

Interação

Fármaco- Biofase



Quais os caminhos percorridos por um fármaco na biofase ?

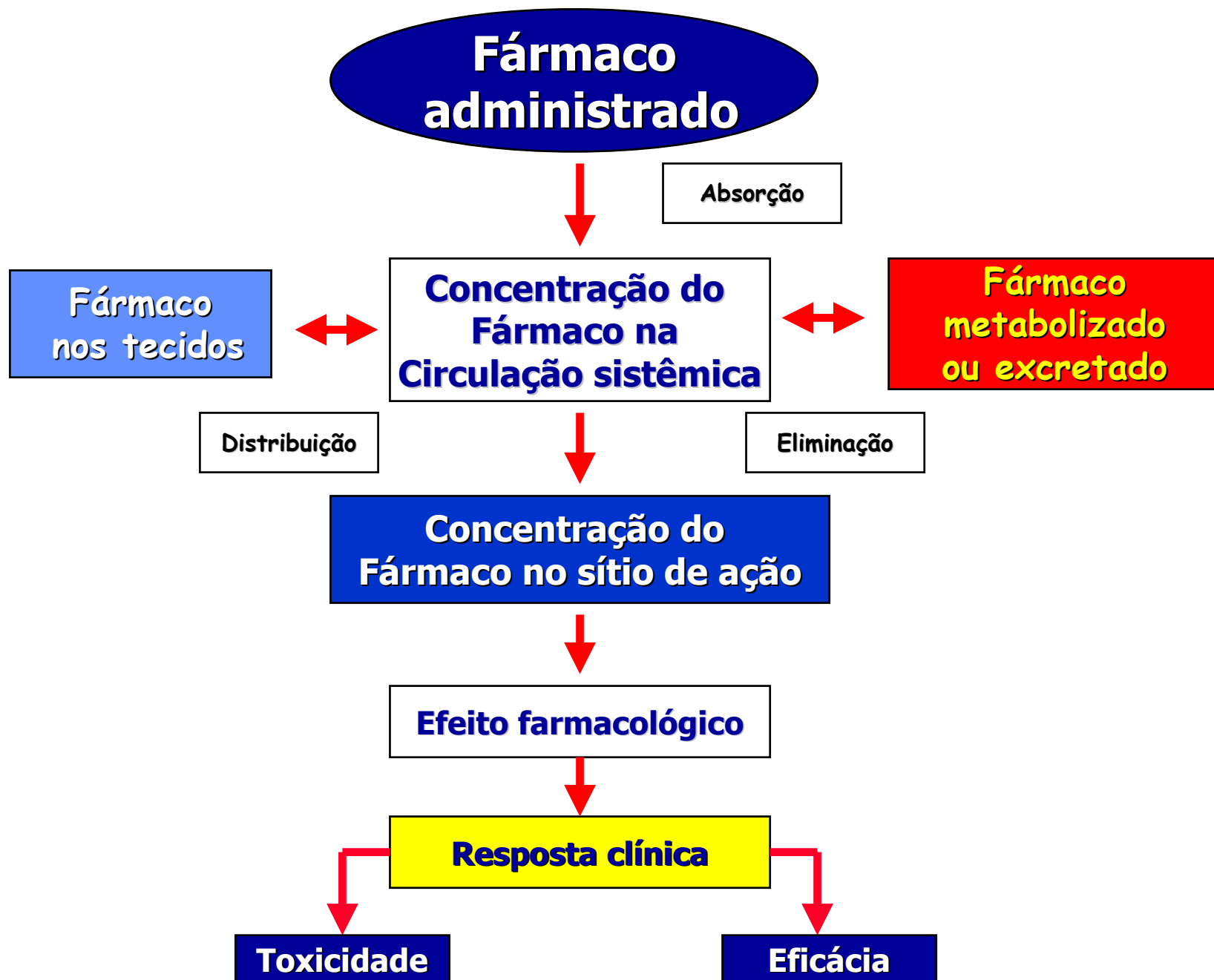
O que é biofase ?

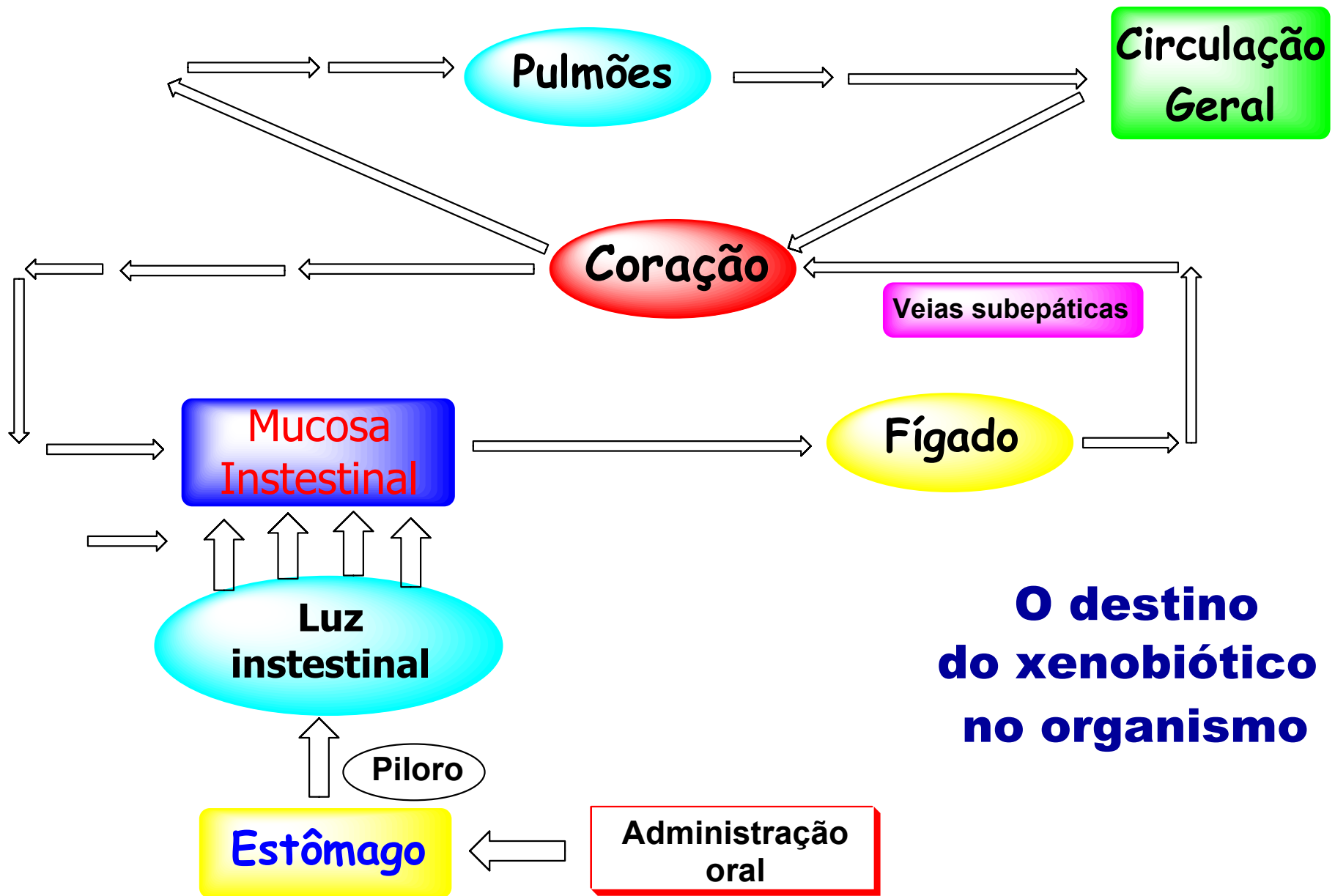


O que é farmacocinética e farmacodinâmica?

Qual é a importância na relação fármaco-biofase?

