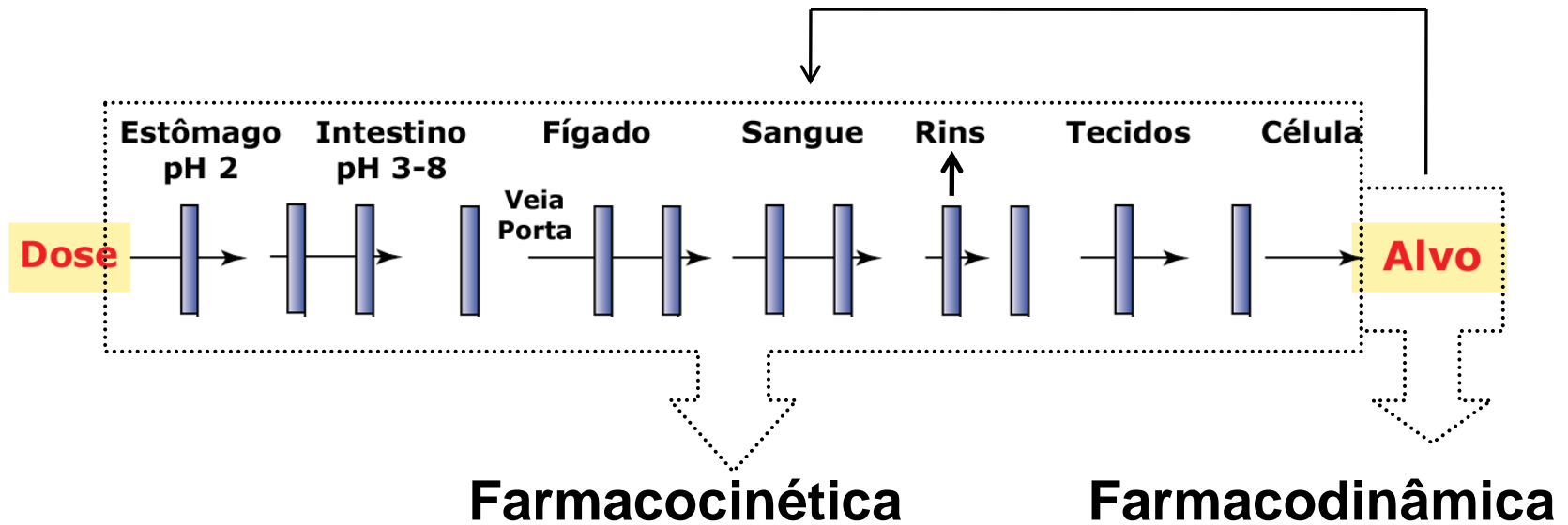




Propriedades farmacocinéticas no planejamento de fármacos

Prof. Dr. Andrei Leitão

A farmacocinética



ADME

A: absorção

M: metabolismo

D: distribuição

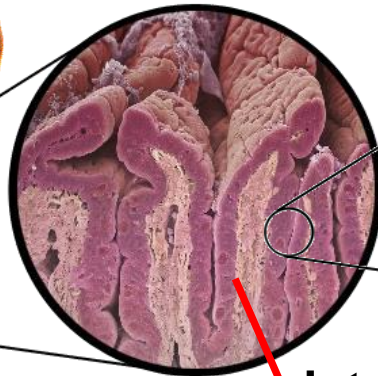
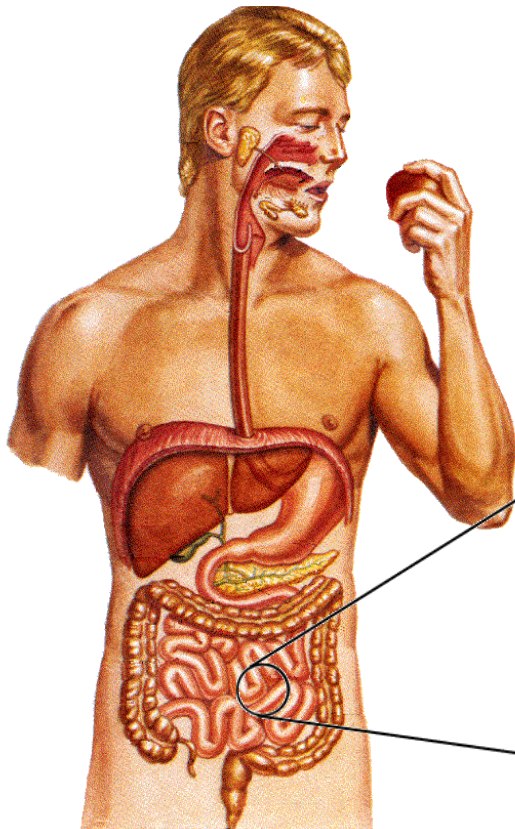
E: excreção

Absorção

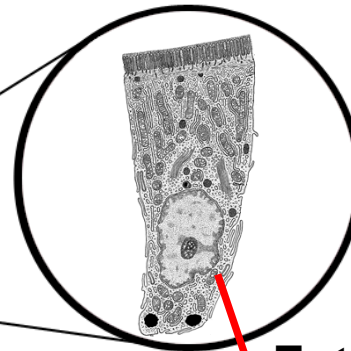
Principal via de administração: **Oral**

Outras vias também usadas:

