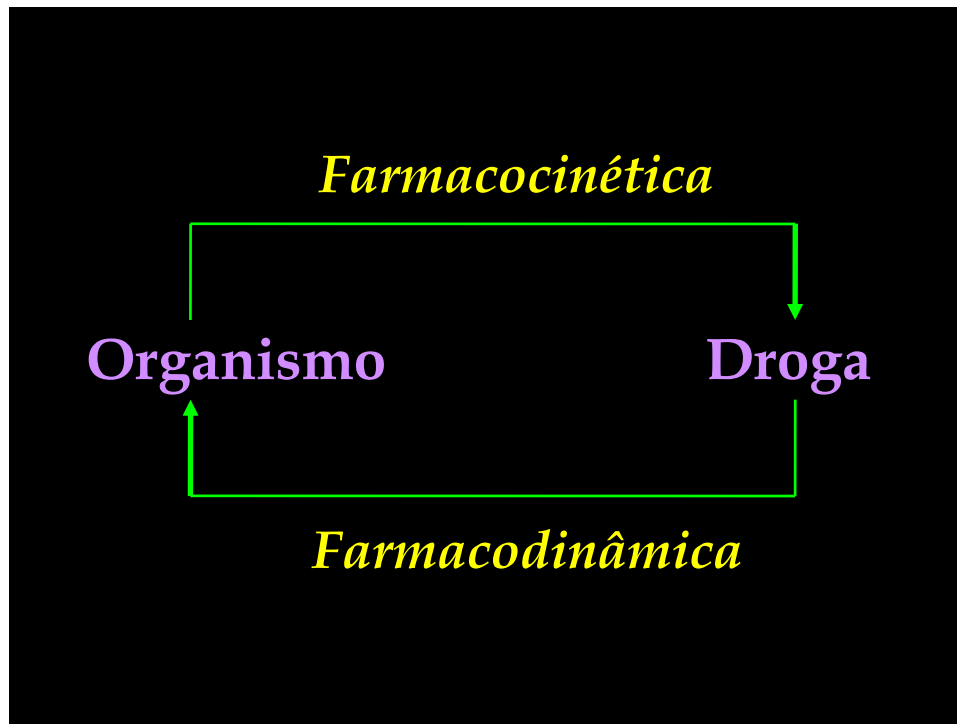
Marcelo N. Muscará

muscara@usp.br

Farmacocinética:

Dost (1953): Estudo dos processos de velocidade de mudança das concentrações de fármacos no organismo humano ou animal.

Wagner (1975): Estudo das velocidades de mudança da concentração de fármacos e seus metabólitos nos fluidos biológicos, tecidos e excretas, assim como também o da resposta farmacológica e a construção de modelos adequados para a interpretação de tais dados.



