

Simulação de Entrega de Fármacos Macro Encapsulados

Alessandro Machado Dahlke, Gustavo Stangherlin Cantarelli, Sylvio André Garcia Vieira

Sistemas de Informação – Centro Universitário Franciscano
97.010-032 – Santa Maria – RS – Brasil

alessandro Dahlke@gmail.com, gus.cant@gmail.com, sylvio@unifra.br

Abstract. *The objective is the development of software that is capable of performing an approximation of the concentration of vitamin C in their bodies in free form as well as the analysis of other parameters by using a pharmacokinetic model which may reduce the number of animals involved in the testing lab. The model used is the monocompartment, where it considers that the drug enters the body directly into the blood compartment. The use of the model allows comparing the results of administration of the same amount of drug intravenously and orally, and show that the concentrations achieved by the two methods are the same.*

Resumo. *O objetivo do estudo é o desenvolvimento de um software que seja capaz de estimar a concentração da vitamina c na sua forma livre em organismos, bem como a análise de outros parâmetros através da utilização de um modelo farmacocinético onde, poderá reduzir o número de animais envolvidos nos testes em laboratório. O modelo utilizado será o monocompartimental, onde o mesmo considera que a droga adentra ao organismo diretamente no compartimento sanguíneo. A utilização do modelo permitiu comparar os resultados da administração da mesma quantidade de droga por via intravenosa e via oral e mostrar que as concentrações atingidas pelos dois métodos não são as mesmas.*

1. Introdução

A farmacocinética é a área da farmacologia que realiza um estudo quantitativo do desenvolvimento temporal do movimento dos fármacos e seus metabólitos após sua administração em um organismo através da aplicação de modelos matemáticos [Goodman e Gilman 1996].

Os modelos matemáticos são utilizados através de modelos *in silico* (computacionais), estes que estão sendo integrados ao processo de planejamento e descoberta de fármacos a fim de se obter uma melhor predição do desempenho *in vivo* evitando desnecessários estudos de biodisponibilidade.

Normalmente, os programas são empregados na predição das propriedades físico-químicas de novos candidatos a fármacos, na simulação da absorção ao longo do trato gastrointestinal (TGI) e na abordagem do comportamento farmacocinético no organismo humano. Assim, este tipo de método pode ser útil nas predições da biodisponibilidade, em particular, de parâmetros como concentração plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) e tempo em que

ocorre a concentração plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$) após administração [Terstappen e Reggiani 2001].

Considera-se a hipótese de que a concentração plasmática reflete a concentração da droga no local de sua ação. Para a predição da concentração da droga no organismo em relação ao tempo, será utilizado um modelo farmacocinético e dados empíricos para realizar simulações por via intravenosa e via oral.

Pretende-se desenvolver um software que seja capaz de estimar a concentração da vitamina c administrada por via intravenosa e via oral em organismos através da utilização de um modelo matemático. Com os resultados validados, pretende-se reduzir o número de animais utilizados em testes laboratoriais, minimizando os custos e permitindo a obtenção de uma maior gama de dados sem a necessidade de realizar novos experimentos.

Os resultados obtidos pelo software serão validados a partir de resultados empíricos presentes na literatura e a partir destes dados poderão ser criadas novas condições de simulação.

2. Modelos farmacocinéticos

A utilização de modelos matemáticos para simular o comportamento das drogas no organismo humano possibilita a obtenção de resultados sem a necessidade de experimentos com seres vivos. Este tipo de abordagem tem a vantagem de possibilitar a realização de simulações em condições críticas, que possam colocar em risco a saúde dos indivíduos, uma vez que experimentalmente seria inviável; e a vantagem de não necessitar de novos experimentos, baseando-se apenas na alteração de parâmetros para criar uma nova situação [Gallo-Neto 2012].

Com a utilização de um modelo numérico, por exemplo, basta inserir o valor desejado e o tipo de infusão que deverá ser feita. Se o mesmo procedimento fosse realizado em laboratório, além do risco gerado ao organismo em teste, seria necessária a utilização de certa quantidade de medicamento, gerando custo [Gallo-Neto 2012].

