



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

RELAÇÃO ÁCIDO-BASE NA ABSORÇÃO DE FÁRMACOS

Trabalho submetido por
Ana Manuel Casanova de Girão Calheiros
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Doutora Ana Paula Ferreira

Outubro de 2013

Dedicatória

De outra forma não seria possível, por isso dedico este trabalho final à minha mãe, Maria Manuela Casanova, pelo apoio incondicional e sempre incansável, ao meu pai, Leonel Jorge Calheiros, sem ele não conseguiria realizar este objectivo, por fim ao meu avô Sousa.

Agradecimentos

Agradeço à Prof.^a Ana Paula Ferreira, por todo o apoio, disponibilidade e sua dedicação nesta minha recta final, durante a execução deste trabalho desenvolvido.

À Dra. Ana Ramos Brito e a todos os elementos da Farmácia Portugal, em Setúbal, pela simpatia, dedicação e disponibilidade, pois tornaram o meu estágio em Farmácia Comunitária uma experiência enriquecedora, pelos conhecimentos adquiridos e também pelo meu desenvolvimento pessoal.

À Dra. Raquel Murteira e a toda equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar de Setúbal EPE, S. Bernardo, pela simpatia, por todos os momentos vividos intensamente, pelos conhecimentos transmitidos, pela confiança depositada e toda a dedicação durante o estágio em Farmácia Hospitalar.

Ao meu pai, Leonel Jorge Calheiros, por possibilitar a realização de um curso que sempre quis, que sempre me interessou até aos dias de hoje e por ter confiado em mim.

À minha mãe, Maria Manuela Casanova, por todo o apoio incondicional, por nunca me ter faltado, por ter acreditado sempre em mim e no meu sucesso e pelos sacrifícios feitos, para que eu nunca falhasse nos estudos.

Ao Augusto Pinheirinho, por todo o apoio incondicional, pelo companheirismo, estando sempre presente em todos os momentos, mesmo nos piores.

A todos os meus amigos e colegas, pelo apoio, pela amizade, pelos momentos académicos, pela partilha de conhecimentos e pela entreaajuda, nestes longos 5 anos.

Aos Doutores, aos Professores, aos Mestres, e aos que, de uma forma ou de outra, independentemente dos títulos, dedicam-se ao ensino, seja de que área for.

Por fim, agradeço a todos aqueles que não acreditavam em mim, no meu sucesso e na minha determinação, só fizeram de mim uma lutadora obstinada a alcançar os objectivos.

RESUMO

Neste trabalho são apresentados conceitos sobre a absorção de fármacos e em que aspecto a relação ácido-base a pode influenciar. A absorção consiste na transferência do fármaco do local de administração até à corrente sanguínea. Os fármacos podem ser administrados por diversas vias, sendo a via oral a mais destacada nesta dissertação, devido à grande variação de pH ao longo do TGI (de 1.3 a 7.5), o que implica diversas reacções ácido-base que podem afectar a absorção de fármacos. Ao longo do TGI, o grau de ionização é fundamental para a passagem através das membranas celulares, pois seja qual for a natureza dos fármacos, geralmente, a taxa de absorção por difusão passiva aumenta com um baixo grau de ionização, ou seja com o fármaco na forma não-ionizada. No entanto, para além do pH fisiológico, existem diversos factores, como a formulação do próprio fármaco, as interacções com outros medicamentos e com alimentos, que podem influenciar a dissolução, solubilidade e grau de ionização do fármaco.

A indústria farmacêutica tem vindo a desenvolver estratégias e modelos *in vitro*, de modo a melhorar a formulação e certificar as propriedades dos fármacos que intervêm na sua absorção. Ao introduzir lauril sulfato de sódio (LSS), um surfactante, na fase externa da formulação do fármaco, aumenta a solubilidade e.g. do cetoprofeno, quer na forma ionizada ou não-ionizada. A adição de polímeros como o Kollicoat[®] SR 30D e o Kollicoat[®] MAE 30DP para aumentar a solubilidade e permeabilidade de fármacos quando a sua absorção fica comprometida com o valor de pH do meio e.g. do verapamilo.

A associação dos modelos *in vitro* Caco-2, em que é usado a linhagem celular de adenocarcinoma do cólon humano, e o PAMPA (permeação em membrana artificial paralela) são ideais para a previsão da permeabilidade intestinal, permitindo priorizar as moléculas com propriedades mais favoráveis.

Palavras-chave:

Absorção; Ionização; TGI; *in vitro*.

ABSTRACT

This work makes an approach to the concepts of drug absorption and the influence of the acid-base relation in absorption. Absorption consists of the delivery of the drug from the administration local to the bloodstream. The drugs can be administered by many routes, but the oral route is the most prominent in this work, because of the large range of pH values over the GIT (of 1.3 at 7.5), which implies that several acid-base reactions may affect the absorption of drugs. Throughout the GIT, the degree of ionization is crucial for the passage through cellular membranes, therefore whatever the nature of the drug, usually the absorption rate increases by passive diffusion with a low degree of ionization, i.e. with the drug in unionized form. However, besides the physiological pH value, there are several factors, like the drug formulation, interactions with other medications and food, which may affect the dissolution, solubility and ionization degree of the drug.

The pharmaceutical industry has been developing strategies and *in vitro* models, to improve the formulation and ensure the properties of the drugs involved in absorption. The introduction of sodium lauryl sulfate (SLS), a surfactant, in the external phase of the drug formulation, increases the solubility, of ketoprofen for example, either in the ionized or non-ionized form. To increase the solubility and permeability of drugs, when absorption is compromised by the pH value of the medium, the addition of polymers such as Kollicoat®SR 30D and Kollicoat®MAE 30DP can be used, such as verapamil.

The combination of *in vitro* models Caco-2, which uses the cell line of human colon adenocarcinoma, and PAMPA (parallel artificial membrane permeation) are ideal for the prediction of intestinal permeability, and allows giving priority to molecules with more favorable properties.

Keywords: Absorption, Ionization, GIT, *in vitro*.

RESUMEN

En este trabajo son presentados conceptos sobre la absorción de fármacos, y en que aspecto la relación ácido-base la puede influenciar. La absorción consiste en la transferencia del fármaco del local de administración hasta la corriente sanguínea. Los fármacos pueden ser administrados por diversas vías, siendo la más destacada la vía oral, debido a la gran variación de pH sobre el TGI (de 1.3 a 7.5), lo que implica diversas reacciones ácido-base que pueden afectar la absorción. A lo largo del TGI, el grado de ionización es fundamental para el paso a través de las membranas celulares, pues sea cual sea la naturaleza de los fármacos, generalmente, la tasa de absorción por difusión pasiva aumenta con un bajo grado de ionización, o sea con el fármaco no-ionizado. Además del pH fisiológico, existen diversos factores, como la fórmula del propio fármaco, las interacciones con otros medicamentos y con alimentos, que pueden influenciar la disolución, solubilidad y grado de ionización del fármaco.

La industria farmacéutica ha venido desarrollando estrategias y modelos *in vitro*, de modo de mejorar la formulación y certificar las propiedades de los fármacos que intervienen en su absorción. Al introducir lauril sulfato de sodio (LSS), en la fase externa de la formulación del fármaco, aumenta la solubilidad, por ejemplo del ketoprofeno, bien en la forma ionizada o no-ionizada. La adición de polímeros como el Kollicoat®SR 30D y el Kollicoat®MAE 30DP para aumentar la solubilidad y permeabilidad de fármacos en que su absorción queda comprometida con el valor del pH del medio, ejemplo del verapamilo.

La asociación de los modelos *in vitro* Caco-2, en que es usado el linaje celular de adenocarcinoma del colon humano, y el PAMPA (permeación en membrana artificial paralela) son ideas para la previsión de la permeabilidad intestinal, permitiendo priorizar las moléculas con propiedades más favorables.

Palabras-clave: Absorción; Ionización; TGI; *in vitro*.