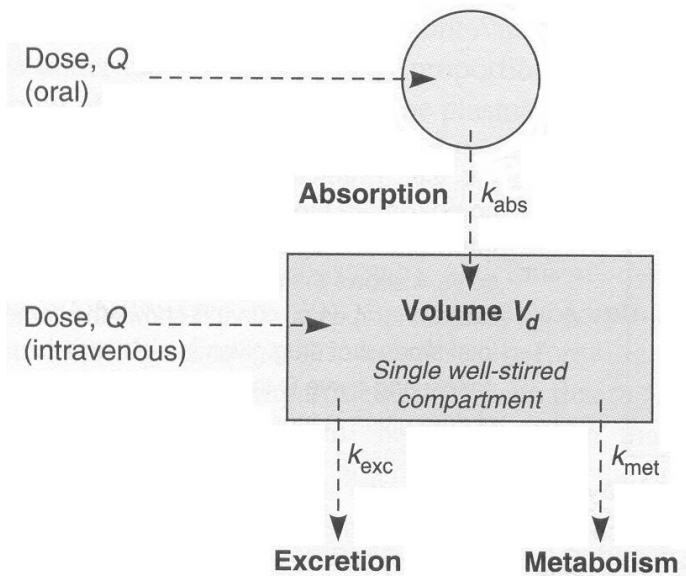
1.- **A**bsorção

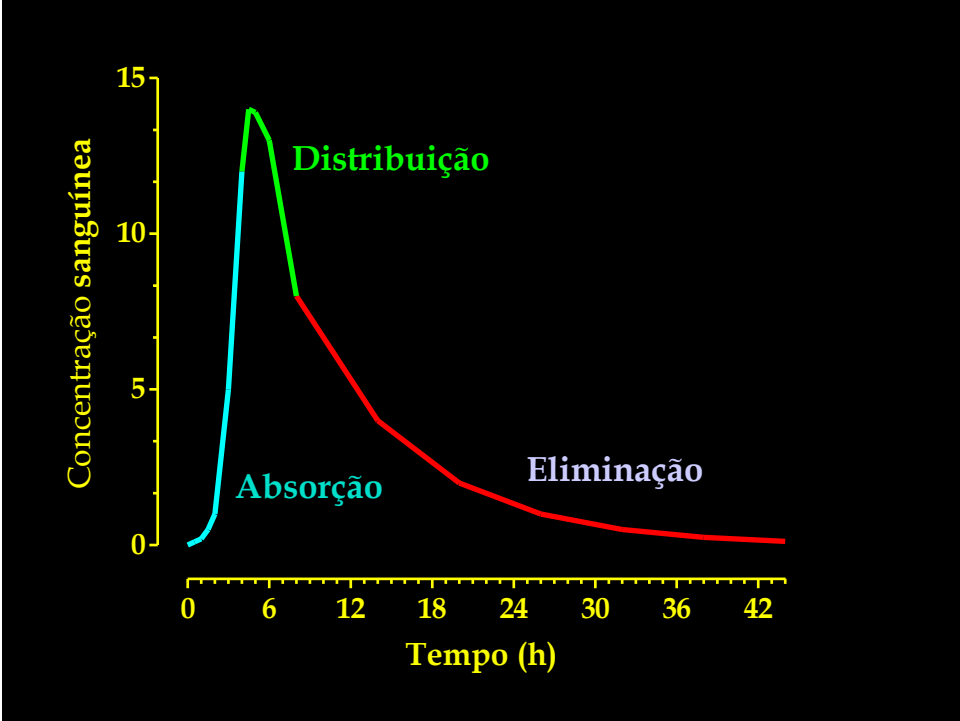
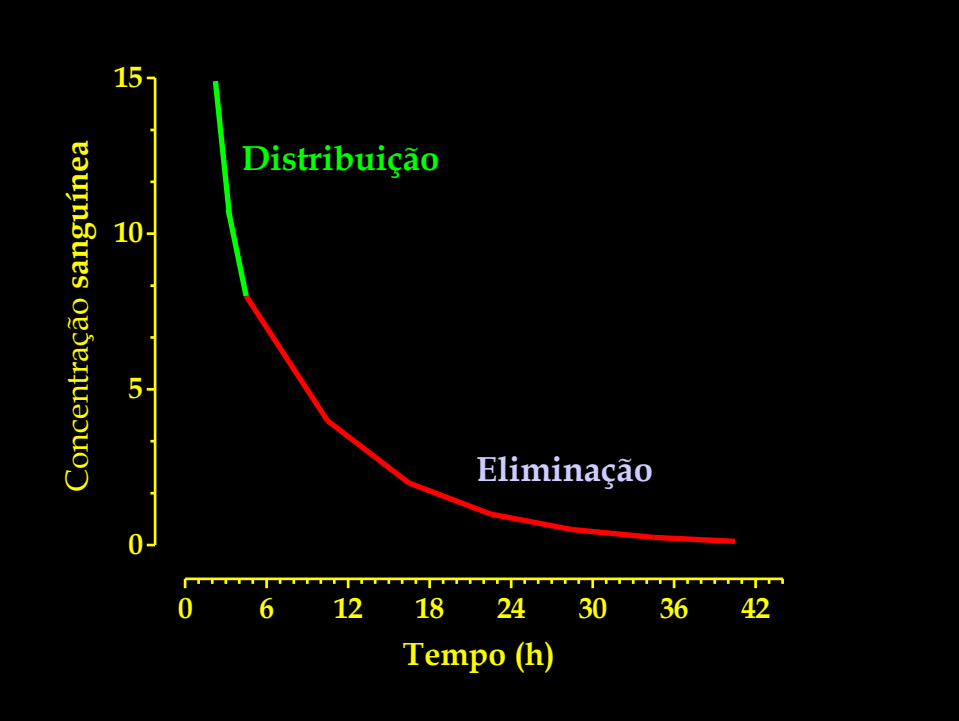
2.- **D**istribuição

3.- **E**liminação

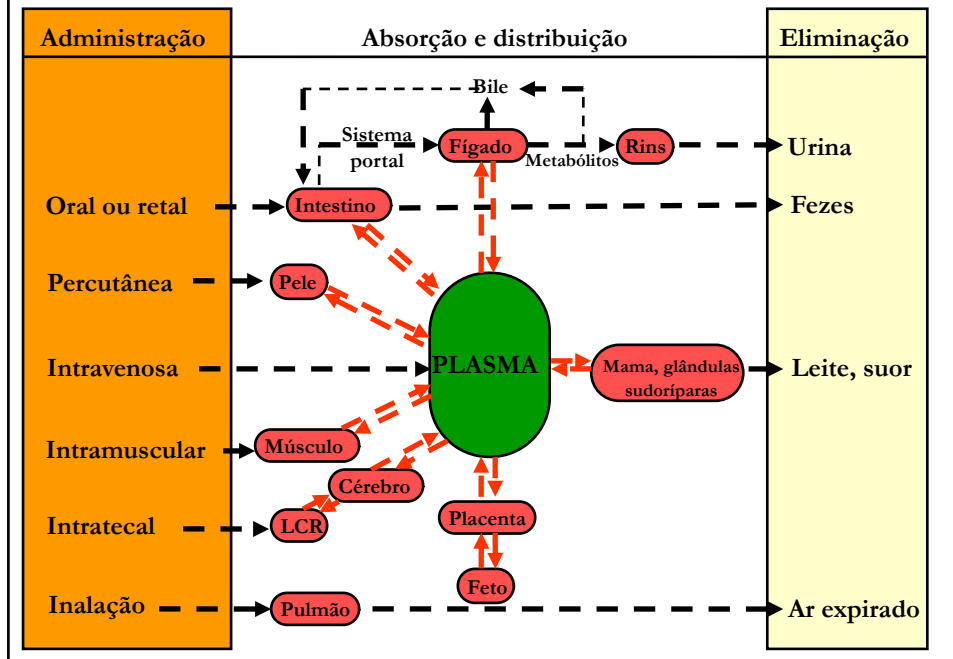
3a.- **M**etabolismo

3b.- **E**xcreção





Principais vias de administração e eliminação de fármacos

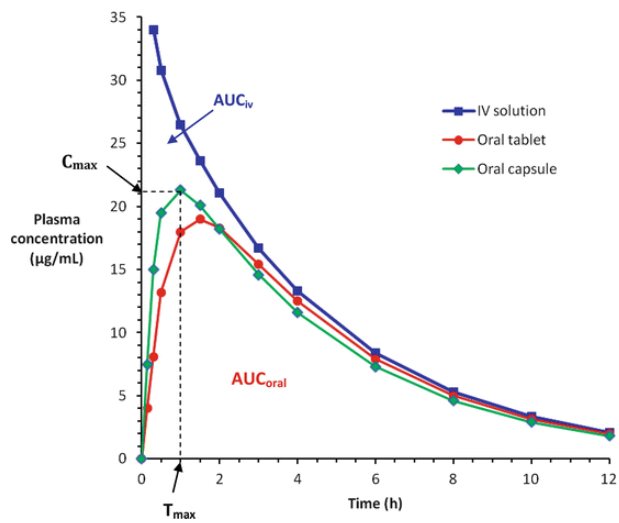


Biodisponibilidade

Extensão e velocidade de absorção do fármaco a partir de uma forma farmacêutica, derivados a partir da curva de concentração (circulação sistêmica) em função do tempo.