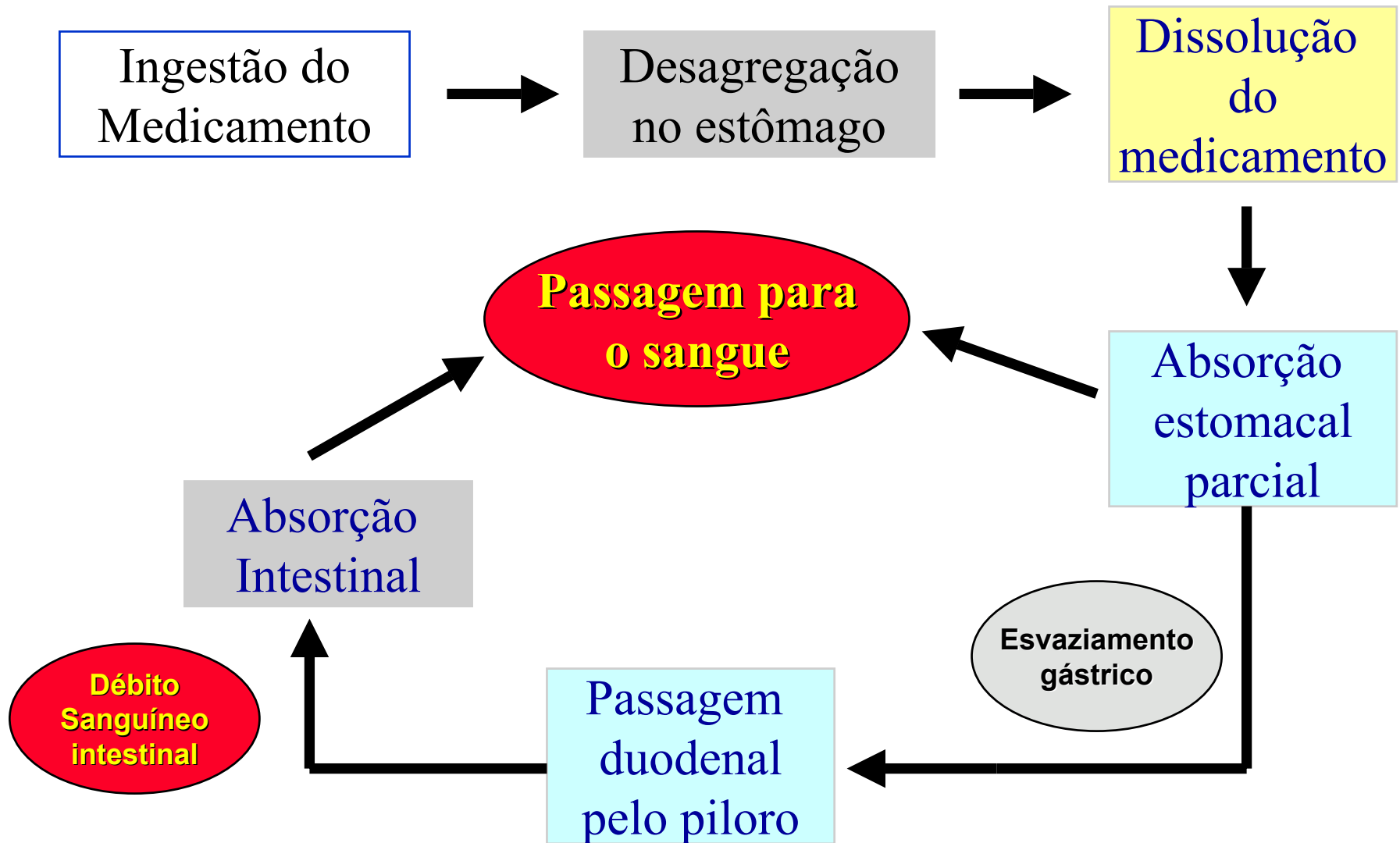
Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção (o processo ADME)





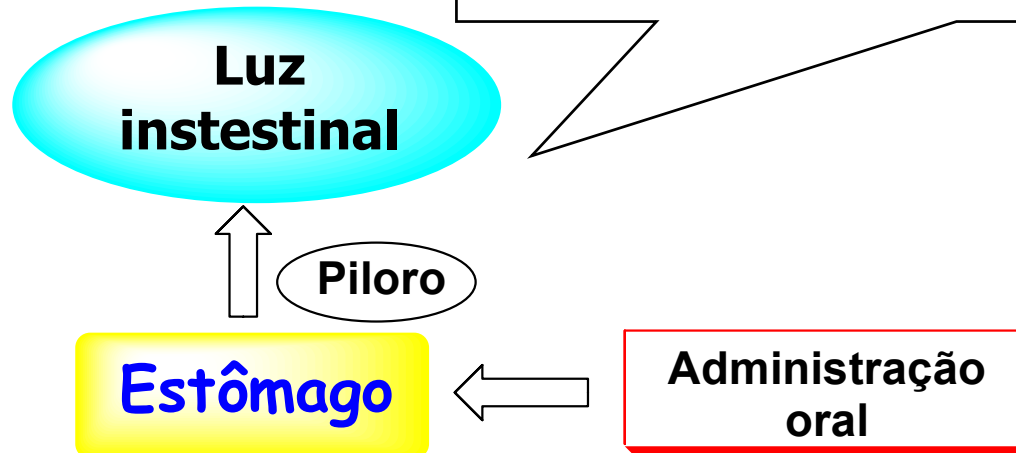
**O destino
do xenobiótico
no organismo**

As diferentes etapas da absorção



Fatores que afetam a administração oral

- Desintegração da forma farmacêutica
- Dissolução das partículas
- Estabilidade química do fármaco
- Estabilidade do fármaco frente as enzimas
- Motilidade e mistura no trato GI
- Presença e tipo de alimento
- Passagem através da parede do trato GI
- Fluxo sanguíneo no trato GI
- Tempo de esvaziamento gástrico



Parâmetros físico-químicos importantes

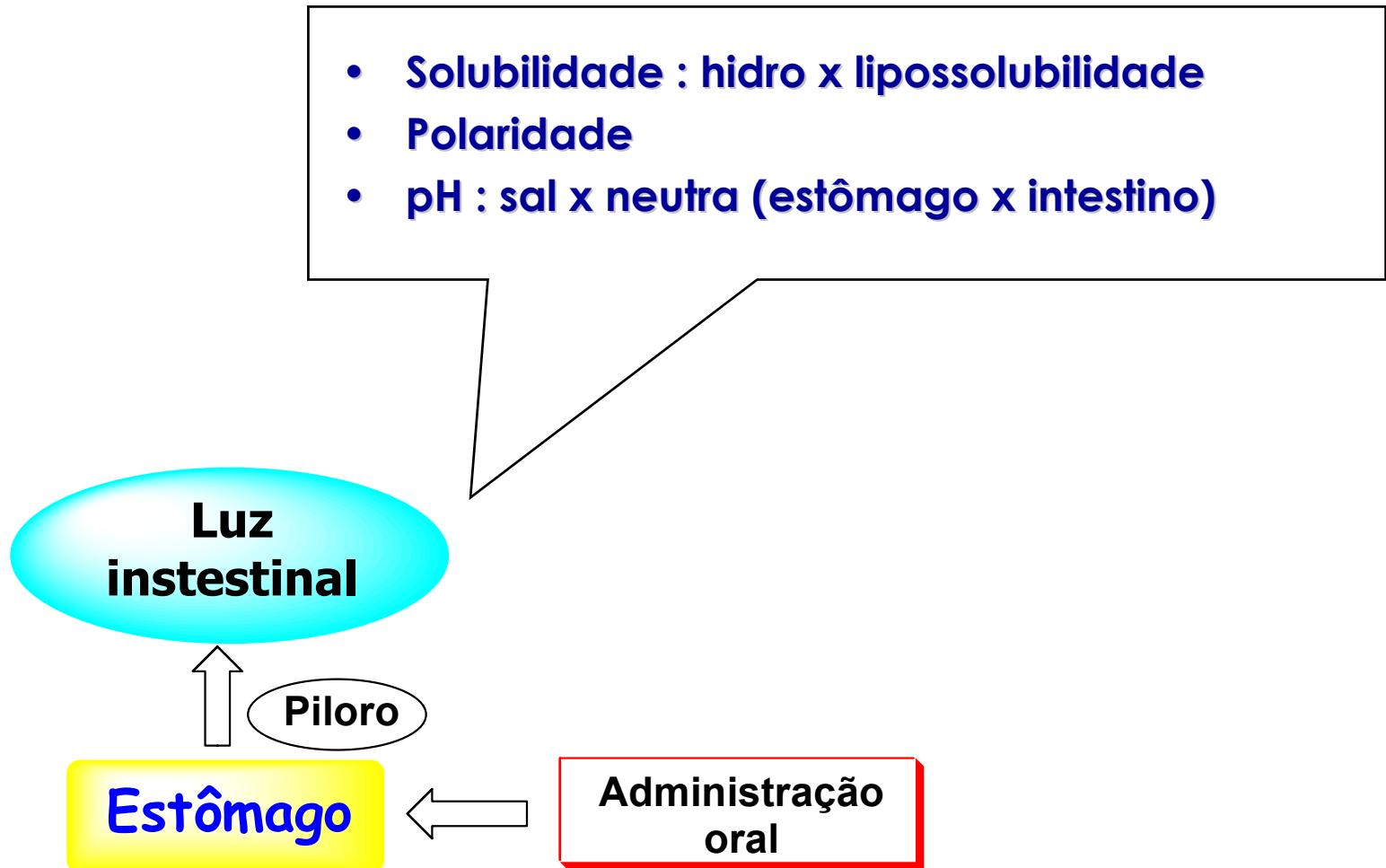
- Solubilidade : hidro x lipossolubilidade
- Polaridade
- pH : sal x neutra (estômago x intestino)