Os modelos farmacocinéticos, representados pelos modelos numéricos, necessitam de parâmetros que levam em consideração alguns fatores. Após a droga ser inserida no organismo, ela vai para o plasma sanguíneo e é distribuída ao longo do corpo. A velocidade com que o fármaco se propaga e é eliminado depende de como ele foi administrado no organismo, de como os tecidos o absorvem e de como é feita a sua eliminação do organismo [Gallo-Neto 2012].

Um dos principais objetivos dos modelos farmacocinéticos consiste em desenvolver um método quantitativo que descreva a concentração da droga no corpo como uma função do tempo. Apesar de serem artificiais e incompletos para representar um organismo, os modelos farmacocinéticos tem utilidade na interpretação dos processos de transporte e metabolismo das drogas. Os modelos mais comuns da farmacocinética utilizados para descrever a cronologia da variação das drogas são os modelos compartimentais [Silva 2006].

Existem modelos farmacocinéticos compartimentais, não-compartimentais e fisiológicos. Os modelos compartimentais são divididos em monocompartimentais (considerando apenas o plasma sanguíneo), bicompartimentais (incluindo além do plasma um compartimento periférico) e multicompartmentais (com a divisão dos órgãos e tecidos). Os modelos não-compartimentais descrevem a farmacocinética da droga

utilizando parâmetros do tempo e da concentração e os modelos fisiológicos descrevem a farmacocinética da droga em termos de parâmetros fisiológicos realísticos, tais como fluxo sanguíneo e coeficientes de partição tissulares. Os modelos compartimentais e não-compartimentais são modelos matemáticos abstratos, enquanto o modelo fisiológico se aplica a pacientes e situações clínicas reais [Silva 2006].

Neste trabalho o modelo monocompartimental será utilizado para determinar o tempo decorrido entre entrada de um medicamento no organismo e a situação de concentração na corrente sanguínea.

3. Modelo Monocompartimental

O modelo de um compartimento ou monocompartimental é o mais frequentemente utilizado na prática clínica dado a sua simplicidade matemática aliada a uma boa capacidade preditiva. É considerado o mais simples, inclui somente um compartimento e representa fármacos que após a administração, se distribuem para todos os tecidos atingindo rapidamente o equilíbrio em todo o organismo. Esta aproximação torna-se vantajosa na medida em que modelos mais complexos são de difícil aplicação devido à escassez de informação existente quando comparada com o número de parâmetros a determinar para a sua resolução [Bourne 2000].

Em um modelo monocompartimental, a administração pode ser por via intravascular, ou seja, toda a dose do fármaco entra imediatamente na circulação sistêmica e não ocorre processo de absorção (via intravenosa), ou por via extravascular, quando a etapa de absorção deve ser considerada (via oral) [Welling 1997] [Shargel 1999] [Dipiro 2002].

A concentração da droga é o critério principal para caracterizar e classificar os processos responsáveis pelo seu movimento de um local para outro no organismo. Se o processo farmacocinético de uma substância é descrito como sendo de primeira ordem ou exponencial, significa que a taxa de transferência ou de metabolismo da substância é proporcional à sua quantidade (concentração). Quanto maior a concentração, maior quantidade de droga sai em determinado tempo e quanto menor concentração, menor quantidade de droga é eliminada. Uma droga, por exemplo, que seja injetada por meio intravenoso, em dose única, desaparece do sangue, distribuindo-se e eliminando-se de acordo com a cinética de primeira ordem. Os exemplos de alguns processos fisiológicos que seguem a cinética de primeira ordem são: absorção, distribuição, *clearance* renal, e também, metabolismo das drogas [Silva 2006].

Na cinética de ordem zero, a taxa de metabolismo ou transferência de uma substância é constante e não depende da concentração da substância. Quando uma droga é administrada através de infusão intravenosa contínua, temos um exemplo de cinética de ordem zero [Silva 2006].

A Figura 1 exemplifica um modelo monocompartimental de administração por via oral, onde a droga é absorvida no trato gastrointestinal, é distribuída no corpo como sendo o único compartimento e é eliminada do organismo.



Figura 1 - Modelo de um compartimento oral. Adaptado de: [Bourne 2000].