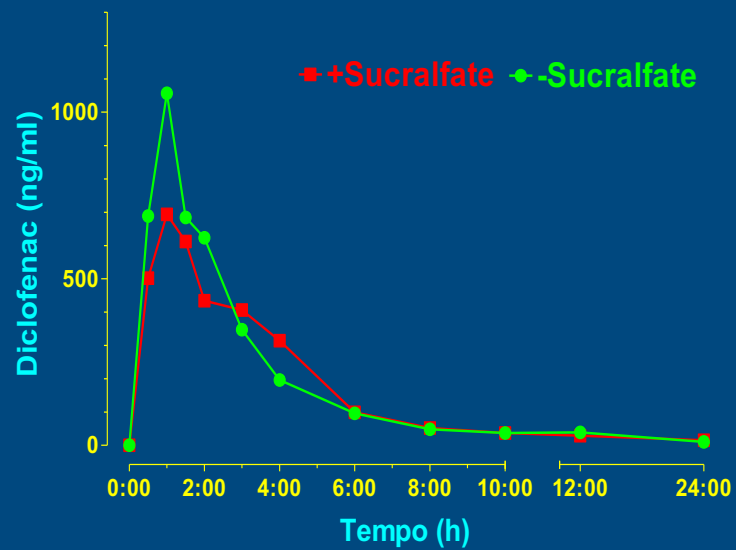
$$F = \frac{ASC_{e.v.} \times Dose_{i.v.}}{ASC_{i.v.} \times Dose_{e.v.}} \quad (0 < F < 1)$$

ASC: área sob a curva de concentração sanguínea do fármaco vs. tempo.



Fatores que afetam a absorção gastrointestinal

- ✓ Motilidade gastrointestinal;
- ✓ Fluxo sanguíneo esplâncnico;
- ✓ Fatores físico-químicos (interações entre substâncias; ex: tetraciclina liga Ca^{2+} \Rightarrow alimentos ricos em Ca^{2+} (leite) impedem sua absorção);
- ✓ Tamanhos das partículas e formulação;