ÍNDICE

RESUMO	7
ABSTRACT.....	8
RESUMEN.....	9
ÍNDICE	11
ÍNDICE DE FIGURAS.....	12
ÍNDICE DE TABELAS	13
LISTA DE ABREVIATURAS	14
GLOSSÁRIO	15
1. NOTA INTRODUTÓRIA.....	17
2. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO	19
2.1 Via oral.....	19
2.2 Via sublingual	21
2.3 Via rectal	22
2.4 Via Parentérica	22
2.5 Via Inalatória.....	24
2.6 Via Transdérmica.....	25
2.7 Outras vias.....	25
3. ABSORÇÃO DE FÁRMACOS	27
4. O EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE NO PROCESSO DE ABSORÇÃO	31
4.1. Relação Ácido-Base	31
4.2. Influência da ingestão de alimentos no equilíbrio ácido-base.....	34
4.3. Influência da idade	35
4.4. Grupos farmacológicos que diminuem a acidez estomacal.....	35
4.4.1. Antiácidos.....	36
4.4.2. Anti-secretores.....	38
5. ESTUDOS SOBRE A INFLUÊNCIA DO pH SOBRE OS FÁRMACOS	41
5.1. Relação entre o pH e a reabsorção a nível renal.....	41
5.2. Estratégias que podem alterar os mecanismos dependentes do pH.....	42
5.3. Modelos de absorção <i>in-vitro</i>	45
5.3.1. Modelo de absorção Caco-2	46
5.3.2. Modelo de permeação em membrana artificial paralela (PAMPA)	48
5.3.3. Variações do modelo PAMPA; HDM-PAMPA, DOPC-PAMPA e DS-PAMPA ..	52
5.3.4. Desenvolvimento do modelo TriLayer-PAMPA	53
6. CONCLUSÃO.....	57
7. BIBLIOGRAFIA.....	59
Anexo I – Tabela dos valores de pKa dos fármacos*	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Representação das vias de administração parental, intramuscular, intravenosa, subcutânea e intradermal.	23
Figura 2 Representação da absorção de um fármaco através de 3 tipos de transporte; difusão passiva, difusão através de aquaporinas e transporte activo.....	28
Figura 3 Valores de pH dos 3 tipos de soluções.....	32
Figura 4 Representação das formas protonadas e desprotonadas em função da variação de pH do meio para um fármaco com um pKa de 6,5.....	33
Figura 5 Representação da difusão de um ácido fraco e de uma base fraca, numa membrana, sob a forma não-ionizada e ausente de carga..	33
Figura 6 Mecanismos de acção dos fármacos que actuam no tracto gastrointestinal, em caso de úlcera péptica.....	36
Figura 7 Representação esquemática dos dois casos de reabsorção a nível renal.....	42
Figura 8 Curvas da concentração plasmática de Naproxeno de 300mg, consoante o uso de vários tipos de antiácidos.....	38
Figura 9 Representação esquemática das 3 formas diferentes das camadas de revestimento dos polímeros e sua dissolução num pH de 6.8.....	45
Figura 10 Representação esquemática do modelo Caco-2, num ensaio de permeabilidade.	47
Figura 11 Relação entre a permeabilidade <i>in vitro</i> através do modelo Caco-2 e a taxa de absorção <i>in vivo</i> de vários compostos.	47
Figura 12 Representação esquemática do modelo PAMPA.....	49
Figura 13 Fluxo de permeação obtido através do PAMPA versus absorção <i>in vivo</i>	50
Figura 14 Comparação da correlação entre a absorção <i>in vivo</i> e de 3 modelos diferentes do PAMPA.....	54

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Vias de administração parental de fármacos, subcutânea, intramuscular, intravenosa e intratecal. Comparação das vantagens de desvantagens da administração de cada via.	24
Tabela 2 Valores de pH dos vários meios do TGI, antes e após uma refeição.....	34
Tabela 3 Variação da taxa de solubilidade do fármaco cetoprofeno consoante o valor de pH do meio.....	43
Tabela 4 Classificação dos fármacos segundo as características de solubilidade e permeabilidade..	46
Tabela 5 Classificação da absorção de fármacos através do fluxo PAMPA.....	51
Tabela 6 Comparação das características dos modelos PAMPA e Caco-2, em ensaios de permeabilidade. Fonte: Adaptado Kerns et al, 2004.	51
Tabela 7 Comparação das características de 3 variações do modelo PAMPA.....	53
Tabela 8 Comparação da retenção de massas nas membranas <i>in vitro</i> , DOPC e TriLayer.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS

ADME – Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção

ADN - Ácido desoxirribonucleico

AINE – Anti-inflamatório não esteróide

AMPc – Adenosina Monofosfato cíclico

ATP – Adenosina Trifosfato

BCS - sistema de classificação de biofarmacêutica

FA – Ácido fosfatídico

FC – Fosfatidilcolina

FE – Fosfatidiletanolamina

FI – Fosfatidilinositol

FS – Fosfatidilserina

IA – Intra-arterial

IM – Intramuscular

IT – Índice terapêutico

IV – Intravenosa

MDKC – Madin-Darby canine kidney

PAMPA – Permeação em membrana artificial paralela

P-GP - glicoproteína-P

PIG – Péptido inibidor gástrico

SC – Subcutânea

TFG – Taxa de filtração glomerular

TGI – Tracto gastrointestinal

GLOSSÁRIO

Acloridria – ausência de HCl gástrico.

Antagonismo – fármacos com efeitos terapêuticos opostos.

Aquaporinas – ou “canais de água”, são moléculas que formam um poro numa membrana celular, que proporciona a passagem selectiva de moléculas de água e impede a entrada/saída de iões.

Biodisponibilidade – medida da extensão de absorção de um fármaco; fracção de fármaco que realmente atinge a circulação sistémica, ficando disponível para exercer a sua acção terapêutica.

Dispepsia – indigestão, chamada normalmente como “má digestão”.

Farmacocinética – estudo das etapas que o fármaco sofre no organismo, em função do tempo desde a sua administração até à sua excreção.

Idiosincrasia – característica comportamental peculiar de um indivíduo ou grupo.

Mielopatia - medula espinhal comprometida, provocando perda gradual dos movimentos do corpo.

Pirose – sensação de queimadura esofágica, azia.

Sinergismo – quando a associação de fármacos, com a mesma resposta terapêutica, tem o efeito potenciado.

1. NOTA INTRODUTÓRIA

Ao longo do processo de investigação de novos fármacos, o homem tem expandido os seus conhecimentos a inúmeros níveis. Durante anos a investigação no desenvolvimento de novos fármacos tinha como foco principal o efeito que o fármaco tinha no organismo, designado por farmacodinâmica. Hoje é dada igual importância ao efeito que tem a resposta biológica do nosso organismo sobre o próprio fármaco - farmacocinética (Avdeef e Testa, 2002). Da mesma forma que o nosso organismo combate contra corpos estranhos, toxinas e outros agentes patológicos, também pode resistir aos efeitos terapêuticos de um fármaco, devendo-se então ponderar todos os factores que possam estar envolvidos nessa reacção.

O sucesso da terapêutica também depende de todas as etapas envolvidas no processo de absorção e este depende de vários factores, como o tipo de formulação, a via de administração, as características físico-químicas do fármaco, o local de absorção e a possível metabolização hepática (Flórez et al, 1997).

A via de administração depende do tipo de formulação e o fármaco pode apresentar-se em vários tipos de formulações, como comprimido, cápsula, suspensão, solução, sistema transdérmico, supositório, entre outras. Existem várias vias de administração e cada uma das quais influenciada por distintos factores. Contudo, e apesar da via oral ser a via de administração mais complexa em relação à absorção do fármaco, a maioria dos fármacos é administrada por esta via, devido à grande adesão por parte do doente, por ser cómoda e eficaz (Neal, 2000).

Para que o efeito terapêutico seja atingido, é importante que seja doseada a concentração terapêutica no local de acção pretendido. Por vezes é necessário fazer ajustes posológicos em função das características de cada doente, para garantir o sucesso terapêutico, evitando quer concentrações sub-terapêuticas, quer concentrações excessivas, que podem levar à toxicidade (Barcellos, s.d.). É assim, portanto, necessário conhecer o índice terapêutico (IT), de cada fármaco, ou seja, a razão entre a dose mínima tóxica e a terapêutica. Assim, a farmacocinética permite-nos não só avaliar o êxito, ou não, da terapêutica, mas também a previsão dos efeitos secundários dos fármacos.