**Luz
intestinal**

Piloro

Estômago

**Administração
oral**

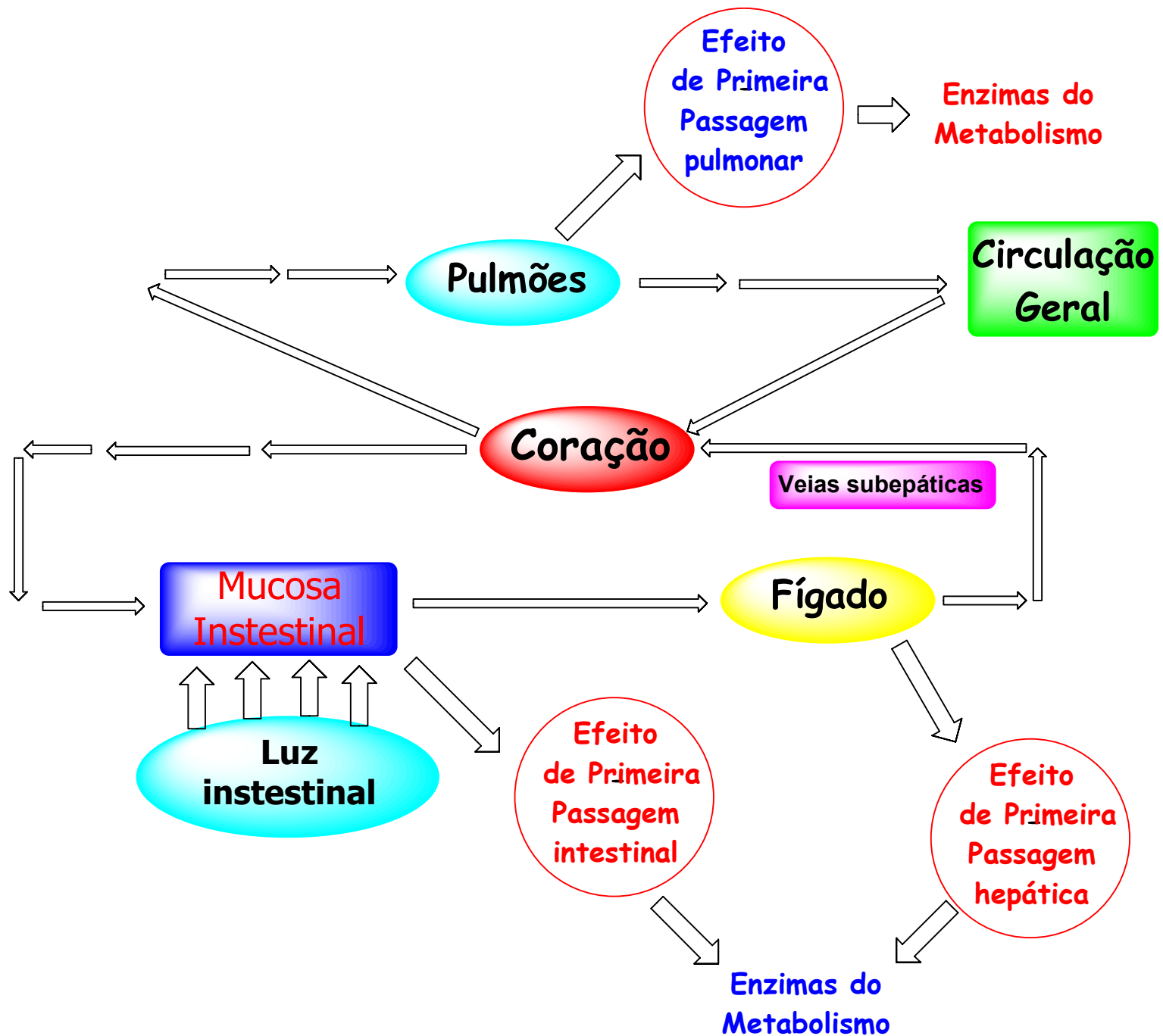


Efeito de primeira passagem

Definição:

Consiste em uma perda do medicamento por biotransformação (ou metabolismo) pela ação das enzimas de um órgão, desde o primeiro contato da substância medicamentosa com este órgão.

A substância medicamentosa se encontra transformada em produtos denominados metabólitos.



Biodisponibilidade

- **Corresponde à fração ou a percentagem da substância (xenobiótico) que após a administração atinge a circulação geral**
 - **A quantidade absorvida**
 - **A quantidade eliminada pelas diferentes etapas de primeira passagem**

BIOTRANSFORMAÇÃO

Objetivo:

Converter substância lipofílicas em hidrofílicas com o objetivo de facilitar o processo de excreção.

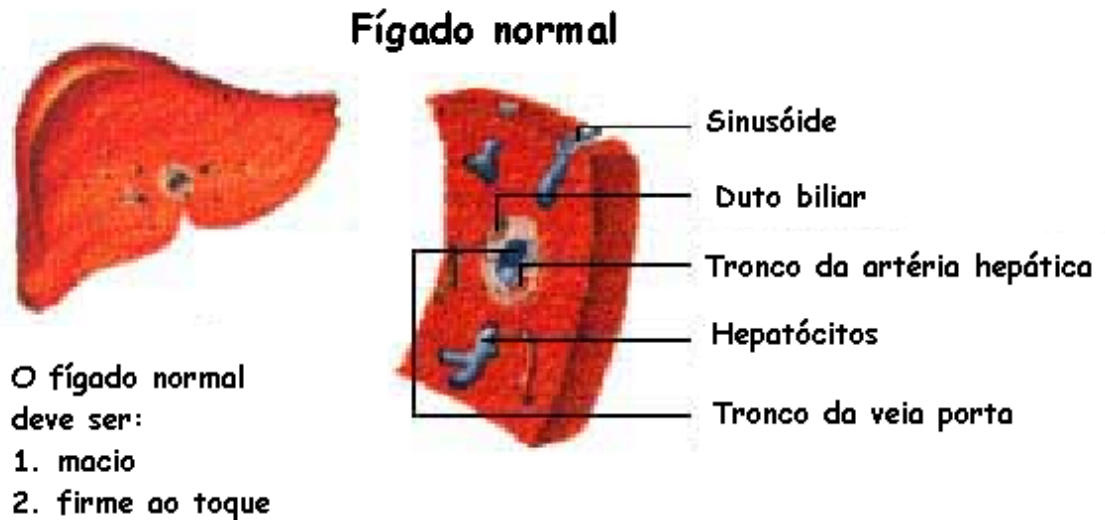
Metabolismo x Biotransformação

Onde ocorre o processo ?

Como o processo ocorre ?

Dois Tipos de Reação:

Reações não sintéticas
Reações sintéticas



Fases da Biotransformação



Fase I: reações catalisadas pela família de enzimas citocromo P_{450} e por outras enzimas do retículo endoplasmático

Reações não sintéticas: Oxidação, hidrólise, dealquilação, desaminação, desalogenação, formação de anéis e quebra de ligações.



Fase II: reações de conjugação, ou seja, síntese de substâncias através da ligação covalente entre substâncias químicas absorvidas ou dos produtos obtidos na fase I, com substâncias, tais como, glutatona, ácido glucurônico, aminoácidos