1.- Absorção

2.- Distribuição

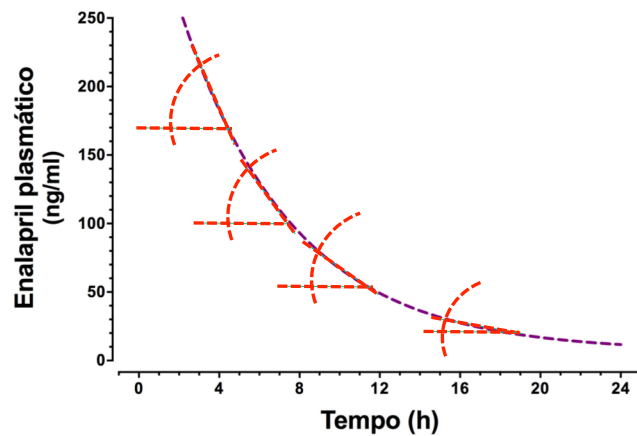
3.- Eliminação

3a.- Metabolismo

3b.- Excreção

Velocidade de eliminação

$$V_{el} = \Delta C / \Delta t = -K_{el} \cdot (C)^1 = dC / dt$$



Eur J Clin Pharmacol (1996) 50 : 399-405

$$dC/dt = -K_{el} \cdot (C)^1 \Rightarrow dC/C = -K_{el} \cdot dt$$

$$\int dC/C = \int -K_{el} \cdot dt \quad (\text{com } t \geq 0)$$

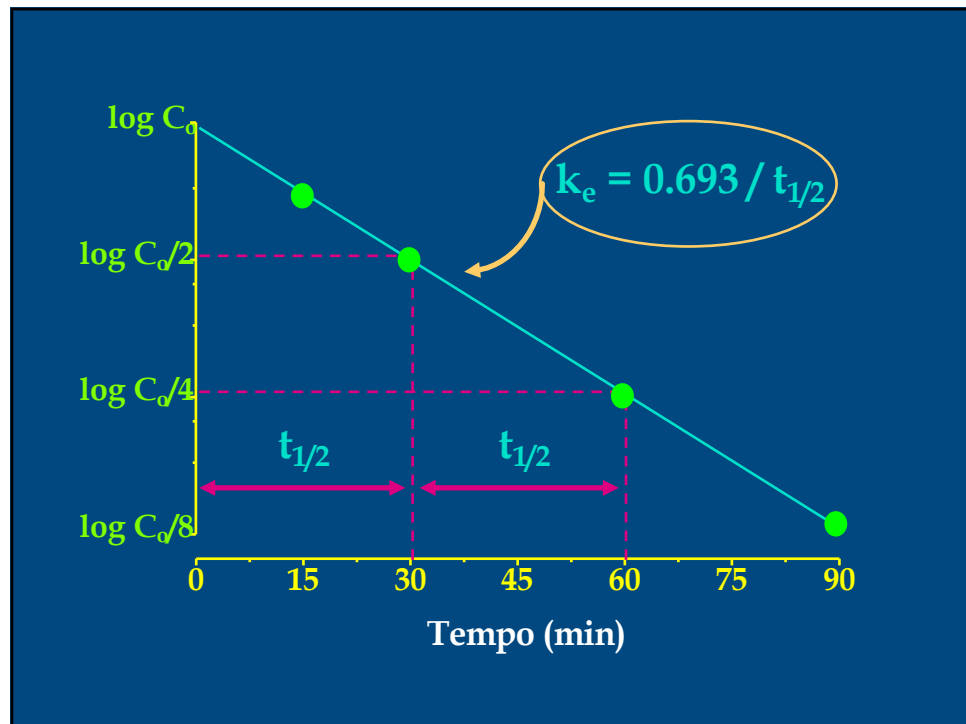
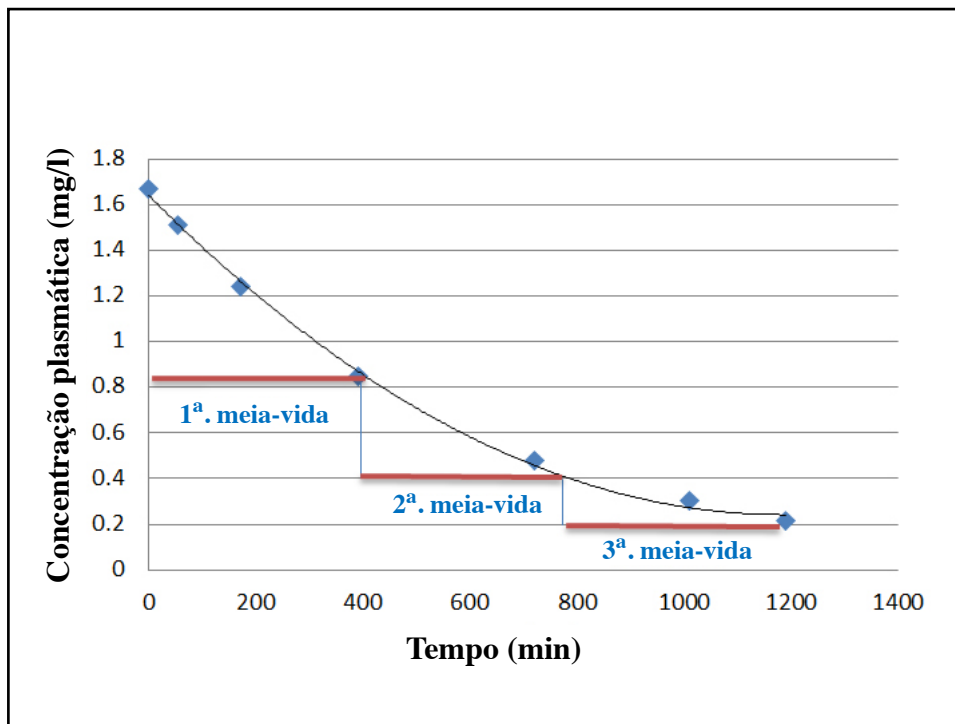
$$\ln (C_2/C_1) = -K_{el} \cdot (t_2 - t_1) \Rightarrow C_2/C_1 = e^{-K_{el} (t_2 - t_1)}$$

$$C_2 = C_1 \cdot e^{-K_{el} (t_2 - t_1)}$$

Em particular, $C_2 = 1/2 C_1 \Rightarrow (t_2 - t_1) = T_{1/2}$

$$-\ln (2) = \ln (1/2) = -K_{el} \cdot T_{1/2}$$

$$\Rightarrow K_{el} = \ln (2) / T_{1/2}$$



Taxa de depuração ("clearance")

Volume de plasma que fica "virtualmente" livre da substância por unidade de tempo.

Taxa de depuração renal é calculada pela fórmula:

$$Cl_{\text{renal}} = C_u V_u / C_p$$

Onde:

C_u = concentração urinária (mg/ml)

V_u = fluxo urinário (ml/min)

C_p = concentração plasmática (mg/ml)

$$[Cl] = \text{ml/min}$$

Depuração ("clearance")

$$Cl = \frac{dQ/dt}{C}$$

Na prática: $Cl = \frac{\Delta Q}{\Delta t \cdot C}$ $\left[Cl_r = \frac{C_u \cdot V_u}{t \cdot C_p} \right]$

$$Cl_T = Cl_r + Cl_h + \dots = \frac{0.693 \cdot V_d}{t_{1/2}} = \frac{\text{Dose}}{\text{AUC}}$$

1.- Absorção

2.- Distribuição

3.- Eliminação

3a.- Metabolismo

3b.- Excreção

Metabolismo de 1ª passagem (biotransformação pré-sistêmica)

- Alta (eficiente) taxa de metabolismo de algumas substâncias pelo fígado (e/ou a parede intestinal).
 - ⇒ Baixas quantidades chegam à circulação sistêmica (muito menos do que a quantidade absorvida)
 - ⇒ Baixa biodisponibilidade oral.

Fármacos que metabolismo de sofrem 1^a. passagem:

Aspirina

Trinitrato de glicerina

Dinitrato de isossorbida

Levodopa

Lidocaína

Metoprolol

Morfina

Propranolol

Salbutamol

Verapamil

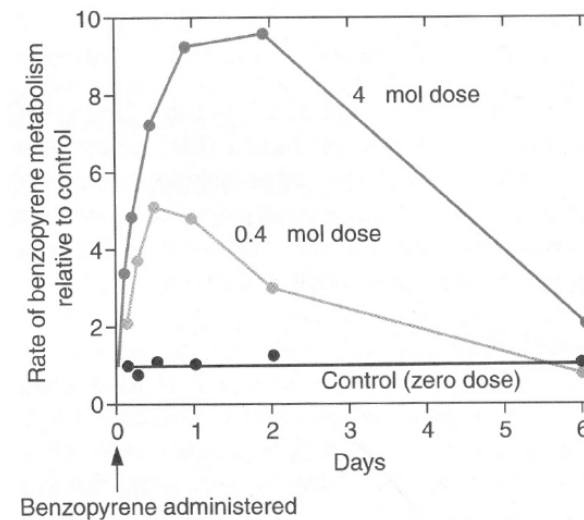
Inconvenientes da biotransformação pré-sistêmica:

- ✓ ↓ Biodisponibilidade oral ⇒ necessária uma dose muito maior do fármaco (em comparação à administrada i.v.)
- ✓ Alta variabilidade interindividual (situações imprevisíveis).