- Pulmonar
- Retal
- Transdérmica
- Injetáveis
- Mucosas

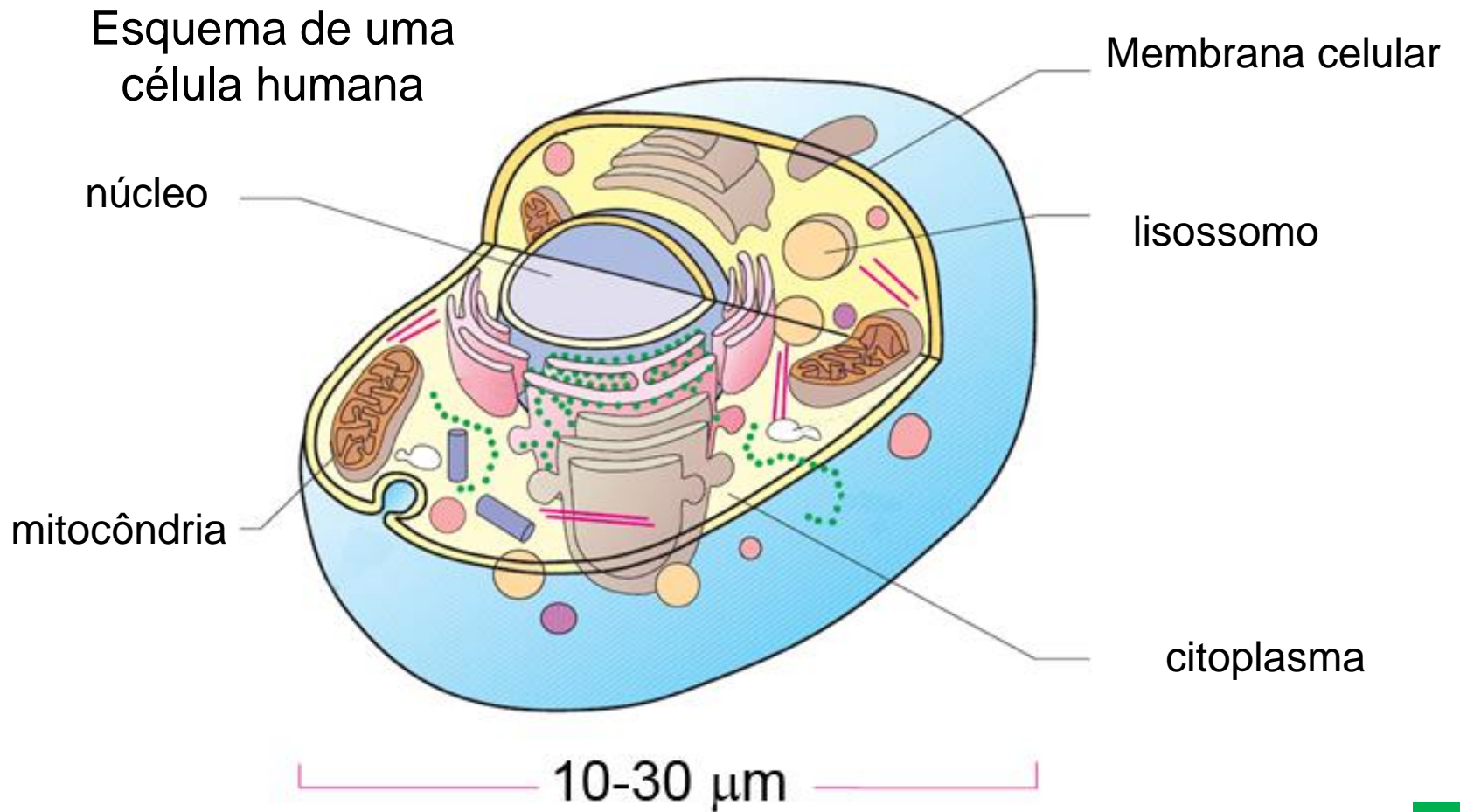


Intestino delgado



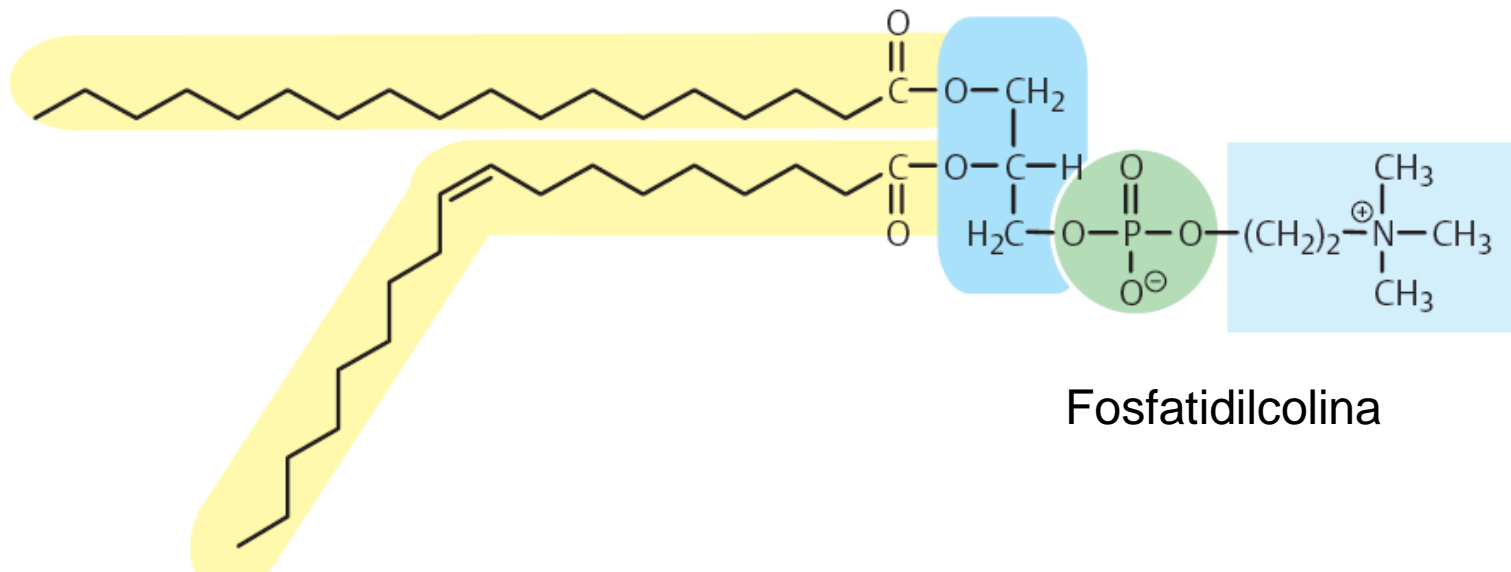
Enterócito

Absorção



Absorção

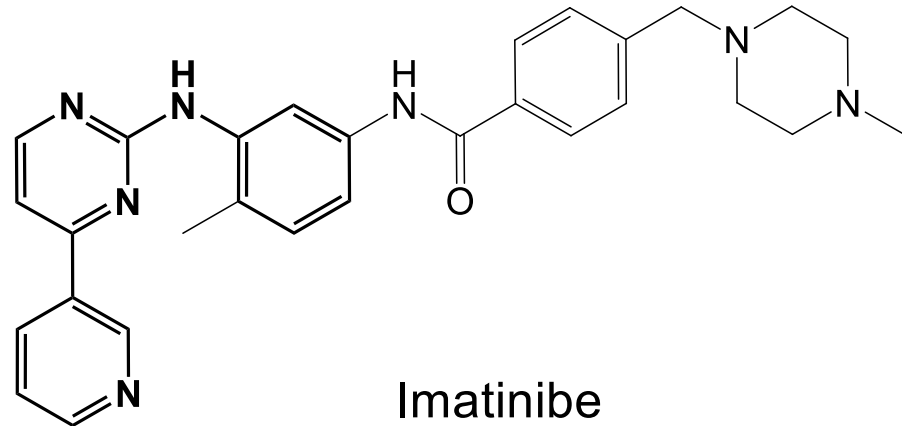
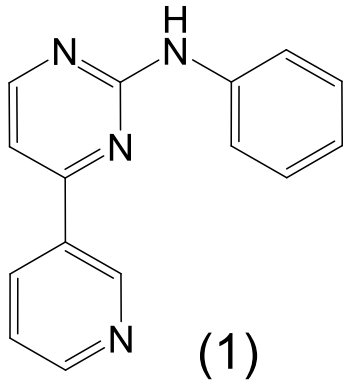
- ✓ Permeabilidade pela membrana é importante para a absorção



Como medir a permeabilidade

- ✓ Diversos métodos são aplicados para determinar a partição ($\log P$) da molécula
 - ✓ Sistemas que usam solventes pouco miscíveis, cromatografia líquida ou membranas artificiais
- ✓ Métodos *in vitro* em células → permeabilidade
- ✓ Modelos computacionais → cálculo de $\log P$.