O complexo Citocromo P₄₅₀

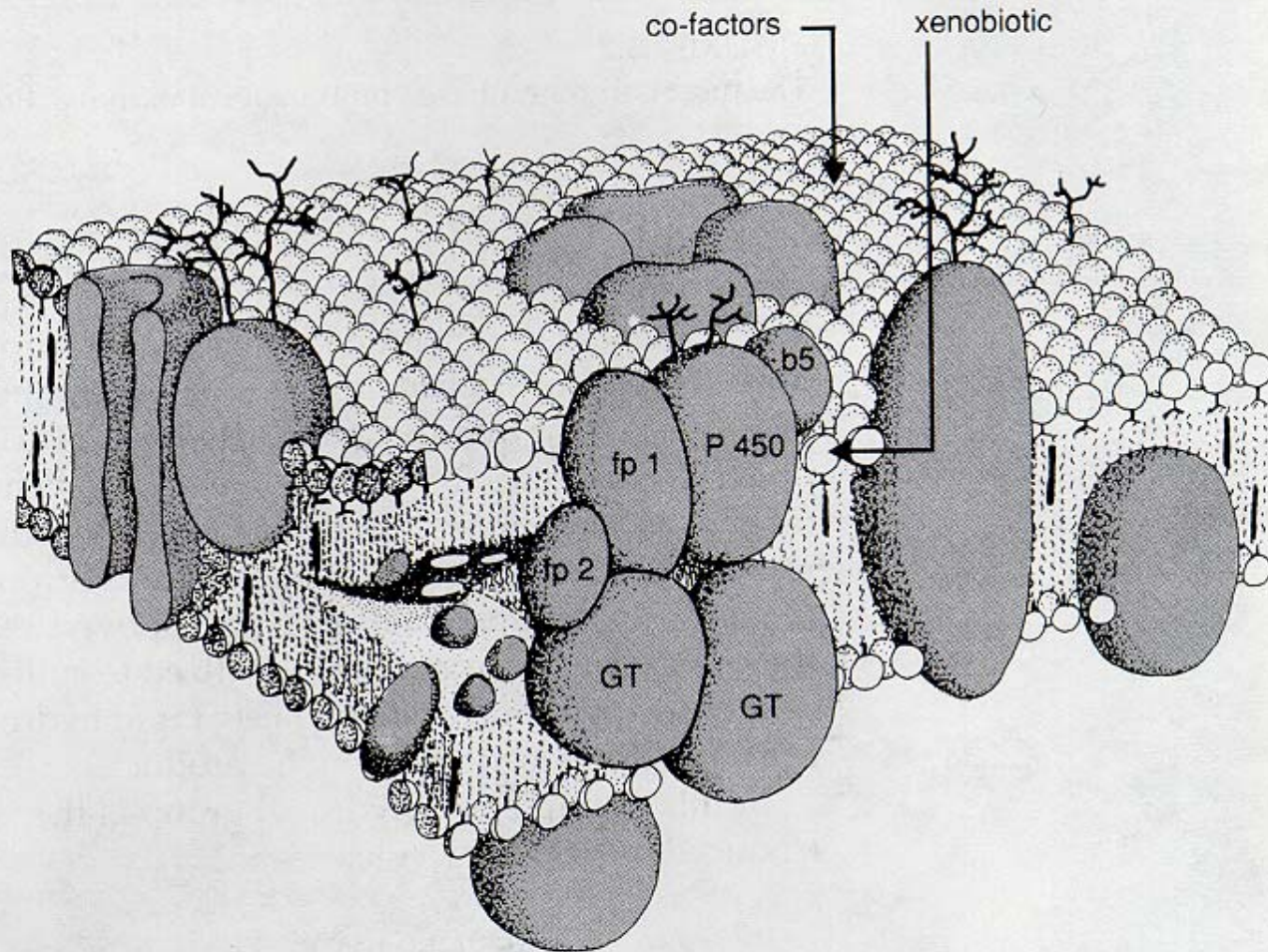
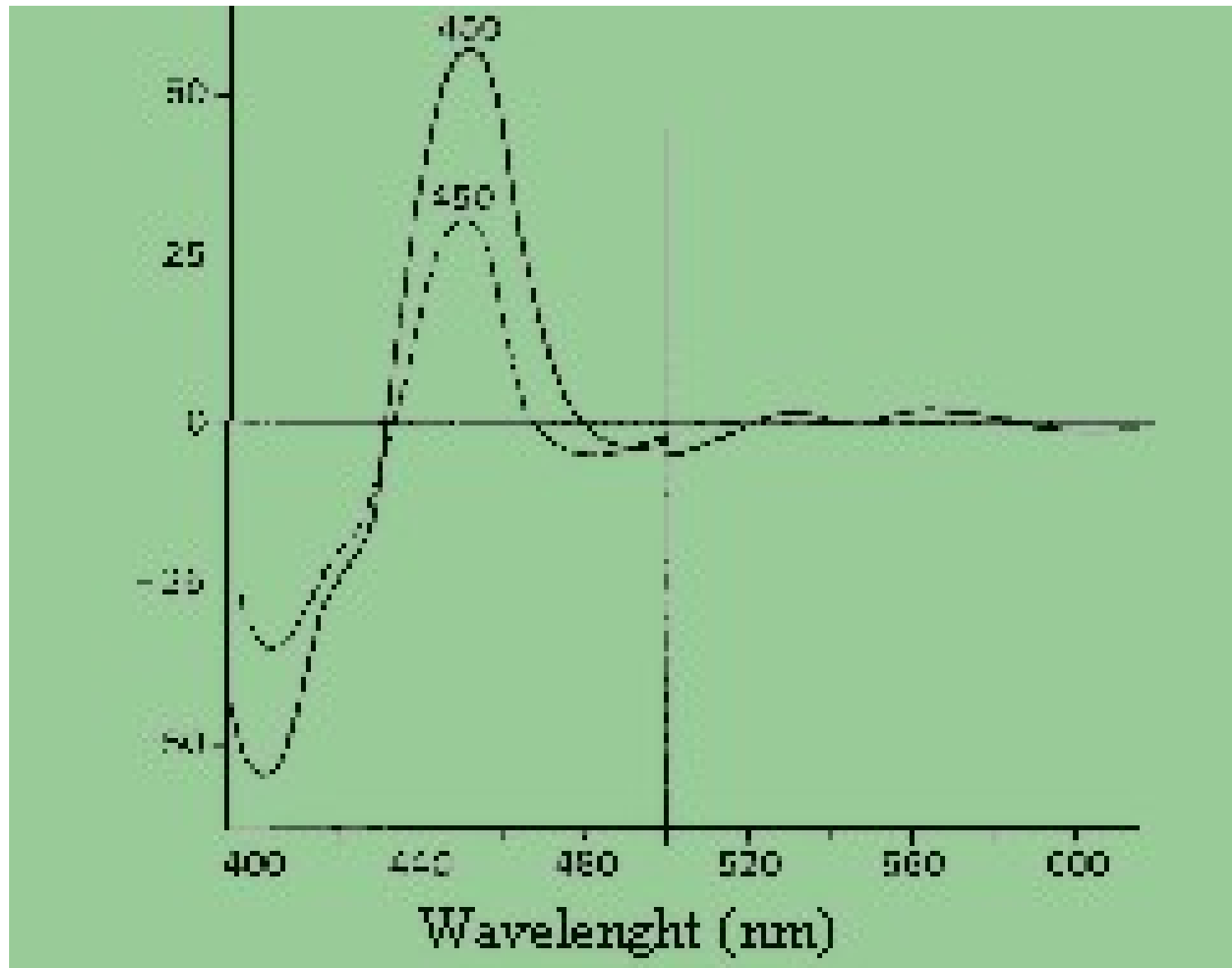


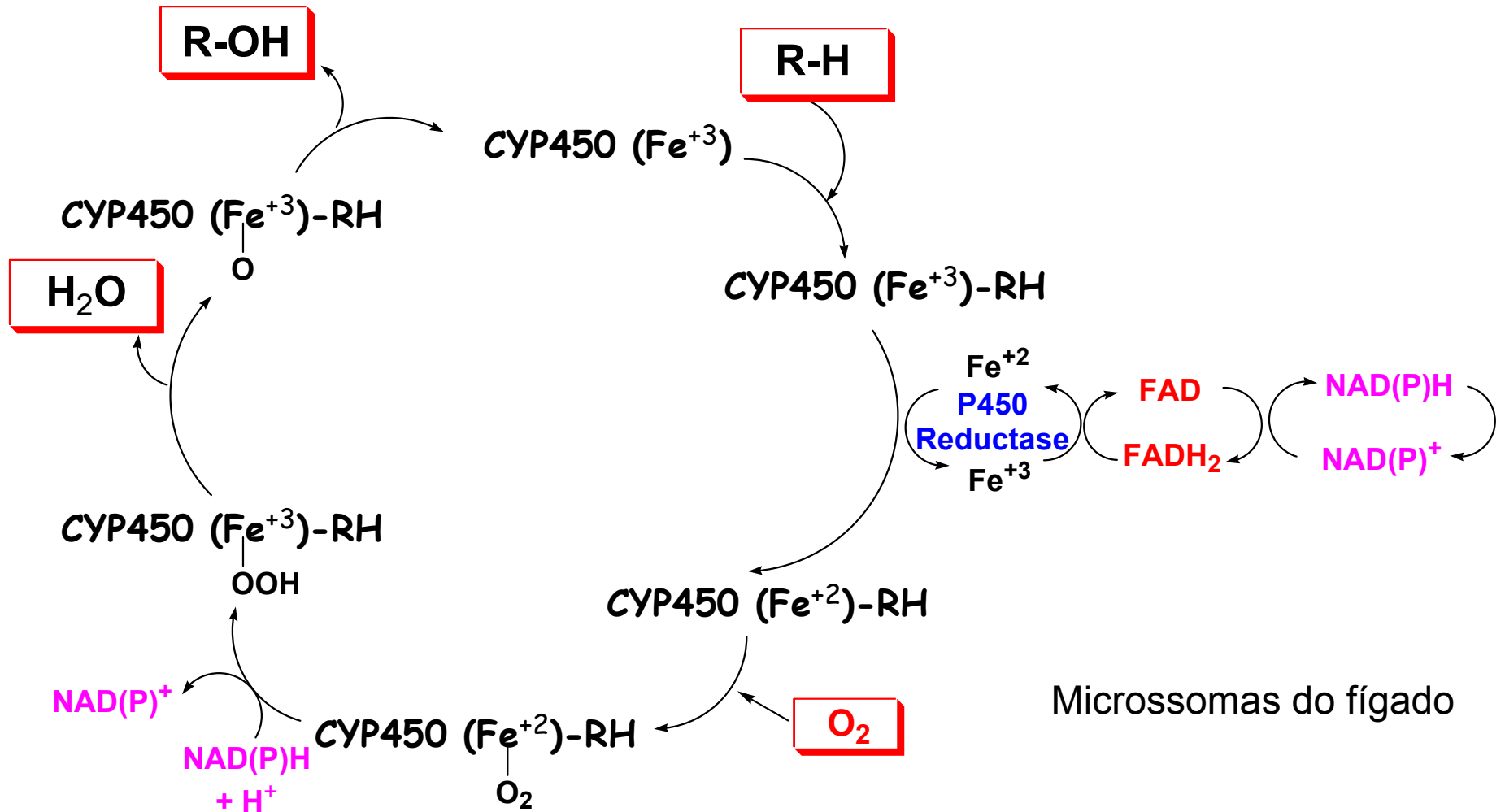
FIGURE 3.3

Localization of the mixed-function oxidase system in the membrane of the smooth endoplasmic reticulum (SER) in the cell.