Indução das enzimas microsossomais

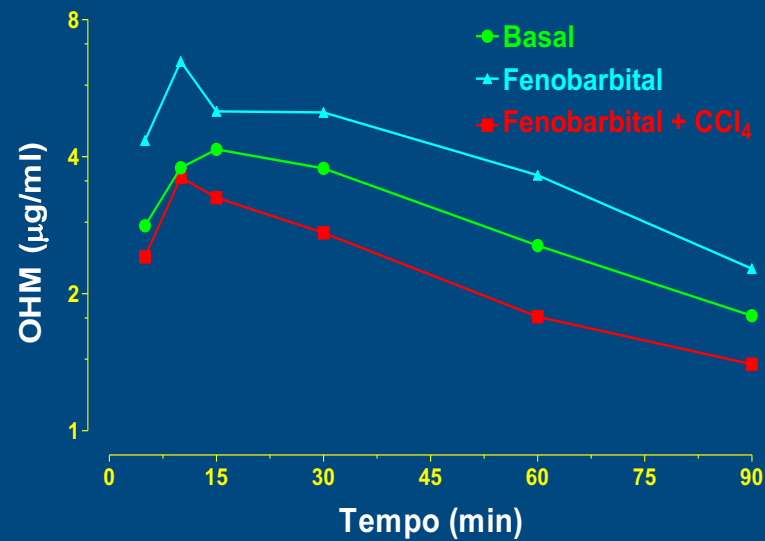
- **Indução:** aumento da expressão e atividade dos sistemas microsossomais de oxidase e conjugação causado por substâncias químicas.
- Os mecanismos de indução incluem:
 - Aumento da transcrição (p.e.: hidrocarbonetos aromáticos policíclicos)
 - Estabilização do mRNA (p.e.: álcool);
 - Estabilização da proteína CYP
- Exemplos de indutores:
 - Rifampicina
 - Etanol
 - Carbamazepina
 - Substâncias carcinogênicas (ex., benzopireno, 3-metilcolantreno, etc.)

Indução das enzimas microsossomais



Inibidores de CYPs

- Diferem na sua seletividade para as diferentes isoformas.
- Classificados com base no seu mecanismo de ação:
 - ❖ **Inibidores competitivos:** ocupam o sítio ativo sem serem substratos. *Ex., quinidina com a CYP2D6.*
 - ❖ **Inibidores não-competitivos:** formação de complexo firme com a forma Fe^{3+} do grupo heme. *Ex., cetoconazol com a CYP3A4.*
 - ❖ **Inibidores baseados no mecanismo:** o produto de oxidação liga-se de modo covalente à enzima → degradação enzimática → “inibição por suicídio”. *Ex., gestodeno com a CYP3A4, dietilcarbamato com a CYP2E1, furalina com a CYP1A2).*



Alguns exemplos de fármacos inibidores da biotransformação por formação de complexos com CYPs:

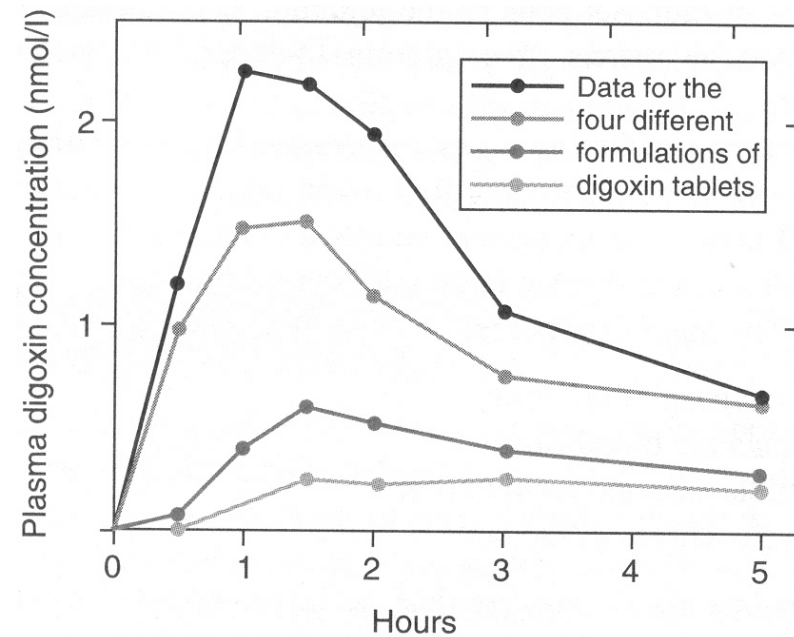
- Anfetamina
- Cimetidina
- Dapsona
- 2,5-Dimetoxi-4-metilanfetamina
- Difenilhidramina
- Eritromicina
- Fenfluramina
- Itraconazol
- Cetoconazol
- Metadona
- Metanfetamina
- SKF 525A
- Sulfanilamida
- Nortriptilina

Alguns exemplos de não-fármacos inibidores da biotransformação por formação de complexos com CYPs:

- **Suco de toronja (*grapefruit*)** - Inibidor do CYP3A4; efeitos altamente variáveis; constituintes desconhecidos.
- **Isosafrol, safrol** - Inibidor do CYP1A1, CYP1A2; encontrado na cerveja, perfumes.
- **Piperonil butóxido** - Indutor do CYP1A1, CYP1A2; constituinte dos inseticidas.