Os acertos posológicos para cada indivíduo baseiam-se na farmacocinética do fármaco, sendo a variabilidade individual um factor crucial. Na prescrição de uma terapêutica segura e eficaz, o médico deve ter em conta as características inter e intra-individuais, tanto a nível farmacocinético, como farmacodinâmico. As reacções idiossincrásicas são comuns, quer sejam causadas pelo sistema imunológico, idade, gravidez, patologias ou até mesmo a nível genético de um indivíduo e muitas vezes é necessário fazer a relação entre o efeito terapêutico e os efeitos colaterais, de modo a avaliar a razão entre o benefício e o risco (Barcellos, s.d.).

Constata-se assim, que o conhecimento dos inúmeros factores que interagem com a absorção dos fármacos é de suma importância para a prática clínica da medicina e sua evolução (Golan, 2009).

Deste modo, pretende-se com este estudo baseado numa revisão da literatura, uma reflexão sumária sobre a absorção de fármacos, as vias mais comuns de administração, as reacções ácido-base, a ionização dos fármacos, a compreensão do mecanismo dos fármacos que actuam no TGI e os estudos *in vitro* que permitem adquirir conjecturas sobre o comportamento dos fármacos e a longo prazo excluir os métodos *in vivo* e ainda perceber de que forma a relação ácido-base influencia a maioria destes processos.

2. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

A administração de fármacos pode ser efectuada tendo em vista um efeito tópico (no local da aplicação) ou sistémico (o que implica a absorção do fármaco para a corrente sanguínea). No caso das vias de administração sistémicas, a escolha da via de administração tem de permitir, de acordo com a forma farmacêutica, a entrada do fármaco no organismo para alcançar o órgão/tecido-alvo, para que este seja absorvido e produza o seu efeito terapêutico. O fármaco deve ser capaz de atravessar as membranas biológicas que o separam da corrente sanguínea. Tratando-se de uma bicamada lipídica, a membrana celular oferece melhor permeabilidade às substâncias lipossolúveis, geralmente por difusão passiva, do que às hidrossolúveis ou polarizadas, e pode conter alguns complexos proteicos para auxiliar outros meios de transporte de certos fármacos (por transporte activo, difusão facilitada, por exemplo).

Existem diversas vias de administração de fármacos (oral, sublingual, rectal, intravenosa, subcutânea, intramuscular, inalatória, transdérmica, entre outras), algumas para a obtenção de efeitos terapêuticos sistémicos, outras apenas para a obtenção de efeitos tópicos, embora, mesmo nestas, possa ocorrer alguma absorção de fármaco, resultando em potenciais efeitos secundários. Os diferentes valores de pH do meio onde o fármaco é absorvido podem condicionar a sua absorção e, conseqüentemente, a sua biodisponibilidade e efeito terapêutico.

Desta forma, seguidamente apresenta-se uma breve descrição de diversas vias de administração de fármacos, com algumas das suas principais características.

2.1 Via oral

É a via de administração mais complexa em relação à absorção do fármaco, pois este terá de atravessar a mucosa estomacal e intestinal até atingir a corrente sanguínea. No entanto, na presença do suco gástrico, o fármaco pode ser ionizado e o seu perfil farmacocinético ser alterado, quer a nível da velocidade como da extensão da absorção (Galves, 2011). No entanto, como referido anteriormente, é a via mais cómoda e comum entre os doentes.

A dissolução de um medicamento que seja administrado por via oral vai depender dos excipientes, do pH do meio, do pKa do fármaco, do tipo de moléculas, dos fluidos

fisiológicos e da motilidade gastrointestinal (Fagerholm, 2007). Quando um fármaco atravessa a membrana por difusão, está dependente dos valores de pKa, pH, do tipo de membrana e, também, do gradiente de concentração. O gradiente de concentração é regido pela Lei de Fick, que consiste na passagem do fármaco de um compartimento de elevada concentração para um com baixa concentração (Chillistone e Hardman, 2008).

Por via oral são geralmente administrados fármacos que conseguem resistir ao meio ácido do estômago (pH de 1 a 3). Ainda que o HCl seja o responsável pelo meio ácido do estômago, também detém outras funções, como eliminar grande parte das bactérias patogénicas, sendo a maioria provenientes da alimentação. Existem no entanto outras bactérias que são resistentes ao meio ácido. O estômago também tem um mecanismo para se proteger do HCl, que consiste na produção de um muco de pH básico e viscoso a partir das células mucosas da superfície e do colo, formando assim uma camada protectora com cerca de 1mm de espessura e quando o pH do conteúdo gástrico é inferior a 2, a produção de HCl é interrompida, surgindo um mecanismo de *feedback* negativo (Seeley et al, 2007).

O facto de o estômago possuir uma pequena área de contacto com o fármaco e um esvaziamento gástrico rápido, não permite que exista uma grande taxa de absorção e por isso o principal local onde os fármacos são absorvidos, maioritariamente, é no intestino delgado, onde os valores de pH se situam entre 8 e 9. A taxa de absorção no estômago é inferior à do intestino, porque este tem uma área de contacto muito maior, apresenta na sua mucosa vilosidades e assim permite ao fármaco um maior tempo de contacto, quando comparado com o estômago (Florence e Attwood, 2006).

As características químicas do fármaco determinam a forma como este atravessa as células do TGI. Quando um fármaco apresenta uma grande hidrofília ou carga eléctrica (positiva ou negativa) é necessário que o transporte seja mediado por proteínas, sejam elas pequenas proteínas, macromoléculas ou as proteínas de transporte - proteínas integrais da membrana. No entanto, se o fármaco apresenta maior lipofília ou se encontra na forma não ionizada o seu transporte é por difusão passiva (Golan et al, 2009).

Pela via oral, o fármaco, para além de ser submetido à acção do ácido do estômago e à metabolização pelas bactérias intestinais, pode estar ainda sujeito à metabolização no fígado. De facto, após a absorção gastrointestinal e antes de entrar na circulação

sistémica, o fármaco é conduzido pelo sistema entero-hepático até ao fígado. Este sistema pode influenciar a biodisponibilidade do fármaco (Golan et al, 2009). Quando o fármaco é administrado oralmente pode ainda sofrer um efeito de primeira passagem hepática, e como tal poderá ficar inactivo através das enzimas hepáticas. O efeito de primeira passagem pode diminuir a biodisponibilidade do fármaco, baixando a sua concentração plasmática e pondo em risco a sua eficácia terapêutica, o que não acontece no caso da administração parentérica, em que esta primeira passagem hepática não ocorre (Florence e Attwood, 2006). Logo, é necessário que a dose administrada seja estabelecida considerando já a perda pelo efeito de primeira passagem hepática, para que a fracção restante de fármaco seja suficiente para alcançar a circulação sistémica e ter o efeito terapêutico pretendido.

Todos os factores que afectam a absorção vão influenciar directamente a biodisponibilidade do fármaco, assim como o tipo de formulação do fármaco, interacções com alimentos ou com outros fármacos (reduzindo ou potenciando o efeito terapêutico) e ainda as patologias associadas ao TGI.

Apesar de muitas vias de administração, a via oral é a que mais se destaca em fenómenos como a ionização de fármacos, a relação ácido-base, e onde a maior absorção ocorre no intestino, por difusão passiva ou transporte activo (Golan et al, 2009).

2.2 Via sublingual

A mucosa oral é muitíssimo vascularizada, e, como tal, o fármaco é rapidamente absorvido. A vantagem desta via, comparativamente à via oral, é que o fármaco entra directamente na circulação sistémica, evitando assim o efeito de primeira passagem hepática. A administração sublingual faz parte das primeiras opções quando se pretende um efeito rápido e quando o fármaco é instável no pH do estômago, como por exemplo num episódio agudo de *angina pectoris*, ou na angina vasospástica em que é dado ao doente um comprimido sublingual de nitroglicerina (exemplo: Nitromint®) (Rang e Dale, 2003). No entanto, nem todos os fármacos podem ser absorvidos através da mucosa oral ou mesmo na área sublingual, nomeadamente se forem constituídos por grandes moléculas, pois estas são incapazes de atravessar a mucosa.

2.3 Via rectal

A administração rectal é uma opção para casos em que é inadequada a administração do fármaco por via oral. Neste tipo de administração o fármaco não fica exposto ao ácido do estômago nem ao efeito de primeira passagem e conta ainda com uma mucosa muito irrigada que facilita o processo de absorção. A via rectal é vantajosa também quando o indivíduo passa por uma fase de má-disposição ou náuseas que possa levar ao vômito e é ainda uma das vias de administração eleita para administrar fármacos em crianças, como anti-inflamatórios ou antipiréticos. Esta via pode ainda ser usada para a obtenção de um efeito local, como no caso do uso de supositórios de lidocaína (com fluocortolona, Ultraproct®) para o tratamento sintomático de hemorróidas (Caramona et al, 2011).