O sistema citocromo P_{450} - Por que do nome?



O sistema citocromo P₄₅₀



Microssomas do fígado

Isoformas do citocromo P₄₅₀

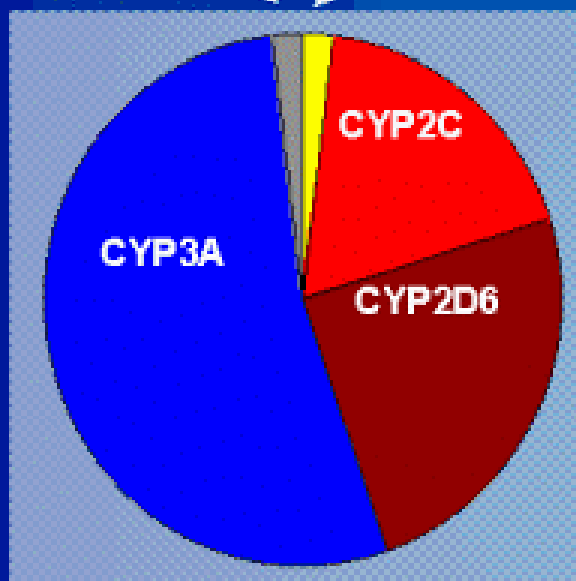
- CYP1A2
 - CYP3A
 - CYP2C9
 - CYP2C19
 - CYP2D6
- Nomenclatura do Citocromo P450;
p.ex: CYP2D6
 - CYP = citocromo P450
 - 2= família genética
 - D= sub-família genética
 - 6= gem específico
 - Essa nomenclatura é baseada nos dados genéticos: não tem nenhuma implicação funcional

A estrutura tridimensional do citocromo P₄₅₀

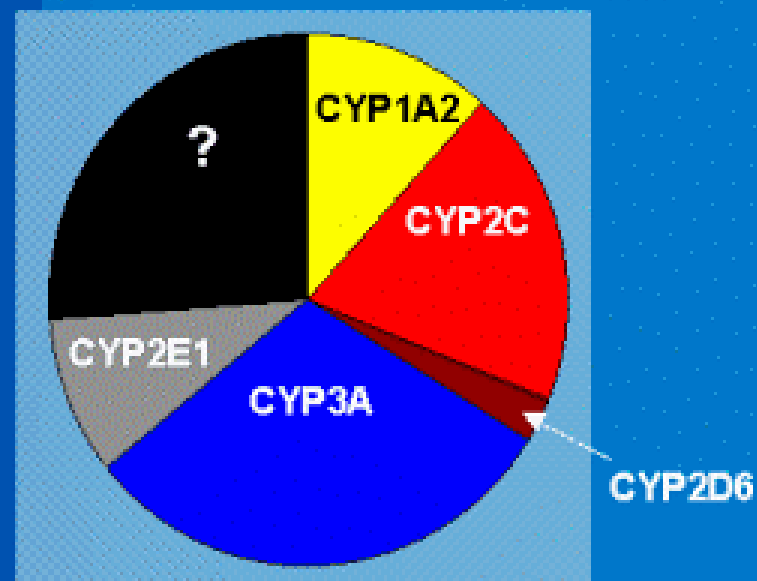


CYP450

Relative Importance of
P450s in Drug Metabolism



Relative Quantities
of P450s in Liver



A especificidade de ação das isoenzimas CYP450

Citocromo P4503A

- **Responsável pelo metabolismo de:**
- maioria dos bloqueadores do canal de cálcio; benzodiazepínicos; a maioria dos inibidores de HIV protease; a maioria dos inibidores de HMG-CoA-reductase; clitosporina; a maioria dos anti-histamínicos não sedativos; cisapride.
- **Presente no trato GI**

Inibidores do Citocromo P4503A

- Cetoconazol; itraconazol; fluconazol; cimetidina; claritromicina; etritromicina; troleandomicina; suco de grapefruit.

A especificidade de ação das isoenzimas CYP450

Citocromo P450 2D6

- Ausente em 7% dos caucasianos e em 1-2% dos não caucasianos
- Hiperativo em mais de 30% da população da África tal.
- Catalisa o metabolismo primário de: codeína, muitos B-bloqueadores e muitos antidepressivos

Inibidores do Citocromo P450 2D6

- Fluoxetina, haloperidol, paroxetina e quinidina

A especificidade de ação das isoenzimas CYP450

Citocromo P450 2C9

- Ausente em 1% dos caucasianos e afro-americanos
- Catalisa o metabolismo primário de: maioria dos NSAIDs (inclusive os COX-2); S-warfarina (forma ativa); fenitoína.

Inibidores do Citocromo P450 2C9

- Fluconazol

A especificidade de ação das isoenzimas CYP450

Citocromo P450 2C19

- Ausente em 20-30% dos asiáticos e 3-5% dos caucasianos
- Catalisa o metabolismo primário de: diazepam; fenitoína; omeprazol

Inibidores do Citocromo P450 2C19

- Omeprazol, isoniazida, cetoconazol

A especificidade de ação das isoenzimas CYP450

Citocromo P450 1A2

- Induzido pelo tabaco
- Catalisa o metabolismo primário de: teofilina, imipramina, propanolol, clozapina

Inibidores do Citocromo P450 1A2

- Muitos antibióticos fluoroquinolonas, fluvoxamina, cimetidina

Reações Catalisadas pelo sistema Citocromo P450

Oxidações

- **hidroxilações**
aromaticos, alifáticos, nitrogênio
- **Dealquilações (N-, S-, P)**
- **Desaminações**
- **Oxidações de N-, S- e P-** oxidoreductases
- **Deslocamento de S** oxidases
- **Epoxidações** monoamine oxidases
- **Outras** oxidases de função mista

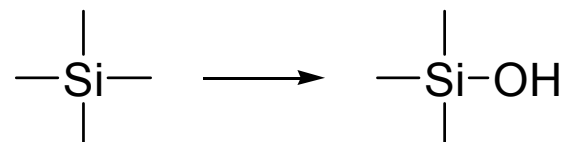
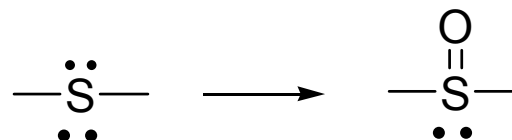
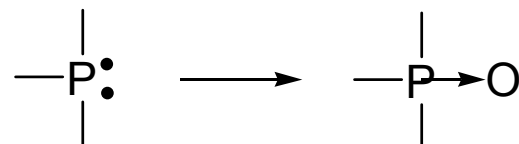
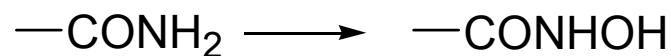
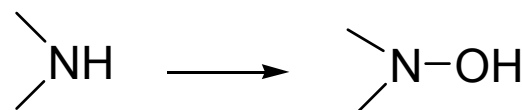
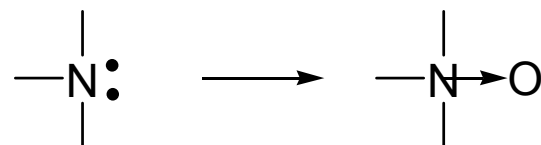
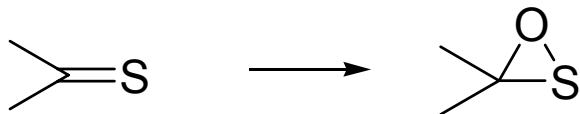
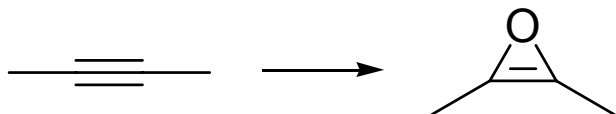
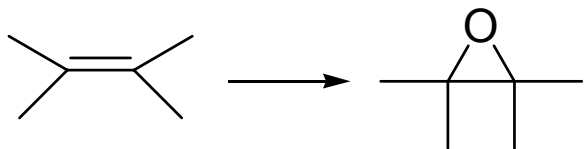
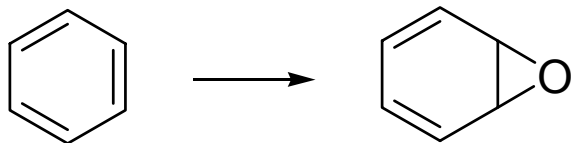
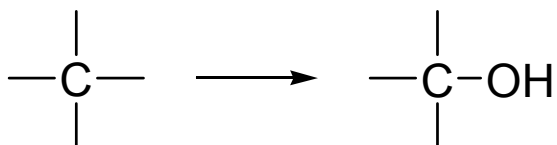
Reduções