Biodisponibilidade relativa

Comparação das biodisponibilidades de duas formulações de um determinado medicamento



Tipos de medicamentos

- ✓ *Referência*
- ✓ *Similar*
- ✓ *Genérico*



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Definição (1)

Medicamento de Referência - Produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro.

Medicamento Referência

- ***É aquele produzido pelo laboratório inovador (geralmente multinacional), goza de monopólio comercial por período de tempo determinado (patente).***
- ***Vendido com marca comercial.***

Exemplo: Prozac[®] (Eli Lilly & Co.)

- ✓ **Princípio ativo: fluoxetina**
- ✓ **Forma farmacêutica: comprimido**
- ✓ **Apresentação: caixa com 14 comprimidos**
- ✓ **Classe terapêutica: antidepressivo**



Definição (2)

Medicamento Similar - aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca;



Definição (3)

Medicamento Genérico - Medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB (*denominação comum brasileira*) ou, na sua ausência, pela DCI (*denominação comum internacional*);

Referência - Prozac[®]

Similar - Psiquial[®]

Genérico - Fluoxetina

Referência: Helleva[®] (carbonato de
lodenafila)

Similar: não existe (devido a patente)

Genérico: não existe (devido a patente)

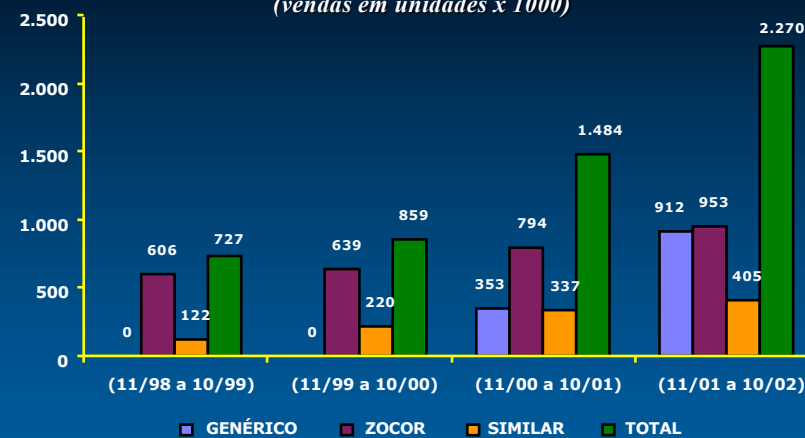
Por que Genéricos?



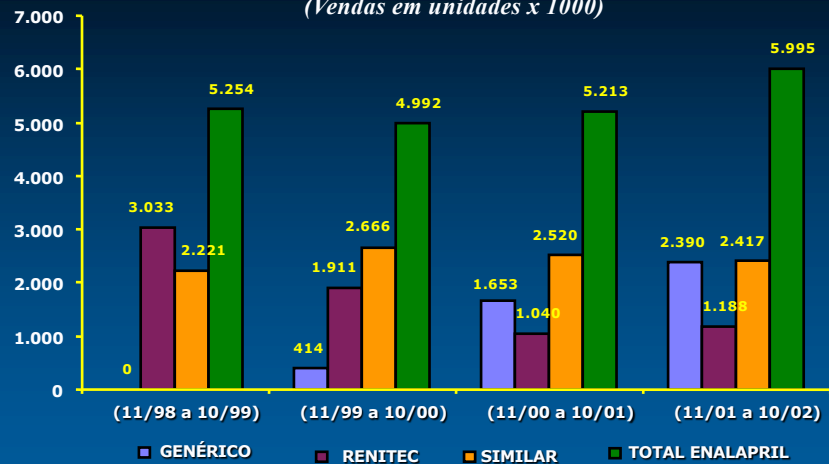
Reduzem os custos!!

Aumento do Acesso Sinvastatina

(vendas em unidades x 1000)



*Aumento do Acesso
Maleato de Enalapril
(Vendas em unidades x 1000)*



Medicamento Genérico

Apresenta a mesma eficácia que o medicamento de referência, visto ter sido avaliado através de equivalência farmacêutica e/ou bioequivalência.

Equivalência farmacêutica

São testes *in vitro* que avaliam:

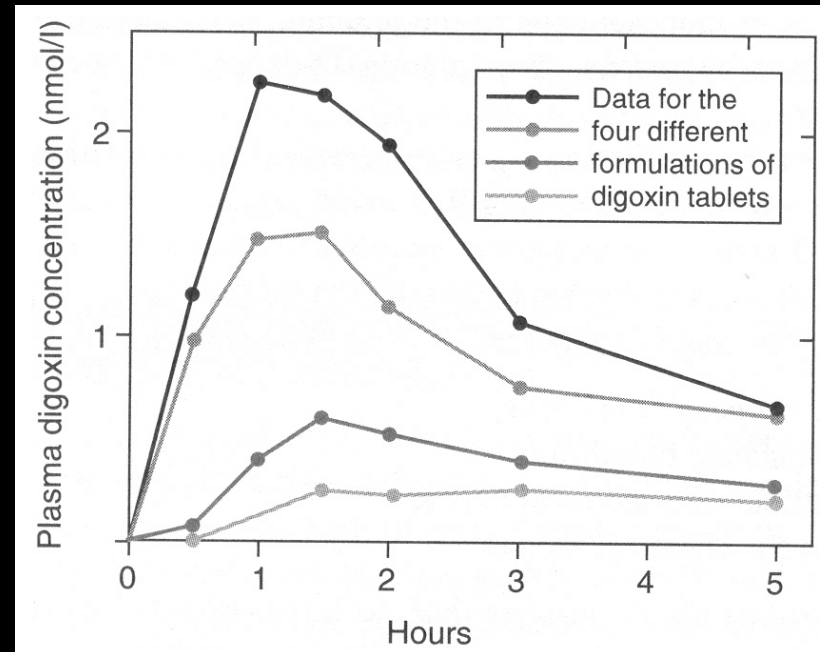
- ✓ Teor de princípio ativo
- ✓ Características físicas da formulação
- ✓ Perfil de dissolução em meios aquosos

Bioequivalência

São testes realizados em humanos para avaliar a biodisponibilidade de 2 ou mais formulações.