É importante que o supositório ou o enema utilizado permaneça o tempo suficiente em contacto com a mucosa rectal para que o fármaco seja absorvido, sendo esta uma das desvantagens da via rectal. As formulações têm de estar aptas para se dissolver ou derreter à temperatura corporal, normalmente 36-37°C, e num meio com um pH de 7.2-7.4, onde os fluidos têm pouca capacidade tampão (Florence e Attwood, 2006).

2.4 Via Parentérica

A administração por via parentérica inclui as vias intravenosa, a subcutânea, a intramuscular, a intradérmica, a intratecal e intracavernosa, entre outras, como se ilustra na figura 1.

A via parentérica tem a vantagem de evitar o metabolismo de primeira passagem hepática, bem como a acção do ácido clorídrico estomacal, das enzimas e a acção metabolizadora da flora intestinal, que limitam muitas vezes a velocidade, a taxa de absorção e a biodisponibilidade. Contudo, a velocidade de acção do fármaco administrado por via parentérica vai depender do fluxo sanguíneo do tecido e em doentes com insuficiência circulatória a perfusão tecidual vai estar diminuída (Golan et al, 2009).

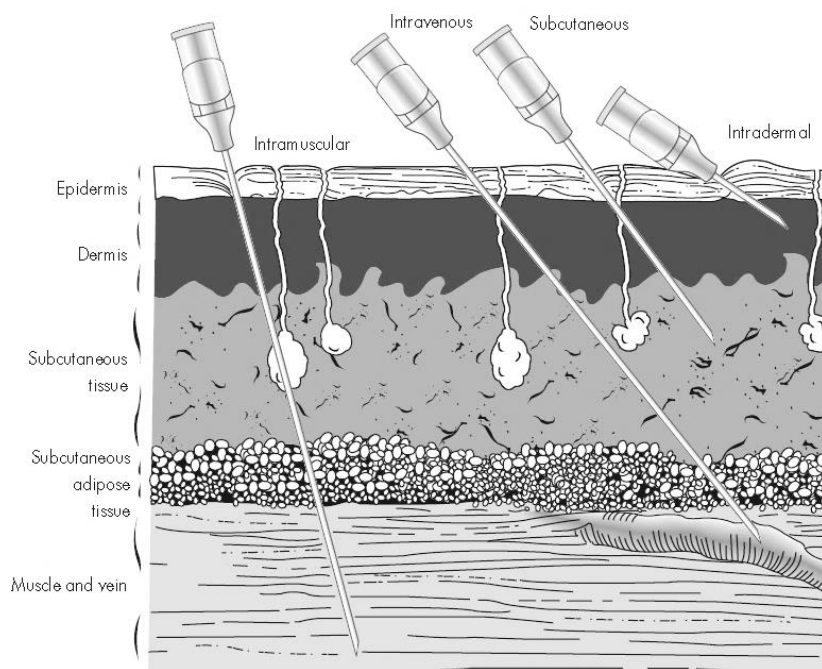


Figura 1 Representação das vias de administração parentérica: intramuscular, intravenosa, subcutânea e intradermal. Fonte: Florence e Attwood, 2006

A administração por via intravenosa (IV) é a que permite obter efeitos mais rápidos pois atinge directamente a circulação venosa, enquanto que a intra-arterial (IA) atinge a circulação arterial e a intratecal, atinge o líquido cefalorraquidiano. Com as perfusões contínuas por IV é possível, a qualquer momento, fazer um ajuste da dose (Golan et al, 2009). Nos casos em que se pretende um efeito terapêutico rápido, esta é a via de administração mais vantajosa. No entanto, também apresenta algumas desvantagens, visto que a entrada na circulação sistémica é muito rápida, podem surgir efeitos secundários graves, por isso é necessário que a administração seja administrada por pessoal qualificado e nunca em auto-administração (Kester et al, 2011).

Não é só a administração por IV que é afectada pelo fluxo sanguíneo, também as administrações por via intramuscular (IM) e por via subcutânea (SC). Por via SC só é possível administrar volumes até 2 mL, para evitar o risco de provocar dor ou irritação. Esta via é a mais indicada para fármacos com substâncias lipofílicas, cuja absorção no tecido subcutâneo se dá com maior facilidade e é a via pela qual os doentes conseguem auto-administrar com facilidade, e.g., insulina. No entanto apresenta a desvantagem, em relação à IM, de maior demora no início de acção do fármaco face à menor vascularização do tecido subcutâneo em relação ao tecido muscular, sendo que por esta

via o fármaco demora cerca de 30 minutos para produzir efeito (Florence e Attwood, 2006, Kester et al, 2011).

A administração de fármacos pela via intratecal é mais específica e mais invasiva que as outras vias, pois é feita através de uma agulha de punção lombar no espaço subaracnóide, para que haja uma absorção no cérebro ou na medula (Rang e Dale, 2003). Os fármacos hidrófilos não conseguem atravessar a barreira hematoencefálica, como por exemplo, o metotrexato, que é utilizado no tratamento de leucemia meníngea, ou o baclofeno, usado no tratamento de espasmos musculares, na esclerose múltipla ou em mielopatias (Florence e Attwood, 2006). Na tabela 1, é possível comparar algumas das vantagens e desvantagens das vias parentéricas, acima referidas.

Tabela 1 Vias de administração parentérica de fármacos, subcutânea, intramuscular, intravenosa e intratecal. Comparação das vantagens e desvantagens da administração de cada via. Fonte: Golan et al, 2009

Via parentérica	Vantagens	Desvantagens
Subcutânea (e.g., xilocaína)	Início lento, pode ser utilizada para administração de fármacos lipossolúveis	Início lento, pequenos volumes
Intramuscular (e.g., haloperidol)	Início intermédio, pode ser utilizada para a administração de fármacos à base de óleo	Pode afectar exames laboratoriais (creatinocinase), hemorragia intramuscular, dolorosa
Intravenosa (e.g., morfina)	Início rápido, libertação controlada do fármaco	Risco de toxicidade
Intratecal (e.g., metotrexato)	Evita a barreira hematoencefálica	Infecção, necessidade de profissional qualificado

2.5 Via Inalatória

A administração por inalação é a via mais usada em casos de asma, quando o doente tem de usar aerossóis com broncodilatadores (e.g., salmeterol) ou corticosteroides (e.g., beclometasona), neste caso sendo uma via de administração para efeito tópico a nível brónquico. No entanto, esta mesma via de administração, pode também ser utilizada com finalidade sistémica, na administração de anestésicos gerais gasosos (Rang e Dale, 2003).

No caso dos aerossóis, quanto menor o tamanho das partículas (<0.5µm) maior a fracção de fármaco que atinge directamente os alvéolos. Se as partículas apresentarem

um diâmetro de 2 a 4 μm vão depositar-se na faringe ou nas vias respiratórias superiores, perdendo o efeito terapêutico pretendido (Chillistone e Hardman, 2008, Florence e Attwood, 2006).

Como o pulmão é um órgão com uma grande área de contacto e muito vascularizada, é ideal para a absorção de substâncias como péptidos e proteínas, o que desperta interesse para a possibilidade de administração por inalação de outros tipos de fármacos, como é o caso da insulina humana que é usada para o tratamento de diabetes (Rang e Dale, 2003).

2.6 Via Transdérmica

A via transdérmica é muito útil quando se pretende um efeito contínuo e prolongado. Os sistemas transdérmicos evitam o efeito de primeira passagem hepático, mas nem todos os fármacos têm capacidade de atravessar a pele, por isso os fármacos administrados por via transdérmica têm que ser lipofílicos o suficiente para permitir a sua difusão.

Regra geral, neste tipo de administração a absorção é mais lenta e depende das características físicas de pele, mas pode ser aumentada introduzindo alguns componentes no fármaco, como o exemplo da lanolina, que ao envolver o fármaco com substâncias lipossolúveis faz com que este seja facilmente absorvido (Kester et al, 2011). A administração pela via transdérmica pode ter um efeito local, e.g., sistemas transdérmicos de diclofenac, para as dores ou, também, um efeito sistémico, e.g., estrogénio, um dos métodos de reposição hormonal (Golan et al, 2009).