- **Redução de azo** oxidoreductases
- **Redução de nitro** reductases
- **Redução de dissulfetos**
- **Outras**

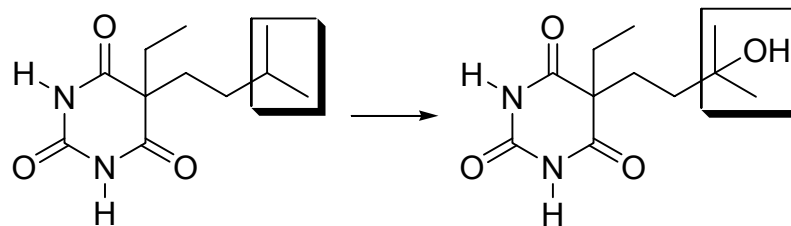
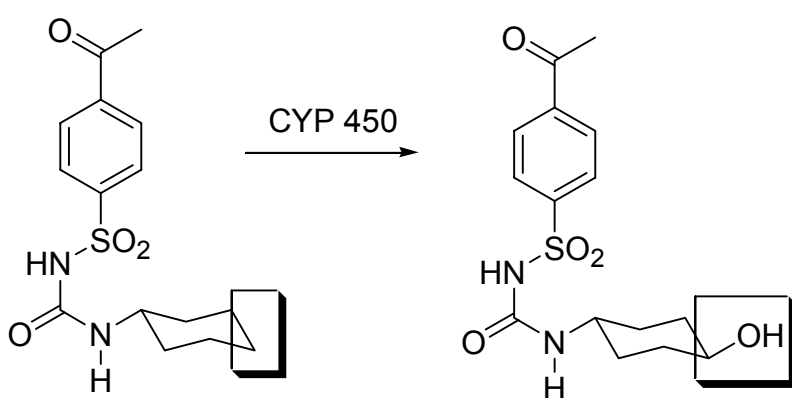
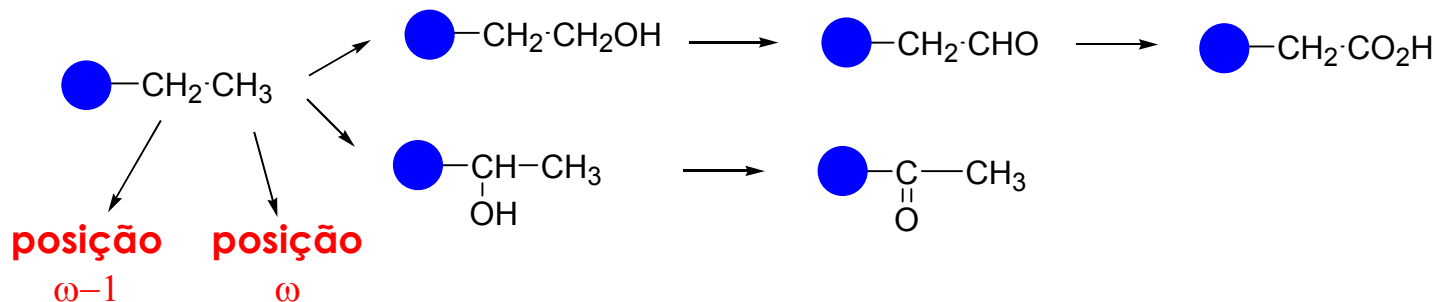
Hidrólise

- **Ésteres** esterases
- **Amidas** amidases
- peptidases
- lipases

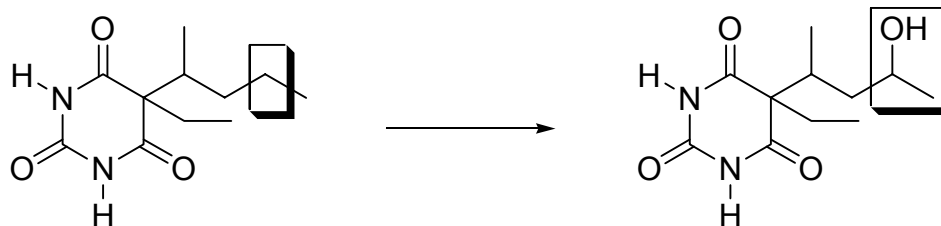
Grupos funcionais passíveis de oxidação biológica



Hidroxilação de átomos de carbono saturado



Amobarbital



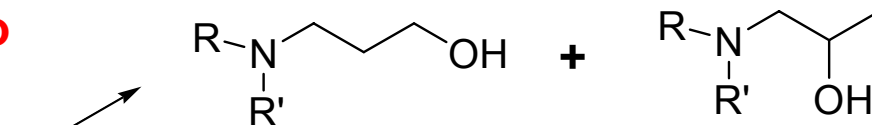
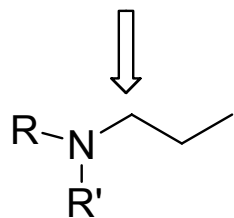
Pentobarbital

Reações de
oxidação do
carbono

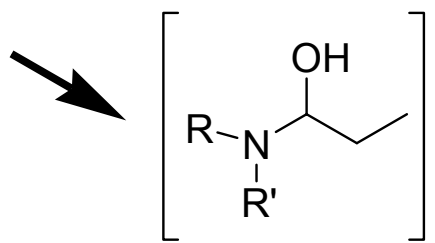
Reações de oxidação em carbonos ativados