Complexidade estrutural e permeabilidade/absorção



Propriedade	Composto matriz (1)	Imatinib (Gleevec [®])
Clog <i>P</i>	3,21	4,53
Massa molecular	248,29	493,62

Regra dos 5 de Lipinski (Ro5)

- ✓ Estabelecida para fármacos administrados por via oral:

$$MM \leq 500$$

$$\text{Clog } P \leq 5$$

Ligação hidrogênio: doadores ≤ 5

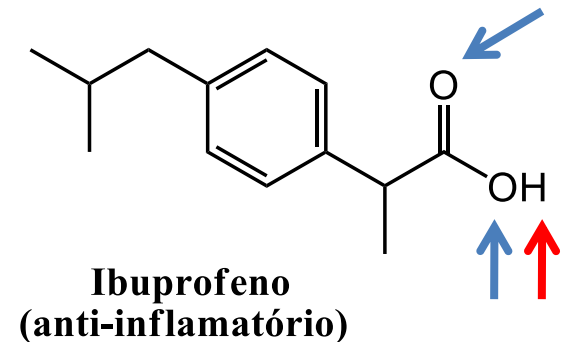
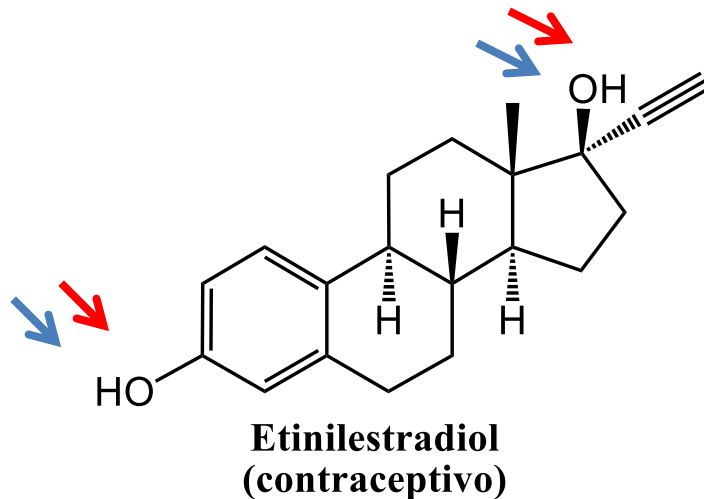
aceitadores ≤ 10

Número de violações ≤ 1

- ✓ 90% dos compostos seguem a “regra”
- ✓ Produtos naturais não seguem a “regra”

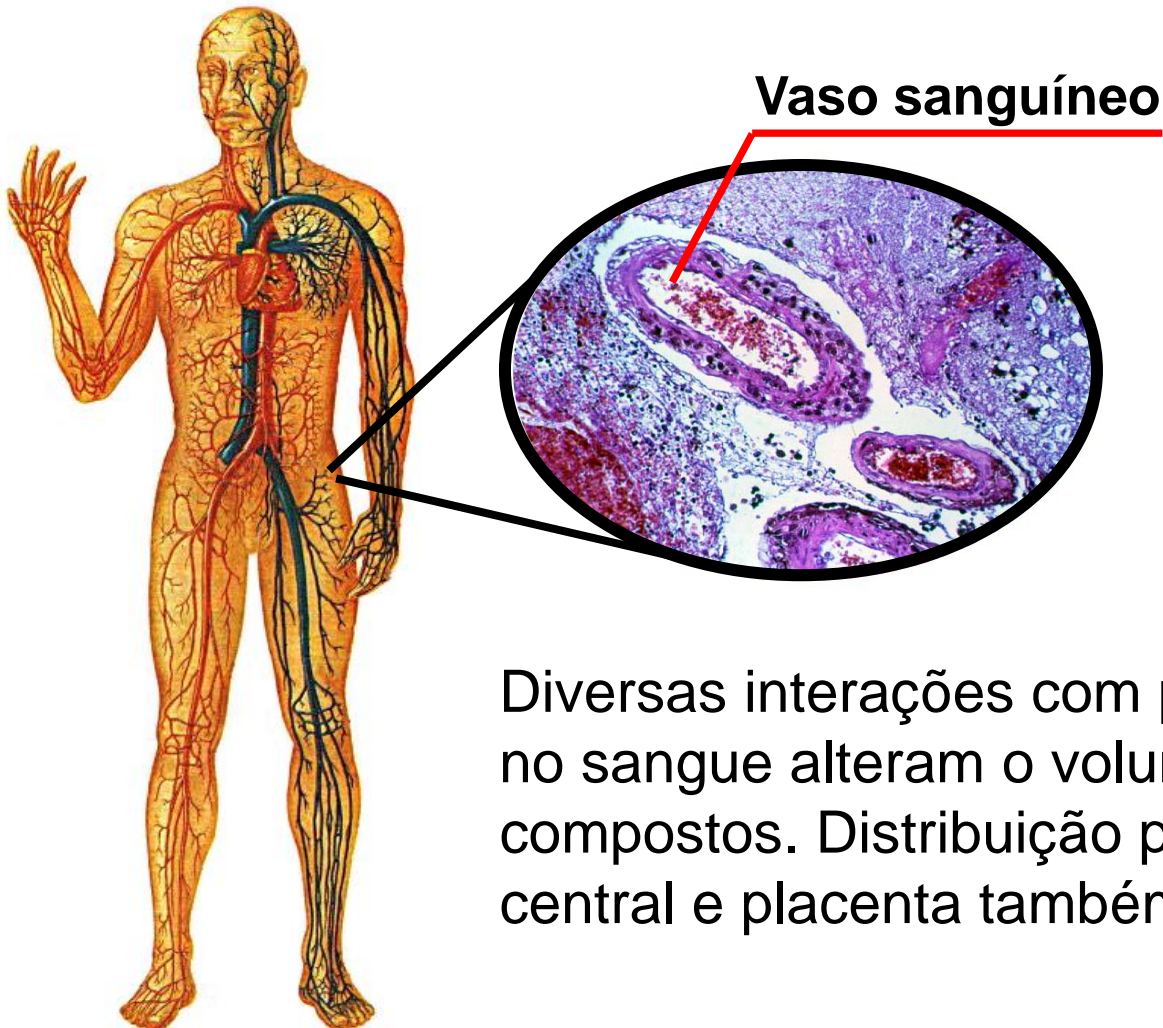
Regra dos 5 de Lipinski

Exemplos:



Massa Molecular:	296,4	206,3
CLog P:	3,86	3,68
Ligação hidrogênio		
Doadores: →	2	1
Aceitadores: →	2	2
Número de violações:	0	0
Administração:	Via oral	Via oral

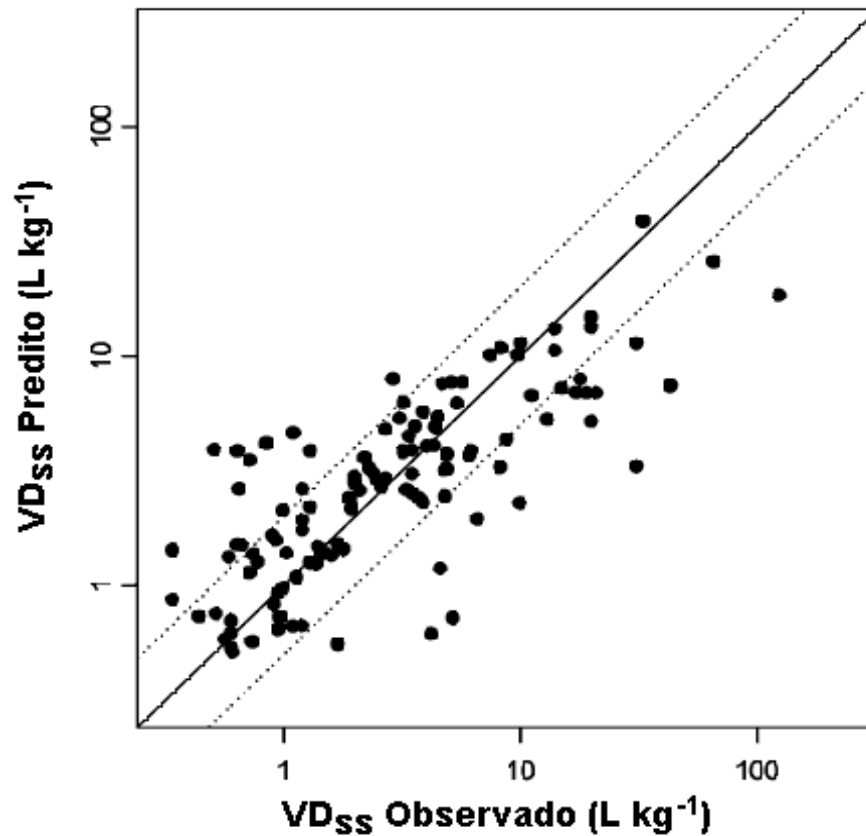
Distribuição



Diversas interações com proteínas plasmáticas no sangue alteram o volume de distribuição dos compostos. Distribuição para o sistema nervoso central e placenta também é importante.

Distribuição

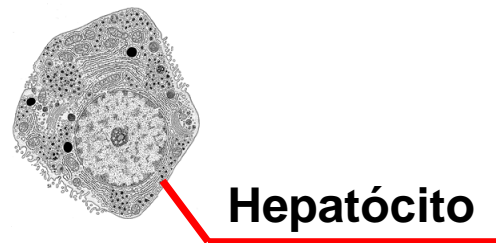
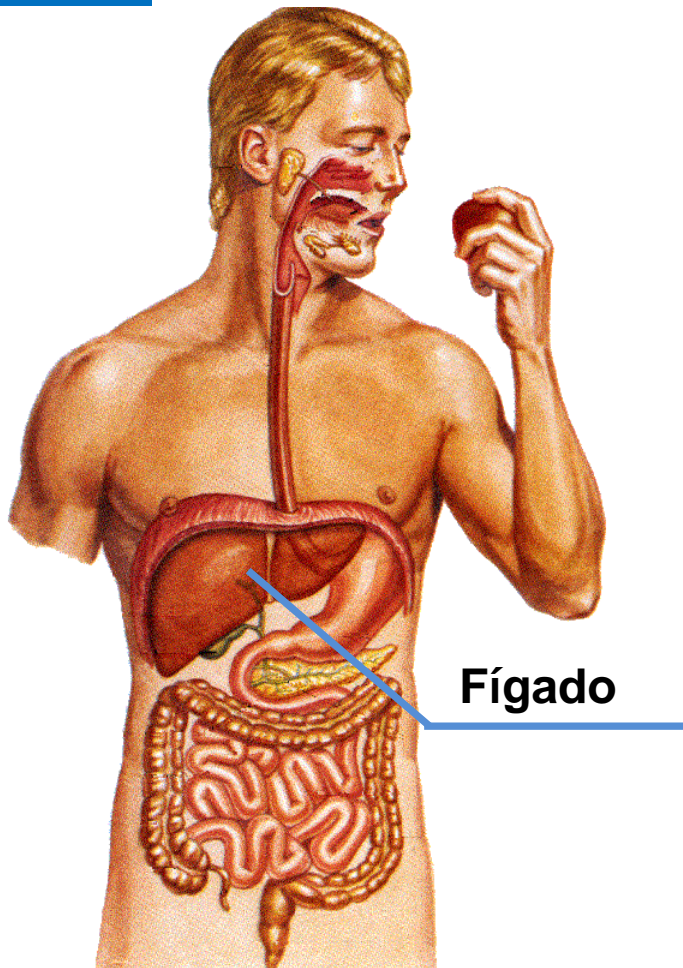
Relação entre VD_{ss} calculado e predito para uma série de moléculas



Metabolismo

Principal via de metabolismo é a hepática (fígado).

A priori, todas as células podem metabolizar compostos, mas com graus diferenciados.



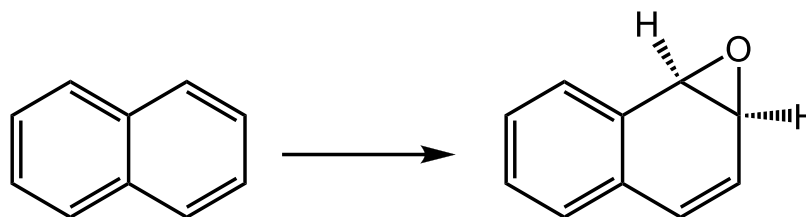
Fases do metabolismo

- ✓ Reações mais comuns envolvem:
 - ✓ **Fase I:**
 - ✓ Oxidação
 - ✓ Redução
 - ✓ Desalquilação
 - ✓ Hidrólise
 - ✓ **Fase II:**
 - ✓ Glicuronidação
 - ✓ Metilação
 - ✓ Acilação
- ✓ Reações de oxi-redução são comumente realizadas pelas enzimas da família do citocromo P450