2.7 Outras vias

A absorção de fármacos através de mucosas é muito usual, quer para efeitos locais ou sistémicos. Existem outras vias semelhantes que já foram referidas, como a via sublingual e rectal, mas existem outras, tais como a via ocular, nasal e vaginal (Kester et al, 2011).

Com os fármacos administrados por via ocular pretende-se que tenham uma acção tópica. No entanto, pela elevada irrigação da mucosa, podem ser absorvidos pela conjuntiva e atingir os vasos sanguíneos ou atravessar o sistema de drenagem

nasolacrimal e ser absorvidos na mucosa nasal (Florence e Attwood, 2006). Assim, esta via de administração tem que ser igualmente vigiada no que diz respeito aos efeitos sistémicos, e.g., o timolol, usado no tratamento do glaucoma, por ser um β -bloqueador e provocar broncospasmo num doente que tenha asma (Rang e Dale, 2003).

Existem vários fármacos que podem ser administrados por via ocular, e.g. o cromoglicato de sódio, um inibidor da desgranulação dos mastócitos, em gotas oftálmicas para o tratamento de conjuntivite alérgica, que actua por diminuição da inflamação ocular.

Os descongestionantes nasais, em nebulizador ou em gotas, são os mais conhecidos da administração nasal, com efeito local, e.g., oximetazolina. No entanto, existem outros *sprays* nasais que têm uma absorção sistémica propositada, e.g., a calcitonina de salmão, usada no tratamento de osteoporose, que não pode ser administrada por via oral por ser destruída pelo ácido do estômago (Florence e Attwood, 2006). No caso da calcitonina, opta-se por esta via, pois acredita-se que a mucosa nasal é semelhante à mucosa das placas de Peyer no intestino, razão pela qual a absorção é eficiente para produzir o efeito terapêutico desejado (Rang e Dale, 2003).

3. ABSORÇÃO DE FÁRMACOS

Durante o processo de absorção o fármaco terá de passar do seu local de administração até alcançar o plasma, ultrapassando as membranas fisiológicas que o separam da circulação sistémica. A formulação do fármaco condiciona a via de administração, que vai determinar a velocidade com que o fármaco é absorvido, superando a fase de libertação, desintegração e dissolução. É ainda importante referir que o tamanho das partículas e a presença de certos excipientes também são determinantes no processo de absorção (Neal, 2000).

Após a libertação do fármaco, este tem de se dissolver, para melhorar a taxa de absorção, sendo que os mais solúveis, geralmente, têm difusão passiva e boa biodisponibilidade, e os mais insolúveis necessitarão de um transporte activo (Barcellos, s.d.). A absorção do fármaco pode ser feita através de uma membrana lipídica ou através do fluxo sanguíneo. Quando um fármaco tem de atravessar uma membrana, a sua absorção vai depender de vários factores, como as características físico-químicas do fármaco, o tipo de formulação, a via de administração, o local de acção e a possível metabolização hepática (Flórez et al, 1997).

Das características físico-químicas do fármaco, destaca-se, para além da sua lipofilia, também o tamanho da molécula, visto que as moléculas com elevado peso molecular sofrem uma difusão mais lenta, quando comparadas com moléculas de menor dimensão. Não menos importante é o carácter ácido ou básico do fármaco, visto que irá influenciar o grau de ionização. Todos estes factores são limitantes para a velocidade de absorção da substância bem como para o tipo de transporte (difusão passiva, difusão através de aquaporinas, transporte activo, pinocitose) (Rang e Dale, 2003).

A difusão passiva, o transporte mais comum dos fármacos, ocorre mediante o gradiente de concentração, sem o envolvimento de nenhuma molécula transportadora ou gasto de energia. Assim, as substâncias lipossolúveis atravessam facilmente a bicamada lipídica através da difusão passiva, mas as substâncias hidrossolúveis só o conseguem por meio das moléculas aquaporinas, segundo o esquema representado na figura 2 (Howland e Mycek, 2007, Rowe, 2012).

O transporte activo permite fazer a passagem contra um gradiente de concentração, i.e., fazer com que a substância se desloque de um compartimento com uma concentração

baixa para um compartimento com uma concentração mais elevada. Para que o transporte activo funcione é necessário um gasto de energia, ou seja, que haja hidrólise da adenosina trifosfato, ATP, alterando a conformação da molécula integral da membrana celular e permitindo o transporte de moléculas ou iões, como o caso da bomba iónica Na^+/K^+ , segundo o esquema representado na figura 2 (Howland e Mycek, 2007; Rang e Dale, 2003). Ao contrário da difusão passiva, o transporte activo, por apresentar uma fase de ligação pela reacção enzima-substrato, tem característica de saturação, i.e., a velocidade de transporte aumenta até ao ponto em que todos os locais de ligação já estão ocupados. Para contrariar o efeito de saturação, um segundo substrato pode competir pelo mesmo local de ligação na proteína transportadora, mas com o efeito inibitório, mantendo a proteína numa conformação que impeça o transporte do fármaco (Rang e Dale, 2003).

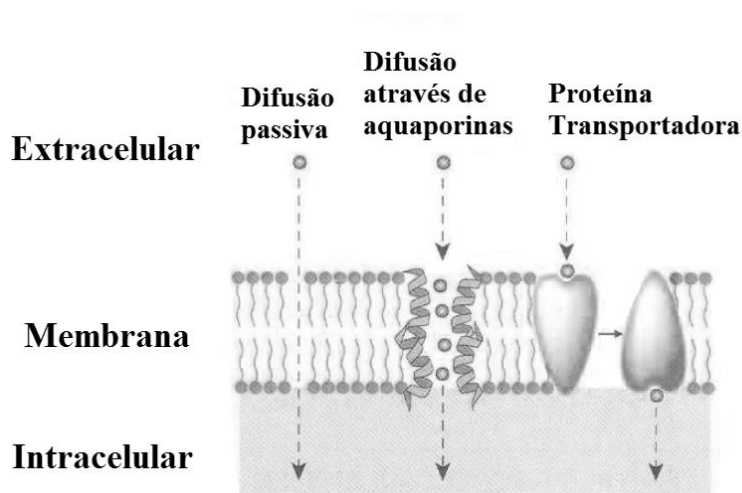


Figura 2 Representação da absorção de um fármaco através de 3 tipos de transporte; difusão passiva, difusão através de aquaporinas e transporte activo. Fonte: Rang e Dale, 2003.

De referir ainda, e não menos importante que todos os outros factores atrás mencionados, que o local de absorção é crucial, se o local onde o fármaco se mantiver por mais tempo corresponder a um local com uma grande área de superfície, ou seja, uma grande área de contacto, irá corresponder uma maior taxa de absorção. Analisando uma absorção a nível do tecido adiposo e visto que o tecido adiposo possui um baixo fluxo sanguíneo, o que não permite a distribuição correcta do fármaco, é necessário conhecer o coeficiente de partição lípido:água, L:A, que geralmente é baixo. Quando um fármaco apresenta um coeficiente de partição L:A de 10, elevado, significa que irá acumular-se no tecido adiposo, representando alguma limitação sobre o efeito

terapêutico, podendo mesmo atingir níveis de toxicidade. Se um fármaco for lipossolúvel, mas possuir um coeficiente de partição L:A baixo, não vai acumular-se no tecido adiposo, mantendo assim a absorção pretendida e consequentemente a biodisponibilidade e efeito terapêutico (Rang e Dale, 2003).

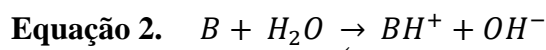
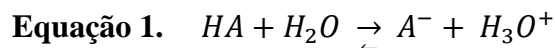
4. O EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE NO PROCESSO DE ABSORÇÃO

4.1. Relação Ácido-Base

A maioria dos fármacos são ácidos ou bases fracas, sendo um factor importante para a permeabilização das membranas aos fármacos e consequente absorção. Por norma, os fármacos quando ionizados perdem a capacidade natural de atravessar a membrana, pois apresentam baixa lipossolubilidade, excepto quando existem meios de transporte específicos. Quando na forma não-ionizada atravessam facilmente a membrana por difusão passiva. Para que os fármacos se ionizem, vai depender da relação entre o pKa e o pH do meio, quer seja uma substância de índice ácido ou básico (Rang e Dale, 2003).