Na administração de medicamentos por via intravenosa, o princípio ativo é colocado diretamente na corrente sanguínea através de uma infusão por meio intravenoso, deixando-o livre do metabolismo de primeira passagem pelo fígado e demais degradações pelo trato gastrointestinal que poderiam ocorrer em uma administração por via oral [Bourne 2000].

A Figura 2 exemplifica o modelo de administração por via intravenosa, onde a droga é livre do processo de absorção e fica totalmente disponível na corrente sanguínea para distribuir-se e ser eliminada conforme a sua ordem.

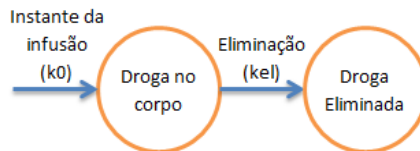


Figura 2 - Modelo de infusão intravenosa. Adaptado de: [Bourne 2000].

4. Projeto e Implementação do Software

Para implementação do software, foi realizada uma análise dos dados referentes ao fármaco, ao indivíduo em que será administrado o fármaco e dados utilizados pelo modelo matemático. Estes dados, bem como outros dados referentes a simulação são armazenados em um banco de dados para posteriores consultas e análise dos mesmos.

O software é configurado com parâmetros referentes ao indivíduo, ao fármaco e ao modelo utilizado. Permite que os resultados sejam apresentados de forma gráfica, podendo ser exportados em formato XML ou até mesmo salvos em uma base de dados. A Figura 3 mostra o modelo Entidade-Relacionamento do banco de dados utilizado pelo software, onde há uma tabela Farmaco para armazenamento de dados específicos de cada fármaco utilizado nas simulações, uma tabela Individuo para armazenar os dados de cada indivíduo a qual foi submetido a simulação, uma tabela Historico, para manter e disponibilizar os dados das simulações; e uma tabela Simulacao onde serão armazenados os resultados de cada simulação.

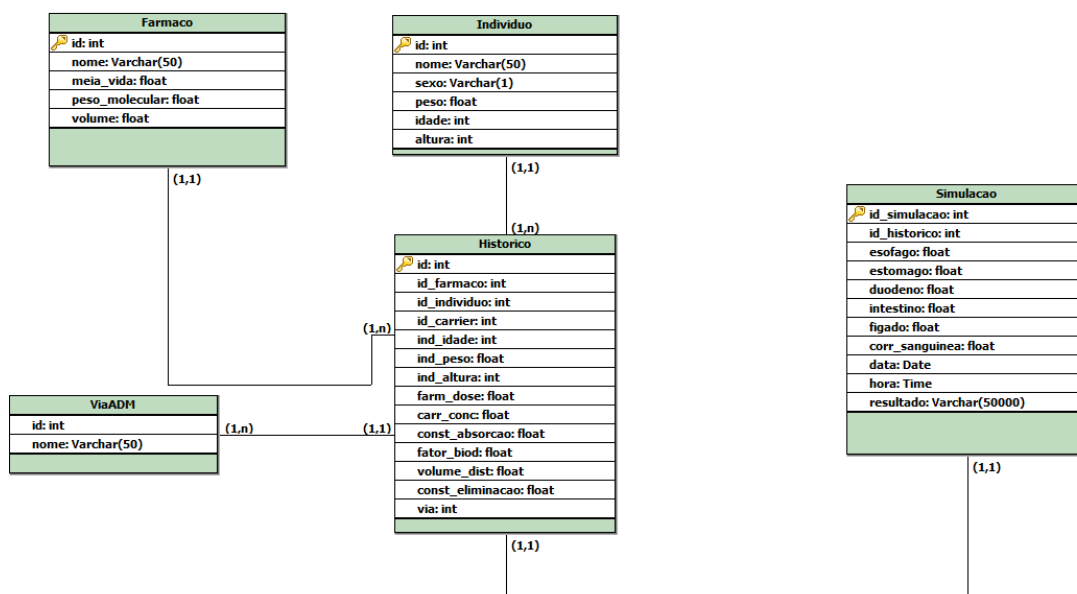


Figura 3 - Modelo entidade relacionamento de banco de dados

Neste trabalho serão abordados dois tipos de simulação, simulação por via intravenosa, onde o fármaco está livre do processo de absorção e simulação por via oral onde o fármaco deve ser absorvido antes de entrar na corrente sanguínea.