Regiosseletividade das oxidações em carbonos ativados

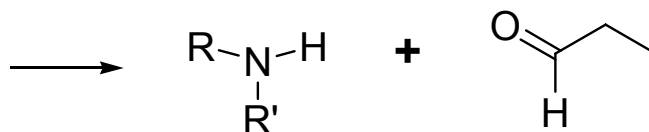
ataque oxidativo preferencial



oxidações secundárias



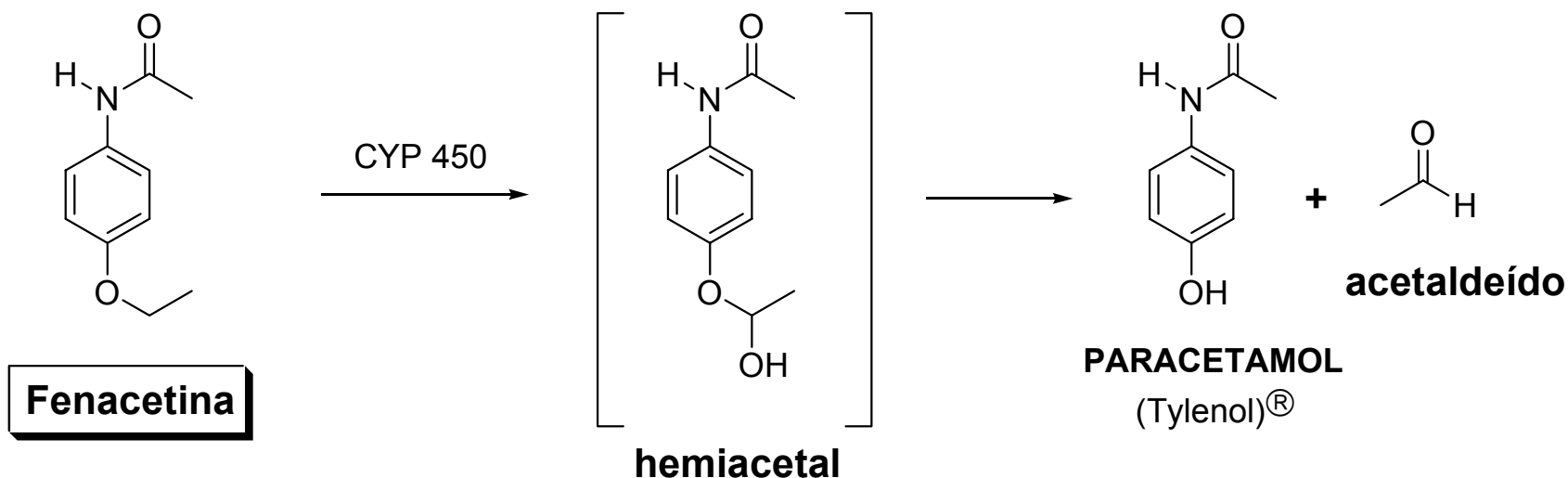
hidroxiaminal



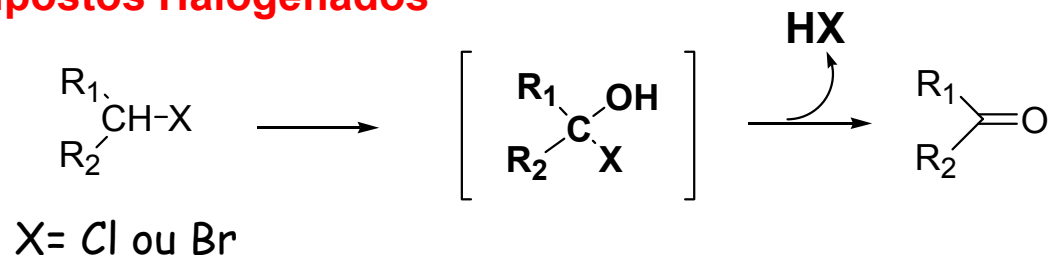
Desalquilação oxidativa

Reações de oxidação em carbonos ativados - desalquilação oxidativa

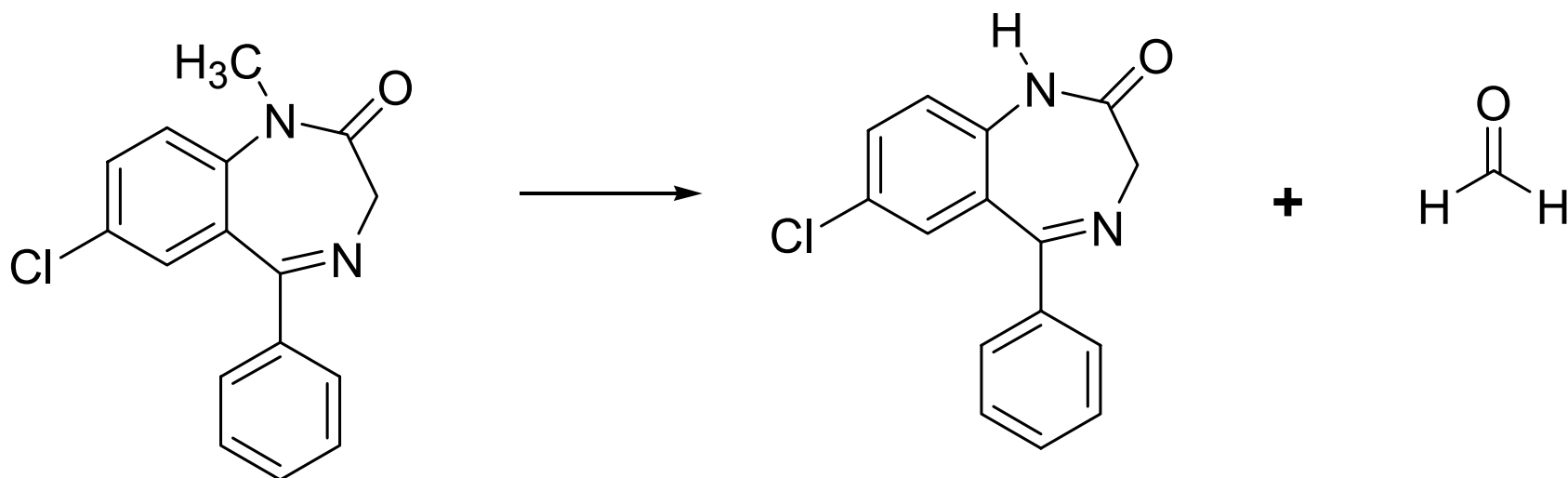
Regiosseletividade das oxidações em carbonos ativados



Compostos Halogenados

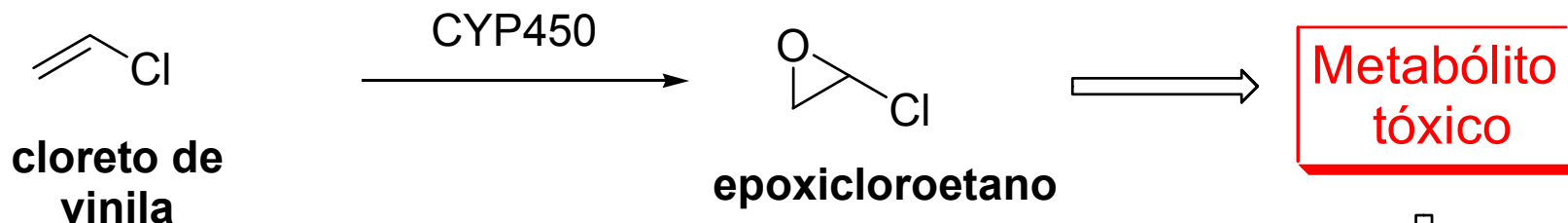


Reações de oxidação em carbonos ativados - desalquilação oxidativa

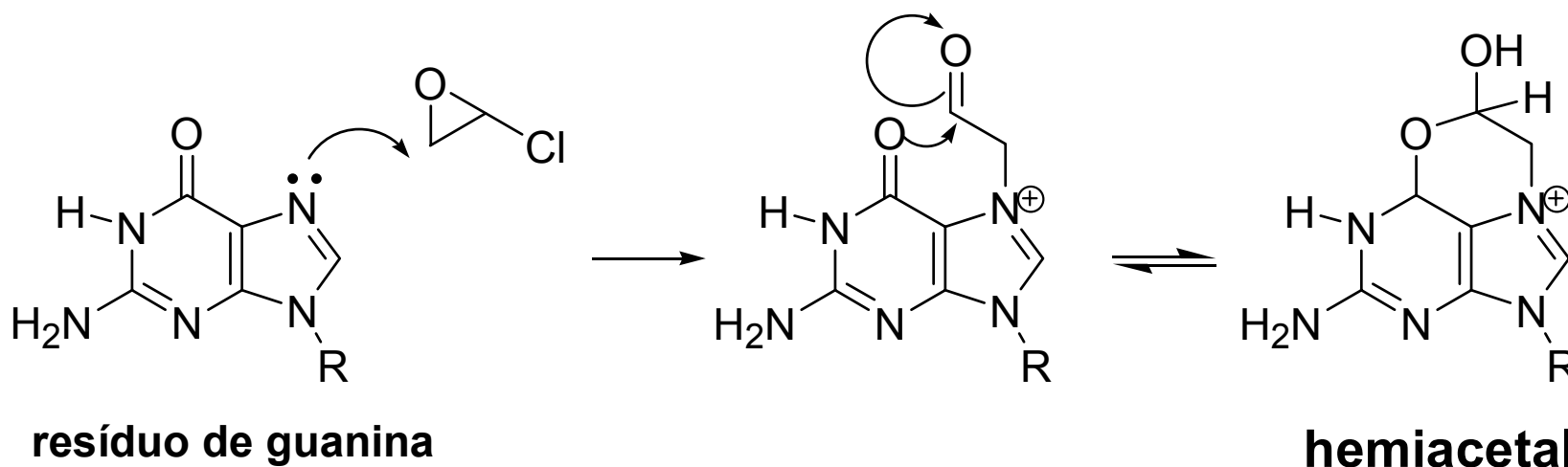


Diazepam
(Valium)[®]