Premissa básica da Bioequivalência

Se dois medicamentos são bioequivalentes, eles apresentam a mesma eficácia terapêutica, e portanto são intercambiáveis.



Estudo de Bioequivalência

Em uma ocasião o voluntário ou o paciente toma uma formulação (medicamento referência por exemplo) e em outra ocasião ele toma a outra formulação (formulação teste)

Determinação da Bioequivalência

- ✓ **Concentração da droga ativa ou metabólito(s) em fluidos biológicos em função do tempo.**
- ✓ **Excreção urinária da droga ativa ou metabólito(s) em função do tempo.**

Determinação da Bioequivalência

Em 99.9% dos casos:

- ✓ Determinação da concentração da droga ativa ou metabólito(s) em fluidos biológicos (plasma) em função do tempo.
- ✓ Voluntários sadios (ambos os sexos), estudo clínico aberto, cruzado, duas fases, aleatorizado.

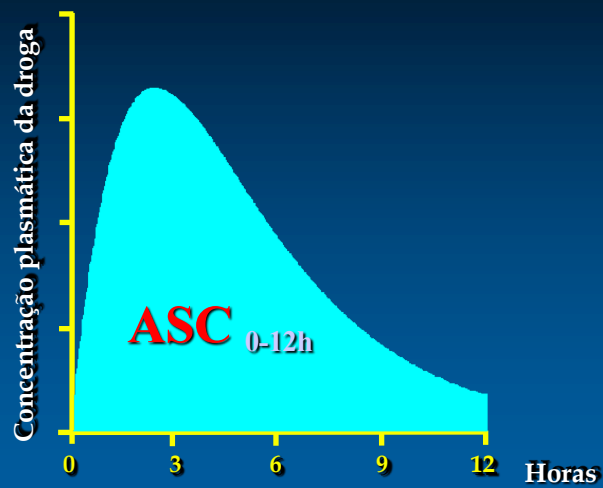
Parâmetros

ASC: extensão da absorção

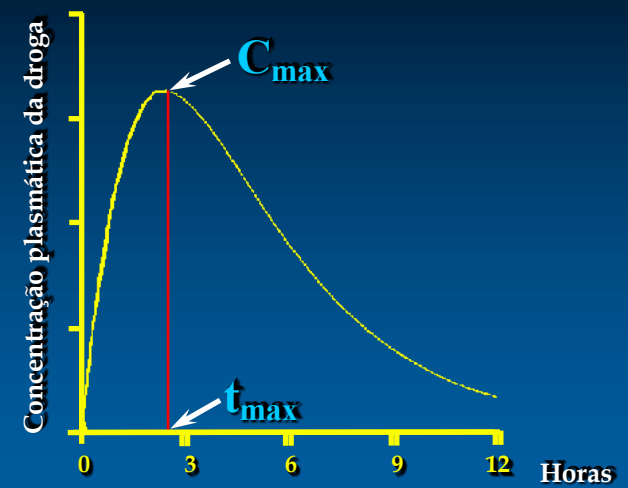
C_{\max} : pico da absorção

t_{\max} : tempo para C_{\max}

Ex.: administração oral



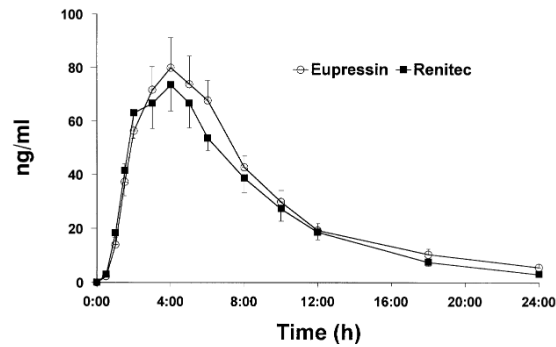
Ex.: administração oral



Biodisponibilidade relativa

Comparação da biodisponibilidade de duas formulações

Formulação teste vs. formulação de referência



$$R_{ASC} = \frac{ASC_{teste}}{ASC_{ref.}}$$

$$R_{C_{max}} = \frac{C_{max} (teste)}{C_{max} (ref.)}$$

$0,80 \leq IC_{90\%} \leq 1,25 \Rightarrow$ as formulações são BIOEQUIVALENTES

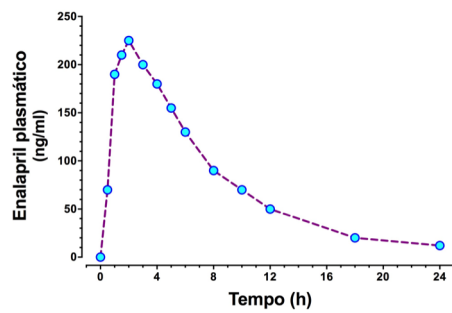
Eur J Clin Pharmacol (1996) 50:399-405

Análise estatística

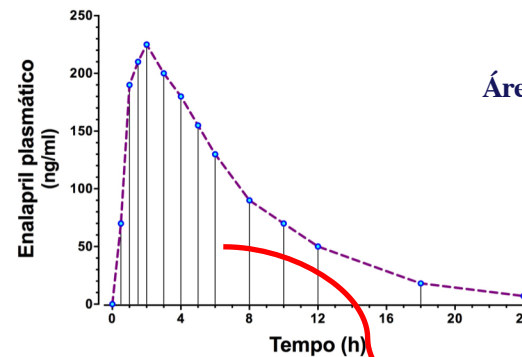
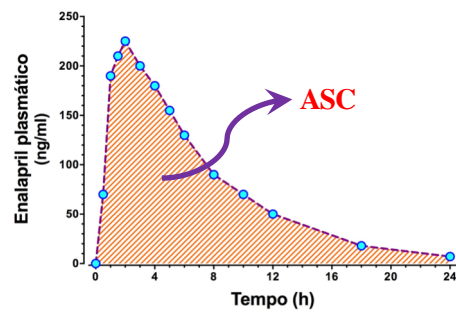
✓ Razões da ASC e C_{max} log-transformadas