A infusão intravenosa tem como objetivo espalhar a droga no organismo de forma rápida almejando um efeito rápido garantindo que toda a dose entrará na circulação sanguínea, pois o fármaco não necessita ser absorvido pelo trato gastrointestinal e não está sujeito ao metabolismo de primeira passagem pelo fígado. Para prever as concentrações de fármaco em função do tempo em uma infusão intravenosa, é utilizada a cinética de primeira ordem, onde são consideradas as fases de distribuição e eliminação no organismo [Tozer 2009].

A Figura 4 mostra a equação utilizada para calcular as concentrações de fármaco (C) em cada instante de tempo (T).

$$C_p = Dose * e^{-kel * t}$$

Figura 4 - Concentração de droga após administração intravenosa [Bourne 2000].

A infusão oral é a mais comum e mais utilizada, a droga passa por várias etapas de desintegração do comprimido ou cápsula, dissolução da droga, difusão da droga através da membrana gastrointestinal, absorção ativa da droga através da membrana gastrointestinal até a sua entrada na corrente sanguínea. Os comprimidos e as cápsulas geralmente são formulados para liberar o fármaco logo após sua administração, visando apressar a absorção sistêmica. Essas são chamadas de formulações de liberação imediata. Outras formulações, as formas farmacêuticas de liberação modificada, foram desenvolvidas para liberar o fármaco a uma velocidade controlada, tendo como finalidade evitar o contato com o líquido gástrico (ambiente ácido) ou prolongar a entrada do fármaco na circulação sistêmica [Silva 2007].

A absorção oral de fármacos muitas vezes aproxima-se da cinética de primeira ordem, especialmente quando administrados em solução. Isso também ocorre com a absorção sistêmica de fármacos de muitos outros locais extravasculares, incluindo os tecidos subcutâneos e musculares. Nessas circunstâncias, a absorção é caracterizada por uma constante de velocidade de absorção, k_a .

A concentração de fármaco na corrente sanguínea (C_p) após administração por via oral, acontece a partir da equação de primeira ordem, onde são considerados os parâmetros de biodisponibilidade (F), dose de fármaco administrado, constante de absorção (k_a), volume de distribuição (V), constante de eliminação (k_{el}) e tempo (t). A Figura 5 representa a equação utilizada para calcular a concentração de fármaco (C_p) em cada instante de tempo (t).

$$C_p = \frac{F * Dose * k_a}{V * (k_a - k_{el})} * [e^{-k_{el} * t} - e^{-k_a * t}]$$

Figura 5 - Concentração de droga após a administração oral [Bourne 2000].

A concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) representa a maior concentração sanguínea alcançada pelo fármaco após administração oral, sendo, por isso, diretamente proporcional à absorção. Desta forma, depende diretamente da extensão e velocidade de

absorção, e também da velocidade de eliminação, uma vez que esta se inicia assim que o fármaco é introduzido no organismo.

O tempo para alcançar a concentração plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$) tem íntima relação com a velocidade de absorção do fármaco e pode ser usado como simples medida desta. É alcançado quando a velocidade de entrada do fármaco na circulação é excedida pelas velocidades de eliminação e distribuição.

A área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo (ASC) representa a quantidade total de fármaco absorvido. É considerado o mais importante parâmetro na avaliação da biodisponibilidade, sendo expresso em quantidade/volume x tempo (mg/mL x h) e pode ser considerado representativo da quantidade total de fármaco absorvido após administração de uma só dose desta substância ativa. ASC é proporcional à quantidade de fármaco que entra na circulação sistêmica e independe da velocidade. Matematicamente, é obtida por cálculo através do método da regra trapezoidal.

5. Resultados obtidos

Devido ao pequeno número de trabalhos relacionados ao cálculo e a obtenção dos parâmetros da absorção de fármacos e a dificuldade de encontrar métodos matemáticos precisos que relacionem a fração da dose que é absorvida pelo organismo com a concentração plasmática, os resultados para as simulações foram obtidos a partir de parâmetros originados da literatura.