Reações de oxidação em carbonos insaturados

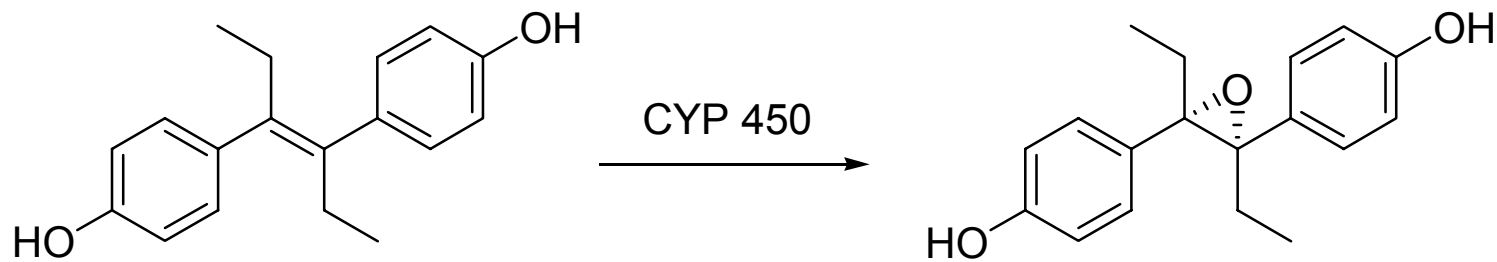


Agente alquilante



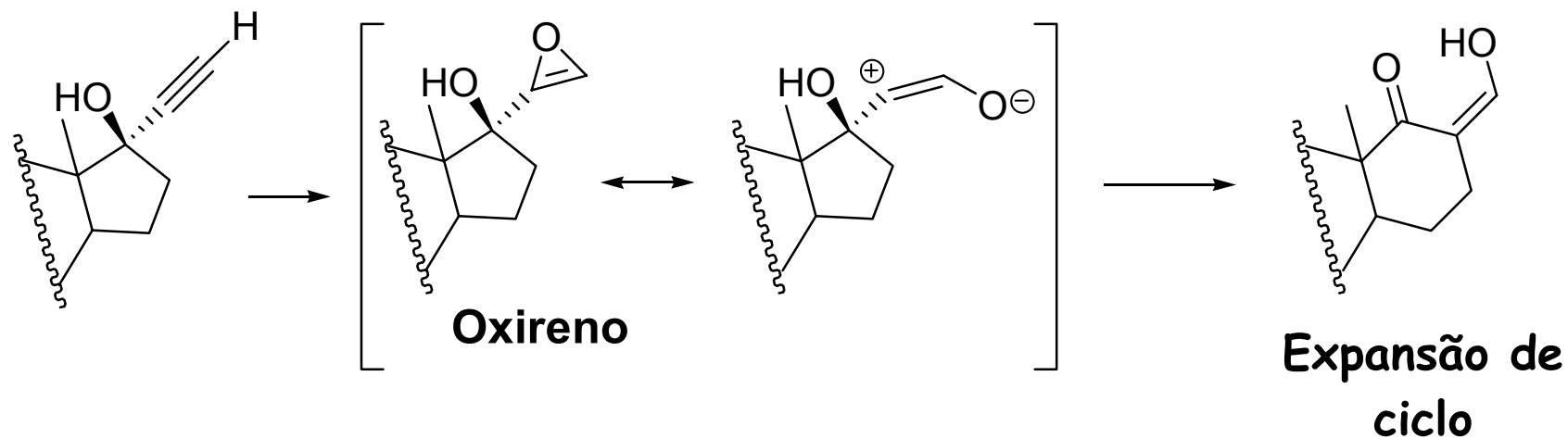
Reações de oxidação em carbonos insaturados

Dupla ligação



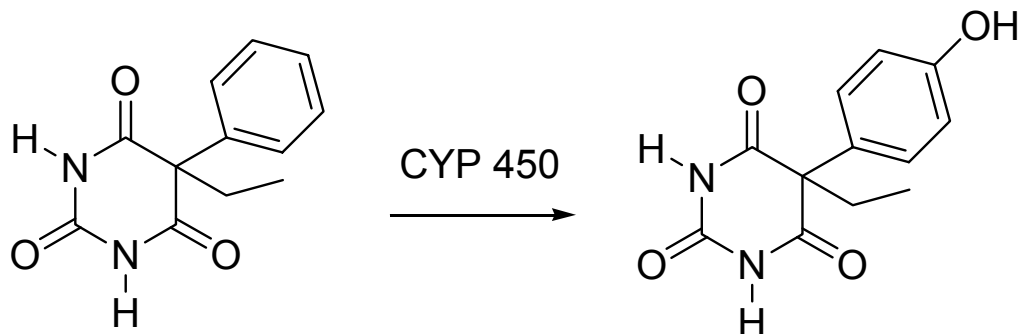
Dietilstilbestrol

Tripla ligação

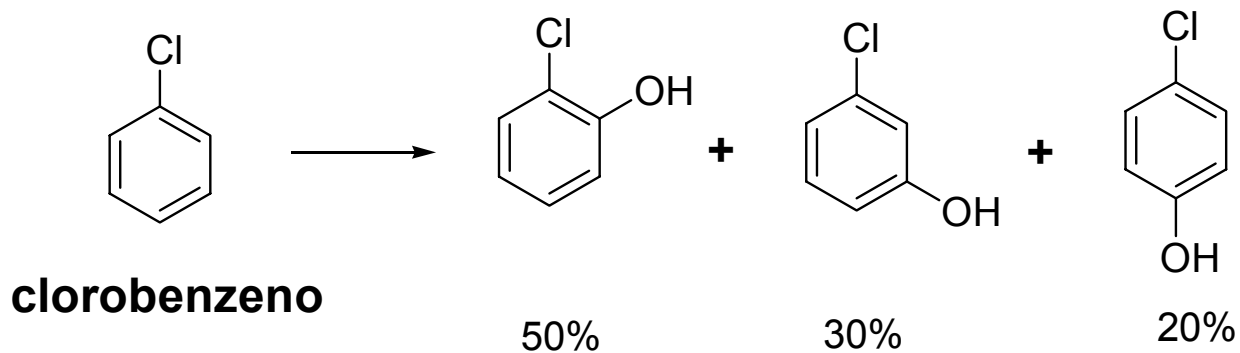


Reações de oxidação em carbonos insaturados

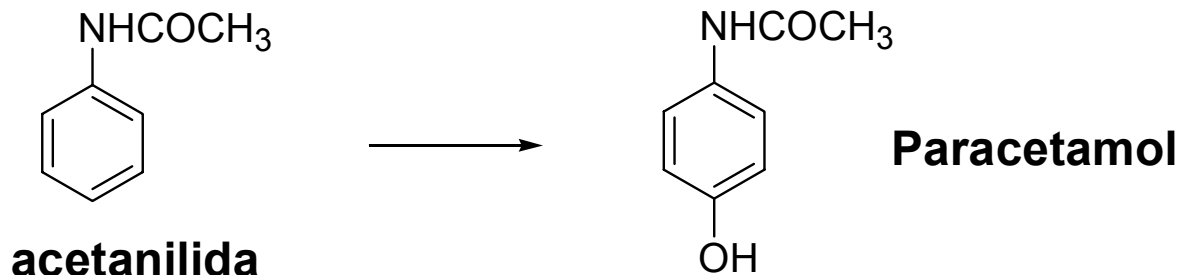
Sistema aromático



Fenobarbital

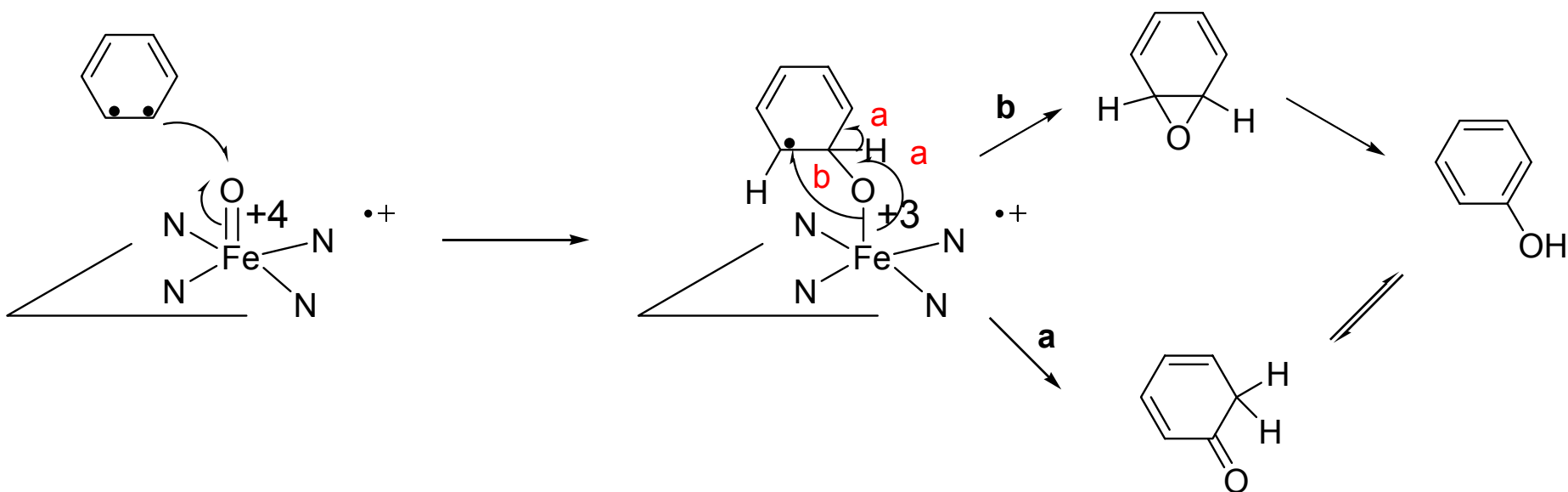


clorobenzeno



acetanilida

Mecanismo da oxidação de sistemas aromáticos



Mecanismo de adição-rearranjo para a formação do oxido de areno e rearranjo proton-catalisado para a formação de fenol