✓ Análise paramétrica ou não-paramétrica

Farmacocinética



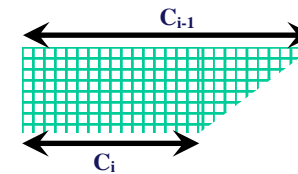
Biodisponibilidade



$$\text{Área}_{\text{trapézio}} = (B + b) \times h / 2$$

$$T_i = (C_{i-1} + C_i) \times (t_i - t_{i-1}) / 2$$

$$\text{ASC}_{[t1-tn]} = \sum_{i=1}^n T_i$$

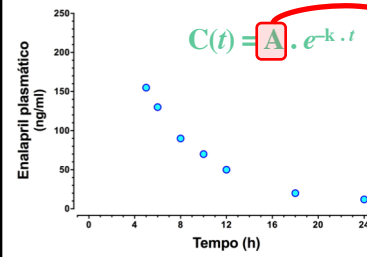
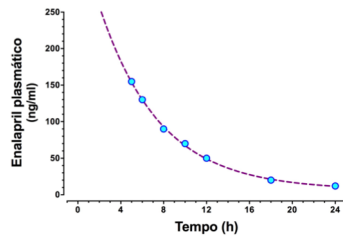


Biodisponibilidade

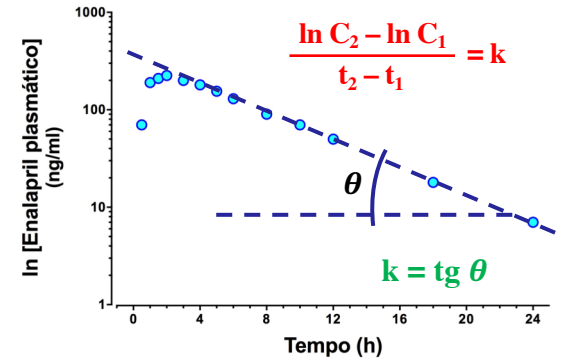
$$ASC_{[0-\infty]} = ASC_{[0-t_n]} + ASC_{[t_n-\infty]} = \sum_{i=1}^n T_i + ASC_{[t_n-\infty]}$$

$$\int_{t_n}^{\infty} C(t) \cdot dt$$

$$\int_{t_n}^{\infty} A \cdot e^{-k \cdot t} \cdot dt$$



$$C(t) = C_0 \cdot e^{-k \cdot t}$$



Integral imprópria

$$\int_{t_n}^{\infty} C_0 \cdot e^{-k \cdot t} \cdot dt = \lim_{a \rightarrow \infty} \int_{t_n}^a C_0 \cdot e^{-k \cdot t} \cdot dt = \lim_{a \rightarrow \infty} C_0 \cdot (-1/k) \cdot e^{-k \cdot t} \Big|_{t_n}^a$$

$$= \lim_{a \rightarrow \infty} C_0 \cdot (-1/k) \cdot (e^{-k \cdot a} - e^{-k \cdot t_n})$$

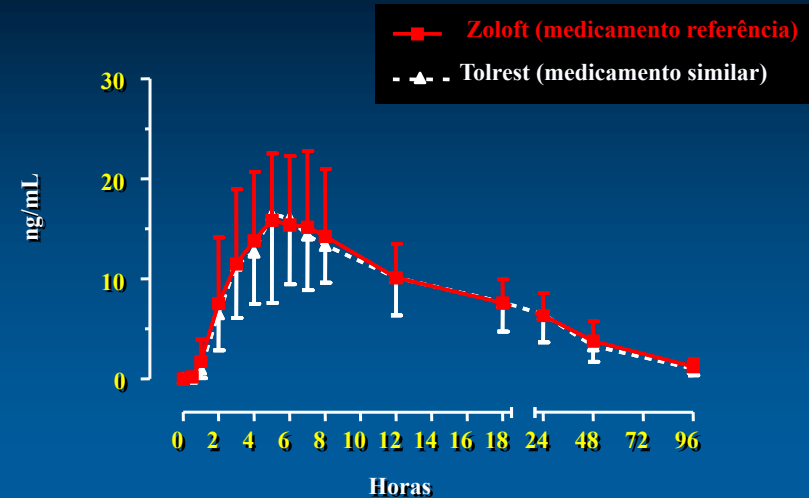
$$= C_0 \cdot (1/k) \cdot \lim_{a \rightarrow \infty} (e^{-k \cdot t_n} - e^{-k \cdot a})$$

$$= C_0 \cdot (1/k) \cdot (e^{-k \cdot t_n} - 0)$$

$$= (1/k) \cdot C_0 \cdot e^{-k \cdot t_n} = (1/k) \cdot C_n = ASC_{[t_n-\infty]}$$

$$ASC_{[0-\infty]} = ASC_{[0-t_n]} + ASC_{[t_n-\infty]} = \sum_{i=1}^n T_i + C_n / k$$

Concentração plasmática de sertralina em função do tempo (média de 24 vols)



Análise estatística de bioequivalência

TOL/ZOL	Análise Estatística	
	Média Geométrica	90% IC
AUC(0-inf)	94.6	89.3 – 100.3
C _{max}	99.9	91.73 – 108.8

Farmacocinética clínica

- Cálculo de parâmetros farmacocinéticos;
- avaliação da biodisponibilidade e interferências;
- estudos de bioequivalência.

Obrigado pela atenção!



Continuem cuidando-se!