Os vários compartimentos fisiológicos onde o fármaco poderá ser absorvido têm, entre si, valores diferentes de pH, que condicionam o grau de ionização do fármaco e consequentemente a sua absorção (e.g. a nível do TGI, o estômago apresenta um pH de 1-3; o duodeno pH de 5-7 e o intestino ph de 7-8) (Florence e Attwood, 2006). Embora seja no intestino que o fármaco permaneça mais tempo em contacto com a mucosa e, como tal, é mais absorvido, existem fármacos que também podem ser absorvidos no estômago, como os ácidos fracos ou substâncias neutras.

O processo de ionização de fármacos é explicado primeiramente através da teoria de Lowry-Brönsted, considerando que o ácido, HA, é a espécie que doa um ião de hidrogénio/protão, representado na equação 1, enquanto a base, B, é a espécie receptora desse protão, representado na equação 2 (Florence e Attwood, 2006, Howland e Mycek, 2007).



Nestes exemplos a água é o solvente, que actua como base quando reage com um ácido ou como um ácido quando reage com uma base. As substâncias que possuem este tipo de características, de comportamento duplo, designam-se por anfipróticas ou anfotéricas (Harris, 2008).

A escala de pH, entre 1 e 14, corresponde ao logaritmo da concentração em $[H_3O^+]$ em solução. Também é possível encontrar na literatura referências aos valores de pOH, sendo estes correspondentes ao logaritmo da concentração $[OH^-]$, em solução. As soluções podem ser ácidas, neutras ou alcalinas.

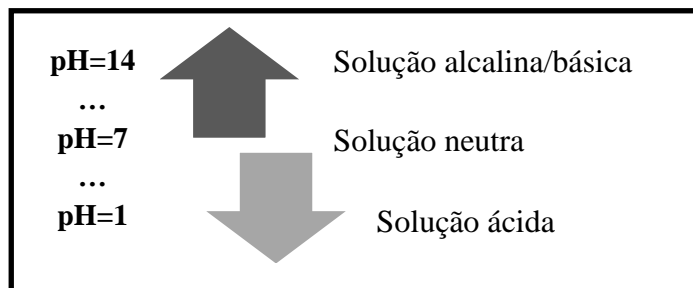


Figura 3 Valores de pH dos 3 tipos de soluções.

O pH do compartimento fisiológico não é o único factor que influencia a absorção do fármaco; a constante de dissociação (K_a) ou o pK_a também determinam as fracções das formas ionizadas e não-ionizadas do fármaco. Assim, o grau de ionização vai estar simultaneamente dependente destes dois factores. Quanto mais forte for o ácido, menor será o seu valor de pK_a e quanto mais forte for a base, maior será o seu valor de pK_a (Howland e Mycek, 2007). Assim, para prever a ionização do fármaco, ácido ou base fraca, é necessário equacionar o pK_a do fármaco e o pH do meio. De um modo geral os ácidos vão apresentar maior grau de dissociação em meio alcalino e as bases maior grau de dissociação em meio ácido. Logo, quando o pH do meio é inferior ao pK_a do fármaco vão predominar as formas protonadas e quando o pH do meio é superior ao pK_a predominam as formas não-protonadas. Quando os valores de pH e pK_a se igualam significa que 50% das moléculas encontram-se ionizadas. Na figura 4 está representado um exemplo de um fármaco com um pK_a de 6,5.

Segundo Florence, 2006, um fármaco alcalino é teoricamente ionizado por completo quando o valor de pH está até 2 unidades abaixo do seu pK_a e teoricamente não-ionizado por completo quando o valor de pH está até 2 unidades acima do seu pK_a . Os fármacos ácidos são teoricamente ionizados por completo quando o valor de pH está até 2 unidades acima do seu pK_a e teoricamente não-ionizados por completo quando o valor de pH está até 2 unidades abaixo do seu pK_a .

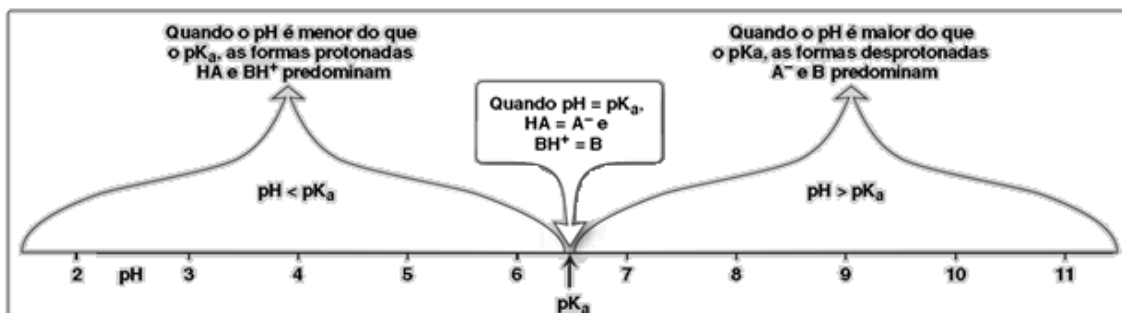


Figura 4 Representação das formas protonadas e desprotonadas em função da variação de pH do meio para um fármaco com um pK_a de 6,5. Fonte: Howland e Mycek, 2007

Para o fármaco poder atravessar a membrana passivamente, não pode ter carga, nem pode estar ionizado, assim, no caso das bases fracas a forma que atravessará a membrana será a B, desprotonada, sem carga e não ionizada como se ilustra na figura 5b. No caso dos ácidos, a forma que atravessa a membrana facilmente será a HA, forma protonada, sem carga e não-ionizada, ilustrado na figura 5a (Harris, 2008, Howland e Mycek, 2007).

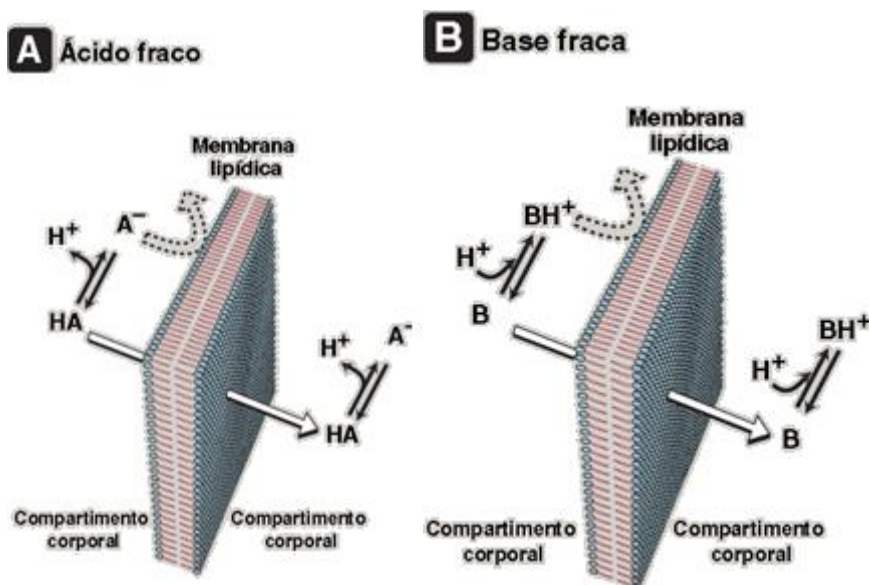


Figura 5 Representação da difusão de um ácido fraco e de uma base fraca, numa membrana, sob a forma não-ionizada e ausente de carga. Fonte: Howland and Mycek, 2007.

A expressão de Henderson-Hasselbalch, equação 3, representa a nível matemático a concentração da forma ionizada e não-ionizada, em função do pH do meio e do pK_a do fármaco (Chillistone e Hardman, 2008).

$$\text{Equação 3. } pH = pKa + \log_{10} \left(\frac{\text{forma não protonada}}{\text{forma protonada}} \right)$$

A variação de pH ao longo do TGI é muito importante na ionização dos fármacos e depende da condição em que se encontra o doente. Se o doente está em jejum, o pH do estômago é muito baixo, mas após uma refeição o pH do estômago aumenta. Contudo, no duodeno e jejuno a variação de pH é diferente: após a refeição os valores de pH descem ligeiramente. A tabela 2 resume as variações observadas no TGI (Hörter e Dressman, 2001).