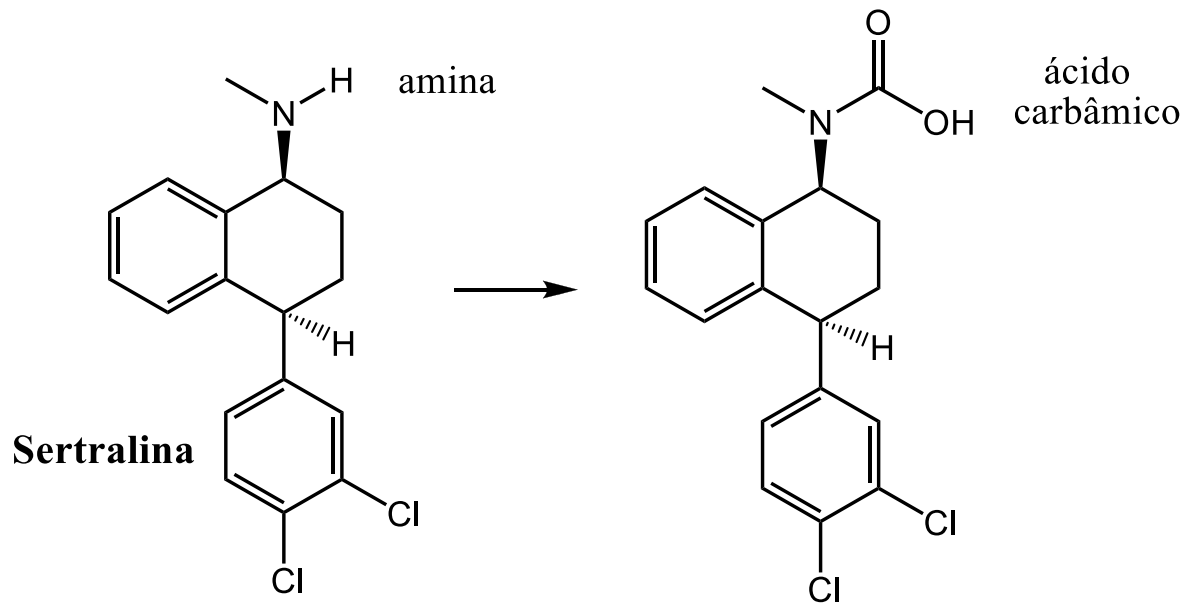
Algumas reações de Fase I:

✓ **Oxidação:**

✓ **Epoxidação:**

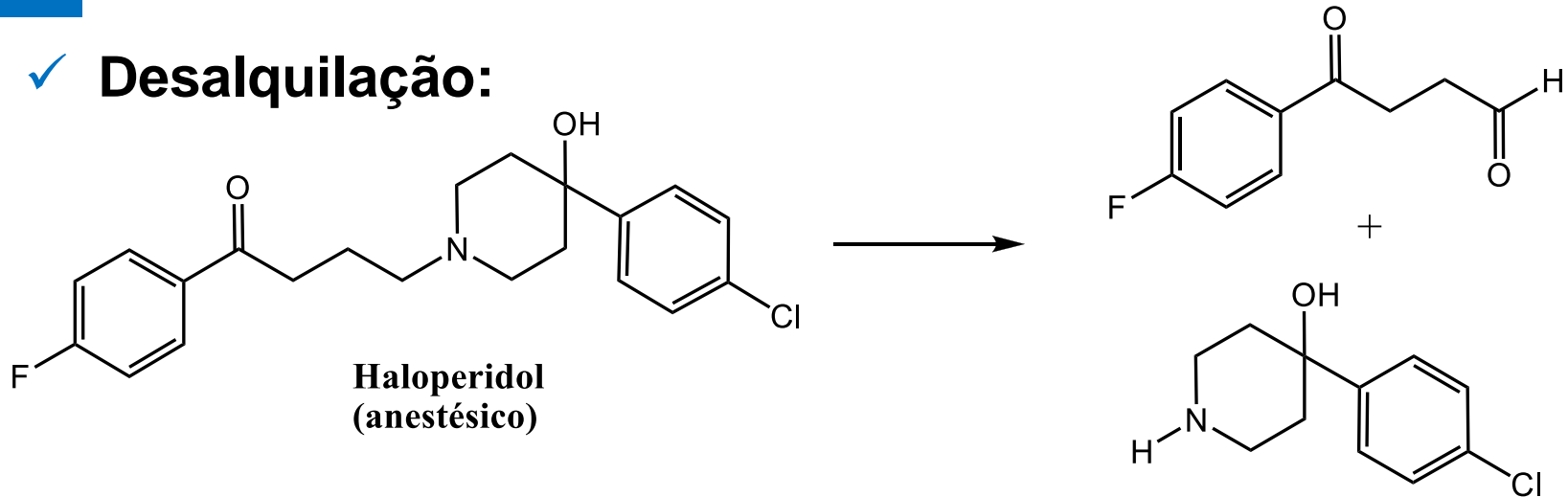


✓ **Carboxilação:**

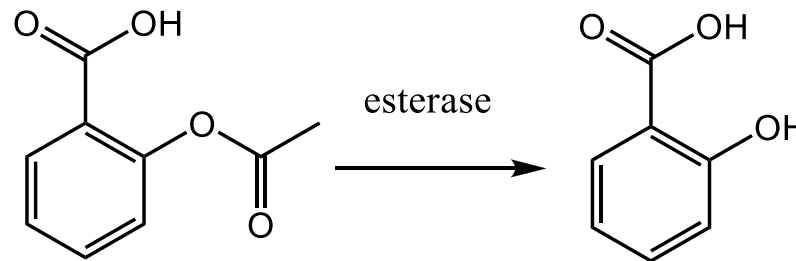


Algumas reações de Fase I:

✓ Desalquilação:



✓ Hidrólise:

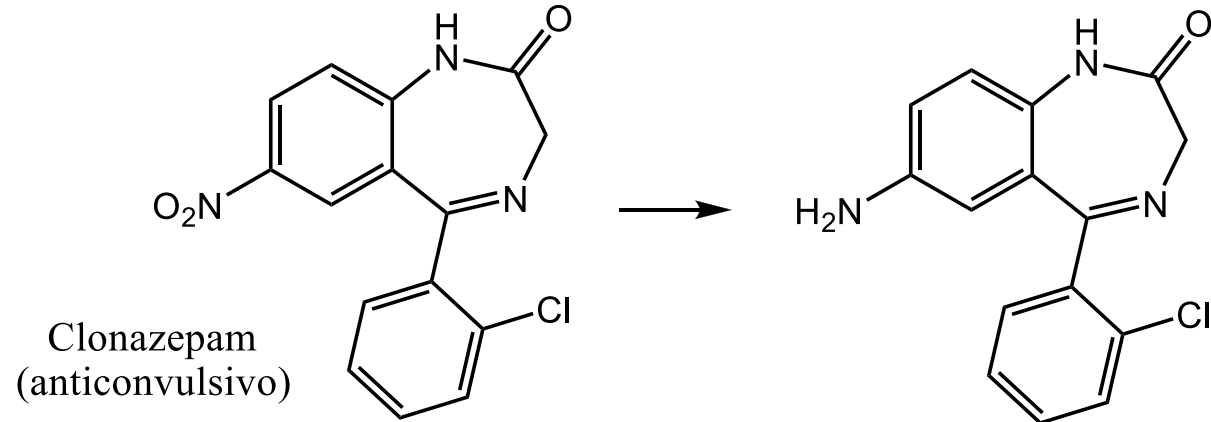


Ácido acetilsalicílico

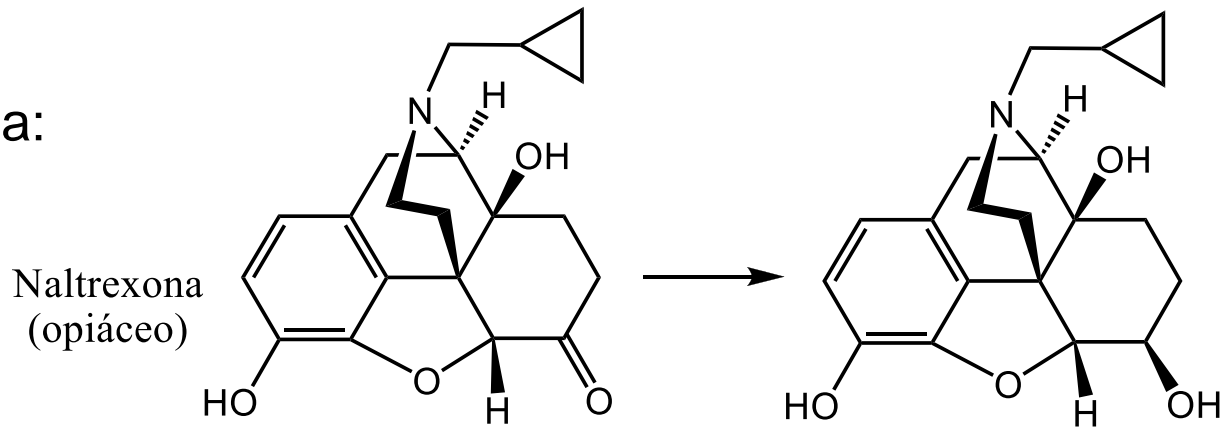
Algumas reações de Fase I:

✓ **Redução:**

✓ **Grupo nitro:**

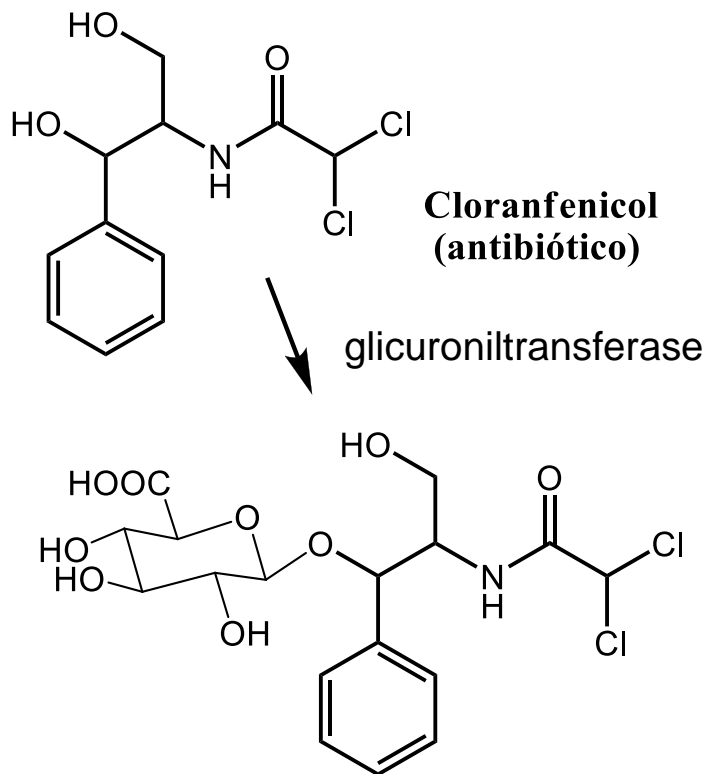


✓ **Carbonila:**

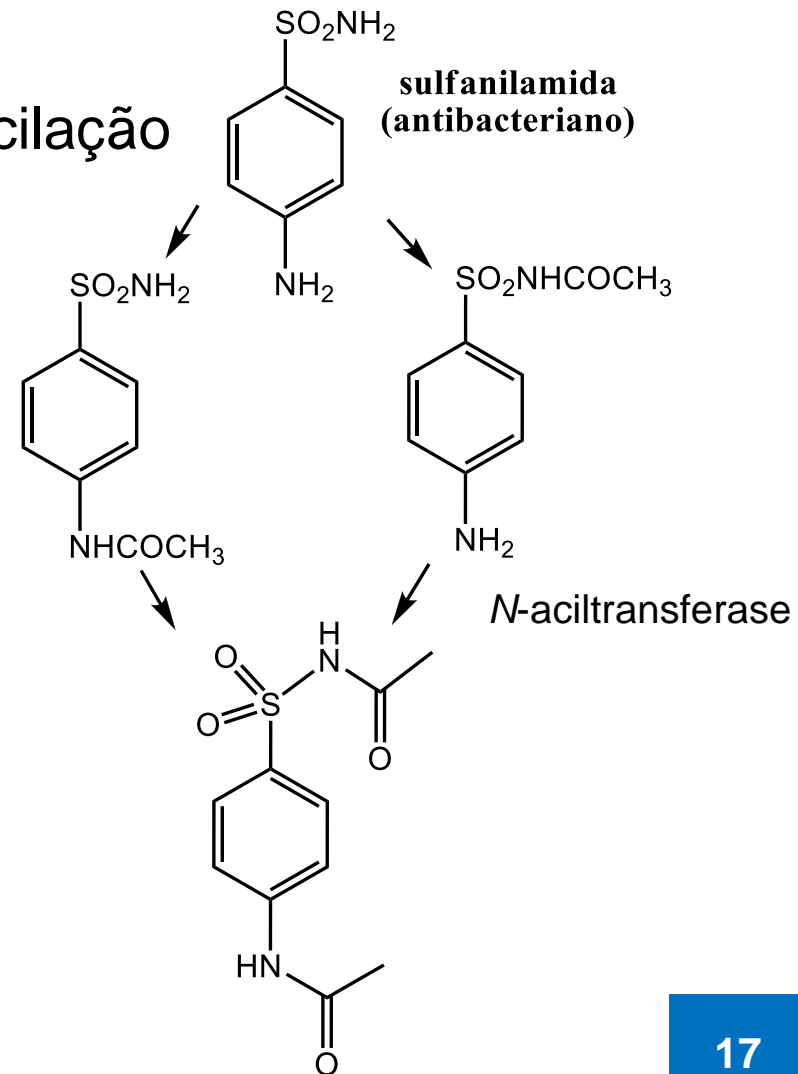


Algumas reações de Fase II:

✓ Conjugação (Ex.: glicuronidação)

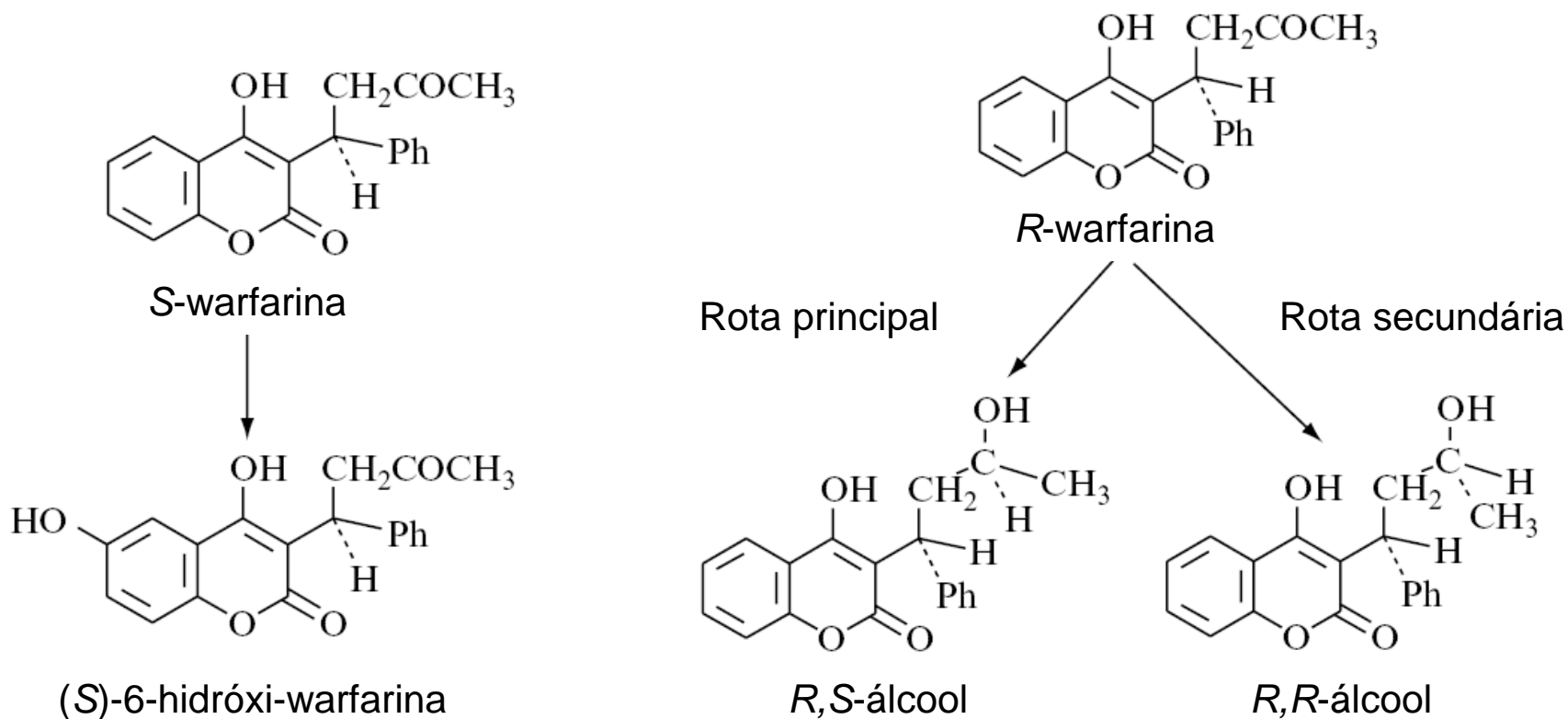


✓ Acilação



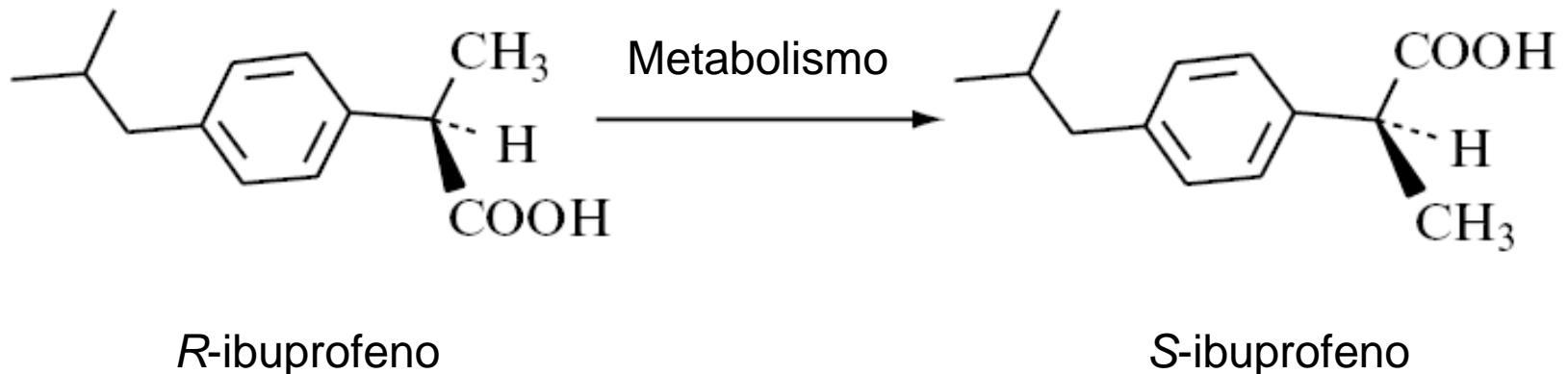
Reações regiosseletivas e estereosseletivas