Foram realizadas simulações com a vitamina c por via intravenosa e oral. Percebeu-se na simulação por via oral que a absorção causa atraso e diminuição no pico de concentração; e na administração intravenosa, como não há absorção, o resultado foi a eliminação de primeira ordem da droga no decorrer do tempo.

A Figura 6 mostra a tela do sistema e os parâmetros utilizados para a simulação, onde o K_a é a constante de absorção, o F é o fator de biodisponibilidade, V_d é o volume de distribuição e K_{el} é a constante de eliminação.

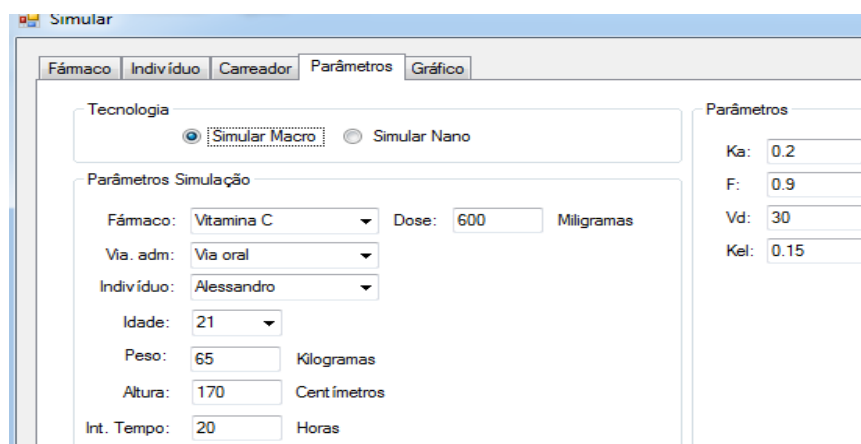


Figura 6 - Parâmetros farmacocinéticos utilizados na simulação oral

A Figura 7 mostra a concentração de fármaco em decorrer do tempo para as administrações intravenosa e oral da vitamina c. O fármaco entra no reservatório por um processo de primeira ordem e é eliminado do mesmo modo que o observado após dose intravenosa.

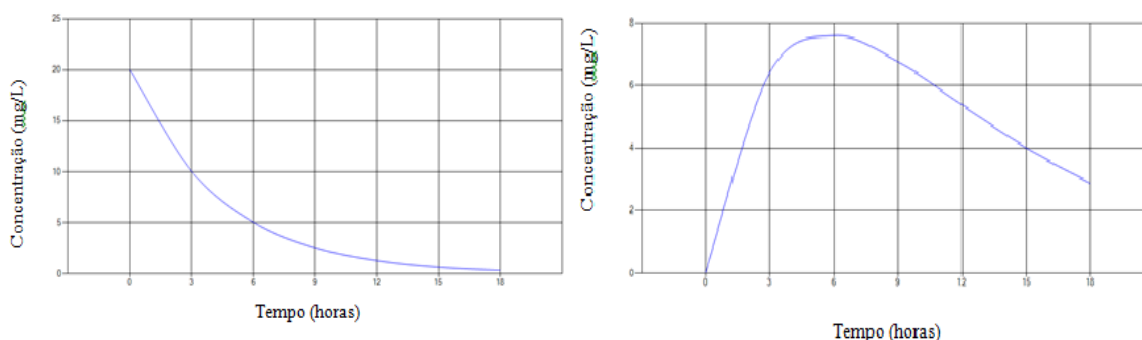


Figura 7 - Curva de concentração por via intravenosa e via oral

O pico de concentração plasmática após a administração oral é menor do que o valor inicial de concentração após a administração intravenosa de mesma dose. No primeiro caso, no tempo do pico certa quantidade de fármaco permanece ainda no local de administração, enquanto toda dose está no organismo imediatamente após a administração da dose intravenosa. Além do tempo de pico, a concentração plasmática excede aquela obtida após a administração intravenosa de mesma dose quando a absorção é completa.