Tabela 2 Valores de pH dos vários meios do TGI, antes e após uma refeição. Fonte: Adaptado de Hörter e Dressman, 2001

	Valor de pH em jejum	Valor de pH após refeição
Estômago	1.3	4.9
Duodeno	6.5	5.4
Jejuno	6.6	5.2 – 6.0
Íleo	7.4	7.5

Assumindo estes valores de pH, quando o doente se encontra em jejum ou após a refeição, existem alguns fármacos que são bem absorvidos no estômago, em meio ácido, tais como a ácido acetilsalicílico, diazepam e colchicina, cujos valores de pKa são, respectivamente: 3.5, 3.3 e 1.7 valores que podem ser consultados no anexo I (Thompson, 2004). Outros fármacos que podem ser facilmente absorvidos no intestino têm um pKa entre 5 e 7, tais como a clorotiazida, ergotamina, ibuprofeno e varfarina, cujos valores são, respectivamente: 6.7, 6.3, 5.2 e 5.1 (Thompson, 2004).

4.2. Influência da ingestão de alimentos no equilíbrio ácido-base

A ingestão de certos alimentos junto com a administração de fármacos é uma das causas para uma absorção nula ou incompleta do medicamento. A própria ingestão de alimentos desencadeia a produção de cerca de 700 mL de HCl, devido à presença de aminoácidos e péptidos e atrasa o esvaziamento gástrico, principalmente quando se trata de refeições volumosas, ácidas e com gorduras. A presença de alimentos também pode alcalinizar o meio gástrico, i.e. aumentar o pH do estômago de 1.5 para 3 ou 4, afectando não só o grau de ionização dos fármacos, mas também a dissolução das cápsulas ou dos comprimidos, diminuindo, assim, a libertação do fármaco para o local

de absorção (Ferreira, 2012). Quando o quimo atinge o duodeno é activada a motilidade intestinal e também a segregação de ácidos biliares que por vezes podem complexar com certos fármacos, e.g. colestiramina, complexo esse que pode se tornar insolúvel. Portanto, dependendo do pKa do fármaco, pode ou não ser aumentada a taxa de absorção quando ingerido com refeições (Moura, 2002).

4.3. Influência da idade

Uma terapêutica bem sucedida não depende apenas de um factor mas de um conjunto de factores. Existem vários estudos que incidem sobre as terapêuticas em idosos. A população geriátrica apresenta não só um atraso no trânsito intestinal, aumentando assim o tempo de contacto com a mucosa, mas também uma diminuição na produção de ácido no estômago, e por isso o pH gástrico tende a aumentar, o que é desfavorável para fármacos fracamente ácidos (Kester et al, 2011). Outro factor que afecta a acção do fármaco nos idosos é o facto da eliminação estar comprometida. Isto é explicado pelo declínio da taxa de filtração glomerular (TFG), começando logo aos 20 anos, diminuindo cerca de 25% aos 50 anos e 50% aos 75 anos (Rang e Dale, 2003). Existem também inúmeros casos em que há polimedicação, onde podem ocorrer interacção entre os fármacos, tendo efeitos semelhantes ou opostos (Secoli, 2001). Quando o efeito é sinérgico, pode tornar-se perigoso devido ao risco de toxicidade, como por exemplo, a associação de corticosteróides e anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) que pode causar úlcera gástrica; mas nem sempre o efeito sinérgico tem efeitos tóxicos, como é o caso da associação de analgésicos que maximizam a sua eficácia num doente (Secoli, 2001).

4.4. Grupos farmacológicos que diminuem a acidez estomacal

Existem diversos fármacos que actuam a nível gástrico no tratamento de patologias do TGI. Para o tratamento, e.g. da úlcera péptica, que é provocada pelo excesso da secreção ácida, que pode ser devido a crises de ansiedade e *stress*, alimentação, tabagismo, álcool, infecções devido à bactéria *Helicobacter pylori* e alguns fármacos (Seeley, 2007), existem alguns grupos farmacológicos como os antiácidos, os anti-secretores e os protectores da mucosa, cujos mecanismos de acção estão ilustrados na figura 6.

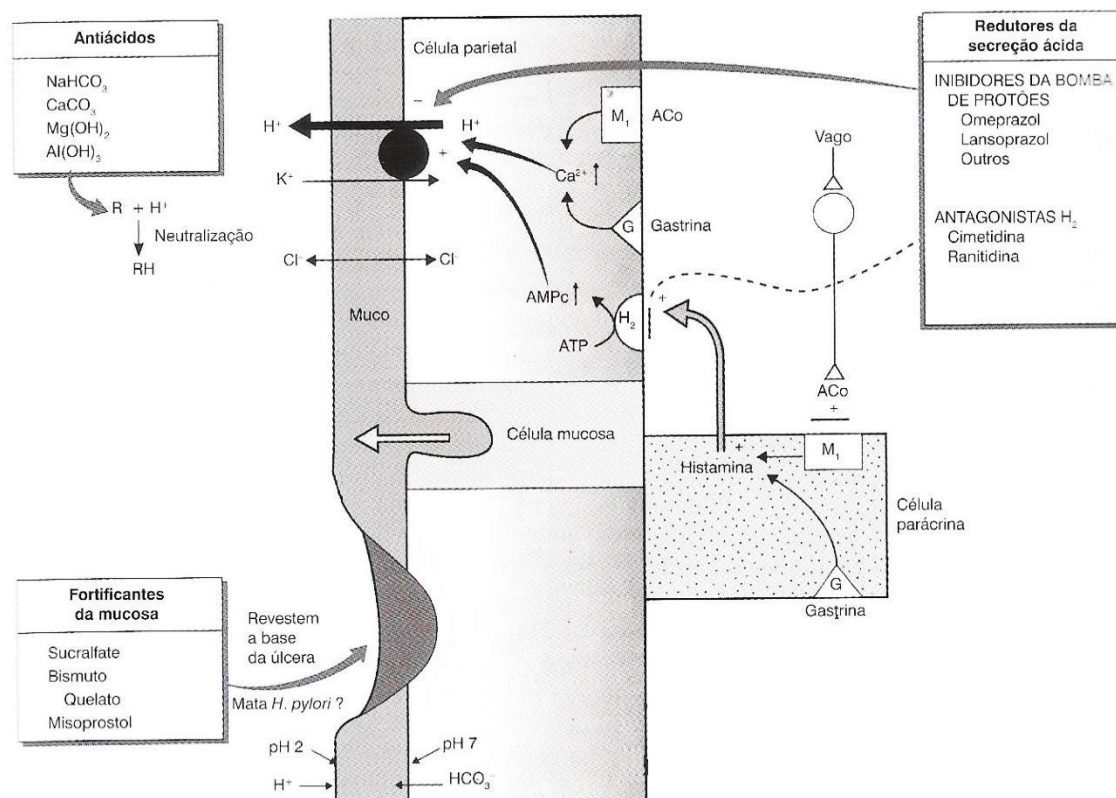


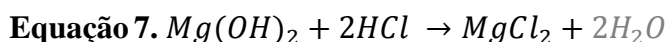
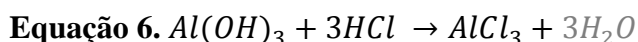
Figura 6 Mecanismos de acção dos fármacos que actuam no tracto gastrointestinal, em caso de úlcera péptica. Fonte: Adaptado de Neal, 2000.

4.4.1. Antiácidos

O uso de antiácidos provoca um aumento do pH gástrico, aumentando o grau de ionização de alguns fármacos e diminuindo a sua absorção.

Para combater o meio excessivamente ácido do estômago, causado pela presença de HCl e pepsina, os antiácidos, que são bases fracas, vão aumentar o pH do meio, para tentar neutralizar o HCl gástrico, podendo mesmo activar o *feedback* negativo e aumentar a secreção. Os antiácidos também são utilizados para o alívio da dispepsia, pirose e refluxo gástrico (Neal, 2000). Neste grupo farmacológico incluem-se o bicarbonato de sódio, carbonato de cálcio, hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio.