O anticoagulante warfarina (S, R) possui diferentes rotas de metabolismo



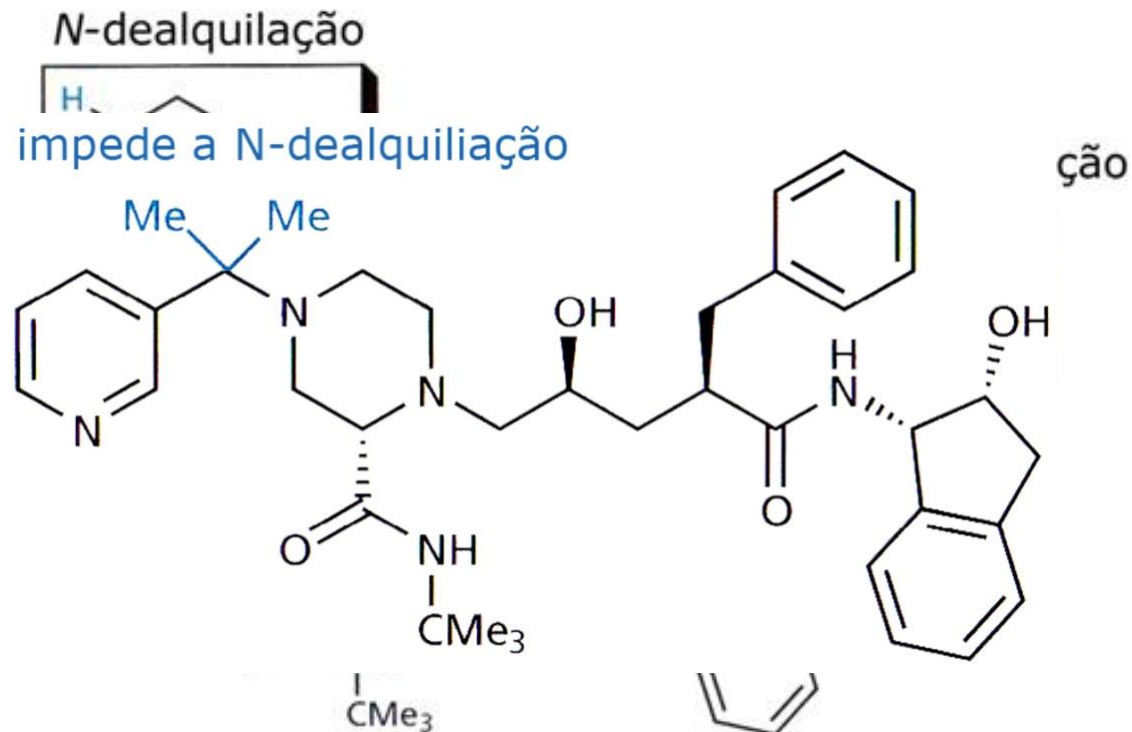
Interconversão de estereoisômeros

- ✓ Racemato do ibuprofeno é administrado. *R*-ibuprofeno é inativo, mas é metabolizado a *S*-ibuprofeno no organismo.



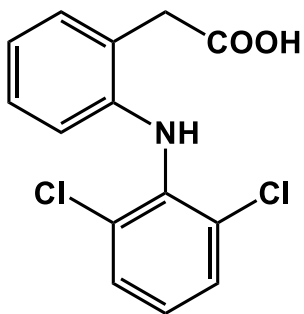
Aplicação no planejamento de fármacos

Aumento da meia-vida por bloqueio do metabolismo



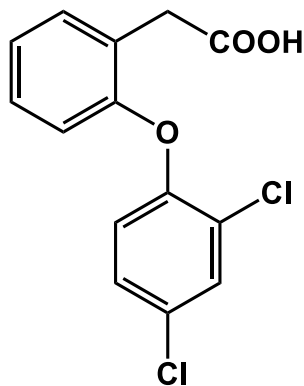
O metabolismo no planejamento de moléculas bioativas

Aumento do tempo de meia-vida



Diclofenaco

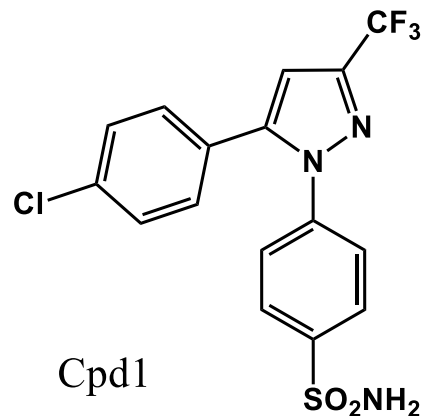
Meia-vida: 1 h



Fenclofenaco

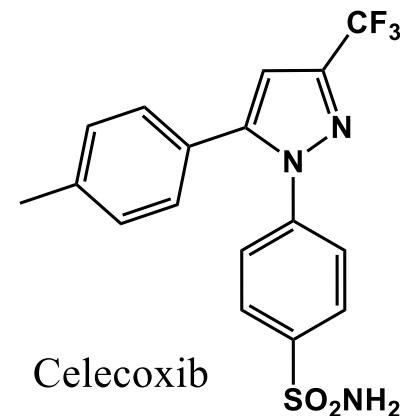
> 20 h

Redução do tempo de meia-vida



Cpd1

680 h (cães)



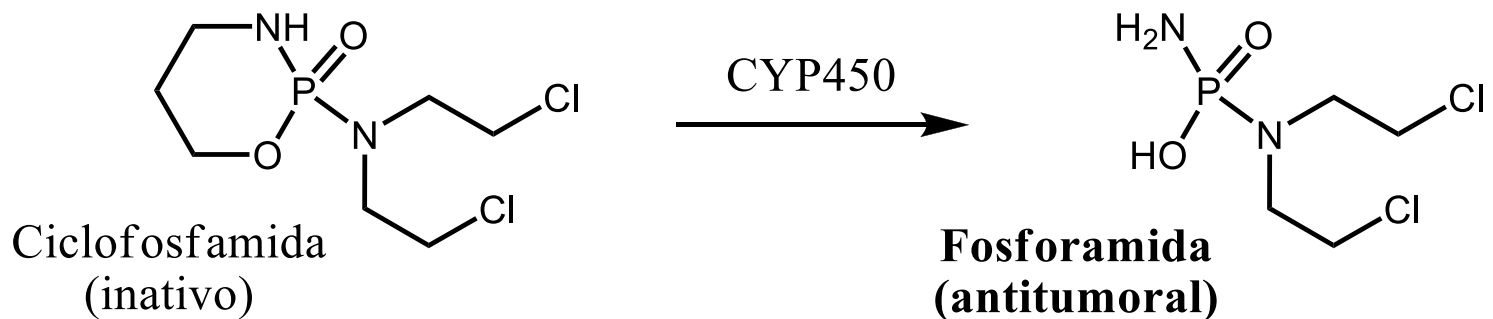
Celecoxib

9 h (cães)
10-12 h (humanos)

Aplicação no planejamento de fármacos

Pró-fármacos

Um pró-fármaco é uma molécula inativa e depende da reação enzimática para gerar um metabólito, que é o fármaco.



Excreção

- ✓ Excreção renal é a principal
- ✓ Poucos dados disponíveis por causa dos estudos *in vivo*
- ✓ Modelos *in vitro* inexistentes
- ✓ Sem modelos computacionais adequados em amplo uso