Algumas dificuldades foram encontradas durante o desenvolvimento do trabalho, tais como a obtenção e entendimento das fórmulas matemáticas utilizadas para o cálculo das simulações. Há um grande estudo em relação à administração de medicamentos onde são avaliados os resultados referentes às concentrações na corrente sanguínea. Estes resultados, quando obtidos, tem sua origem a partir de dados referentes às coletas de amostras de sangue e de urina dos indivíduos. Através de métodos matemáticos é possível deduzir a quantidade de fármaco que tenha sido absorvida pelo organismo e estimar o quando foi eliminado, não sendo possível afirmar onde os processos de degradação, liberação e dissolução do fármaco ocorreram a partir de um comprimido ou cápsula utilizado na administração.

6. Conclusão

A possibilidade de redução do número de animais envolvidos é fundamental, assim como a possibilidade de visualização das taxas de absorções do fármaco em função do tempo tendo em vista as variáveis que agem sobre ela, como peso, altura e idade do ser que está recebendo o fármaco. Além disto, aspectos éticos e financeiros estão envolvidos e a demanda para realização de testes em laboratório está cada vez maior, dificultando a obtenção e estudos de biodisponibilidade.

O software foi desenvolvido para auxiliar no cálculo das concentrações e exibir a curva de concentração plasmática em função do tempo, dando-se os valores dos parâmetros ligados ao indivíduo e ao fármaco, como o volume de distribuição, a meia-vida de eliminação, a taxa de absorção e a fração absorvida. Com isso, o software em questão pode vir a ser uma ferramenta para se estudar a influência das variáveis farmacocinéticas no curso temporal dos níveis plasmáticos (C_p) de fármacos administrados *in vivo*.

7. Referências

Ansel, H. C. and Stoklosa, M. J. (2008) “Cálculos Farmacêuticos”. 12. Ed. Porto Alegre: Artmed. 451 P.

- Bourne, D. W. A. (1994), "Mathematical Modeling of Pharmaceutical Data in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology" Volume 9, Ed. Swarbrick, J. And Boylan, J.C., Dekker, New York, Ny.
- Brunton, L. L., Lazo, J. S., Parker, K. L. Goodman and Gilman (2006), "As Bases Farmacológicas Da Terapêutica" (11ª Ed.). Rio De Janeiro: Mc Graw Hill.
- Gallo-Neto, M., (2012), "Modelagem Farmacocinética E Análise De Sistemas Lineares Para A Predição Da Concentração De Medicamentos No Corpo Humano". São Paulo.
- Goodman and Gilman, (2012), "As Bases Farmacológicas Da Terapêutica". 12. Ed. Porto Alegre: Editora McGraw Hill.
- Gomes, M. and Reis, "A. Ciências Farmacêuticas: Uma Abordagem Hospitalar". São Paulo, Atheneu, 2000.
- John and Golan, D. E, (2013) (S.D.). "Farmacocinética", P. 18.
- Katzung, B.G. (1995) "Farmacologia Básica & Clínica", 6 Ed. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan.
- Moda, T. L.. (2007) "Desenvolvimento De Modelos In Silico De Propriedades De Adme Para A Triagem De Novos Candidatos A Fármacos", P. 82.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., and Flower, R. J. (2007) "Farmacologia" (6ª Ed.). Rio De Janeiro: Elsevier Editora Ltda.
- Romão, M. I. (2012) "Simulação De Um Modelo Farmacocinético Para A Cisplatina", P. 48.
- Rose. (1988). "Transporte De Ácido Ascórbico E Outras Vitaminas Solúveis Em Água." Biochim. Biophys. Acta V.947, P.335-366, 1988. Silva, Penildon, (2006) Farmacologia. 7. Ed. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan.
- Terstappen, G. C. and Reggiani A. (2006) "In Silico Research In Drug Discovery. Pharmacological Sciences." V. 22, P. 23-26.
- Tozer, T. N., R, M (2009) "Introdução À Farmacocinética e À Farmacodinâmica - As Bases Quantitativas da Terapia Farmacológica".
- Tubic, M.; Wagner, D.; Spahn-Langguth, H.; Bolger, M.B. and Langguth, P. (2006) "In Silico Modeling Of Non-Linear Drug Absorption For The P-Gp Substrate Talinlol And Of Consequences For The Resulting Pharmacodynamic Effect. Pharmaceutical Research." V. 23, P. 1712-1720.
- Wagner and Nelson, E. (1964), J. "Pharm. Sci".