As reacções ácido-base entre os antiácidos e o HCl gástrico são expressas da seguinte forma:



O HCl perde o efeito de acidez sobre o estômago por reacção com o antiácido. Os produtos desta reacção são um sal e água e, dependendo do antiácido, pode-se ainda observar a libertação de dióxido de carbono. Com os antiácidos pretende-se elevar o pH para valores até 5, sendo que a rapidez com que este objectivo é atingido depende do antiácido. No entanto, o uso de antiácidos deverá ser controlado porque o aumento do valor de pH no estômago vai influenciar a absorção de outros fármacos quando ingeridos simultaneamente, e.g. ao tomar um comprimido de ácido acetilsalicílico (aspirina) durante as 2 horas de efeito do antiácido, o ácido acetilsalicílico não é absorvido, pois fica ionizado.

Não por alterações do estado de ionização, mas devido á formação de quelatos, os antiácidos podem ainda condicionar a absorção de alguns fármacos, e.g., de tetraciclina e anticolinérgicos que formam quelatos com o alumínio, cálcio e magnésio (Flórez et al, 1997). Como tal, deve-se intervalar a toma do antiácido com outro fármaco cerca de 2 a 3 horas. No anexo I, podem-se consultar os valores de pKa de alguns fármacos e prever a alteração da sua absorção e biodisponibilidade em função da toma de antiácidos, que na sua maioria diminui.

Existem alguns fármacos que, consoante o tipo de antiácido, a sua concentração plasmática pode aumentar ou diminuir. É o caso do AINE naproxeno, com o pKa de 4,2 (Anexo I). Com a co-administração de bicarbonato de sódio, a concentração plasmática de naproxeno aumenta e ainda mais se a dose de $NaHCO_3$ também aumentar, relação ilustrada na figura 7. Porém, quando se trata de antiácidos com alumínio ou magnésio observa-se uma queda da concentração plasmática, o que pode indicar a formação de complexos entre o AINE e os iões Al^{3+} e Mg^{2+} (Florence e Attwood, 2006, Flórez et al, 1997).

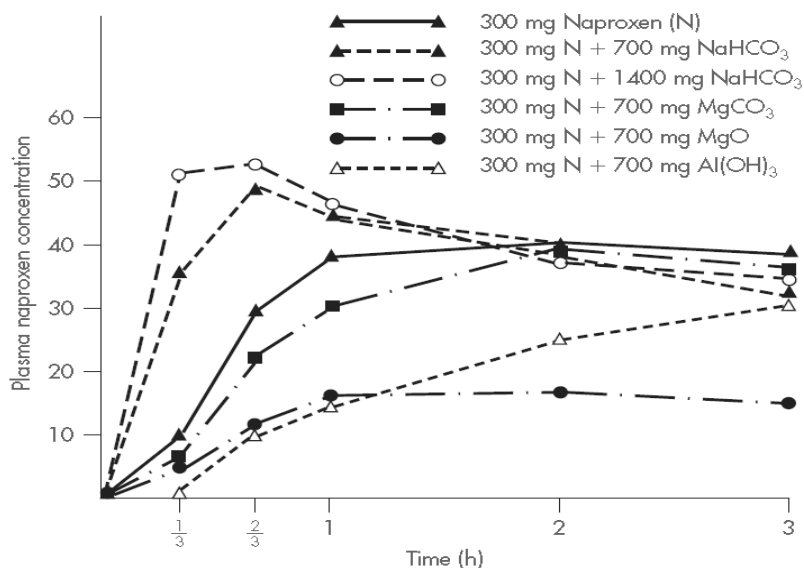


Figura 7 Curvas da concentração plasmática de Naproxeno de 300mg, consoante o uso de vários tipos de antiácidos; bicarbonato de sódio, carbonato de magnésio, óxido de magnésio e hidróxido de alumínio. Fonte: Florence e Attwood, 2006

4.4.2. Anti-secretores

No grupo dos anti-secretores, inserem-se duas classes de fármacos que diminuem a secreção ácida do estômago: os anti-histamínicos H₂ e os inibidores da bomba de prótons.

Os anti-histamínicos H₂, e.g. a cimetidina, ranitidina, famotidina ou a nizatidina, vão bloquear os receptores de histamina existentes nas membranas celulares das células parietais gástricas, de modo a inibir a secreção ácida produzida por estas células. A histamina é responsável pela conversão de adenosina trifosfato (ATP) a adenosina monofosfato cíclico, AMPc. O aumento de AMPc activa a bomba de prótons enviando H⁺ para o interior do lúmen gástrico. Com o bloqueio dos receptores H₂ há, assim, uma redução da acidez do estômago (Neal, 2000).

Os inibidores da bomba de prótons precisam de um meio ácido para serem activos e reagir com os grupos sulfidril da bomba de prótons, ATPase H⁺/K⁺. Porém esta inibição enzimática é irreversível e como tal o seu efeito é muito eficaz na redução de HCl do estômago. Por este mecanismo apresentar um processo inibitório e irreversível é necessário que haja uma nova síntese de bomba de prótons para a recuperação da secreção ácida (Olbe et al, 2003).

Tal como acontece com os antiácidos, o facto dos anti-histamínicos H₂ e inibidores da bomba de prótons aumentarem o pH estomacal, podem condicionar a absorção de muitos fármacos, nomeadamente diminuir a taxa de absorção estomacal dos ácidos fracos e potenciar o aumento da absorção estomacal de bases fracas.

Como exemplo de um fármaco cujo efeito terapêutico é afectado devido à administração simultânea de antiácidos e anti-secretores (atrás mencionados), está o sucralfato. No caso do sucralfato existe uma polimerização quando em contacto com um meio de pH ácido, inferior a 4. Nesta condição, é formado um gel muito viscoso que fica aderente à mucosa estomacal, através da atracção de cargas opostas, i.e., a mucosa com carga positiva e o gel formado com carga negativa (Neal, 2000). A polimerização do sucralfato permite revestir a mucosa impedindo o contacto com os ácidos ou outros fármacos, portanto os fármacos que são geralmente absorvidos no estômago não conseguem atravessar a membrana da mucosa. Com a presença de quimo ou de antiácidos, que vão provocar o aumento do valor de pH no estômago, o sucralfato perde o seu efeito, por isso este protector da mucosa deve ser administrado de “estômago vazio”.

5. ESTUDOS SOBRE A INFLUÊNCIA DO pH SOBRE OS FÁRMACOS

A concentração do ião de hidrogénio num compartimento biológico, ou seja o valor de pH, faz parte de uma das condições às quais a maioria dos fármacos é sensível e as suas propriedades podem alterar consoante o valor de pH do meio onde se encontram. A alteração do equilíbrio ácido-base afecta o transporte, a absorção e o efeito dos fármacos.

5.1. Relação entre o pH e a reabsorção a nível renal

O pH não afecta apenas a absorção gástrica, mas também interfere a nível renal. De forma resumida, a excreção renal processa-se da seguinte forma; ocorre a filtração, através da cápsula glomerular, de fármacos e de outras moléculas, ao contrário das proteínas plasmáticas e dos complexos entre fármacos que ficam retidos na circulação sanguínea. Consequentemente existe uma reabsorção dos fármacos, consoante o pH da urina, para a circulação sanguínea, por difusão passiva; os fármacos que não são reabsorvidos são eliminados com a urina (figura 8).

Se os níveis de pH na urina forem altos, por exemplo devido à administração de alimentos mais alcalinos (e.g. fruta) ou de alguns fármacos, então os fármacos com características de bases fracas conseguem ser reabsorvidos para a circulação plasmática, por difusão. O oposto sucede com os fármacos ácidos fracas, que na presença de uma urina mais alcalina serão menos reabsorvidos e mais excretados (Rang e Dale, 2003).

No exemplo das tetraciclinas, a dose eliminada pelo doente, na urina após 48h, é de 114 mg, mas num doente que simultaneamente tomou, e.g., bicarbonato de sódio, a dose eliminada pela urina é de apenas 53 mg (Florence e Attwood, 2006). Os valores de pKa das tetraciclinas variam em torno dos seguintes valores: $pK_{a1} = 3.30$, $pK_{a2} = 7.29$ e $pK_{a3} = 9.88$ (Teixeira, 2010). O exemplo acima descrito pode ocorrer quer a nível gástrico pela diminuição da absorção da tetraciclina pelo bicarbonato de sódio quer a nível renal, que ao elevar o pH da urina, faz com que maior fracção do fármaco seja reabsorvida.

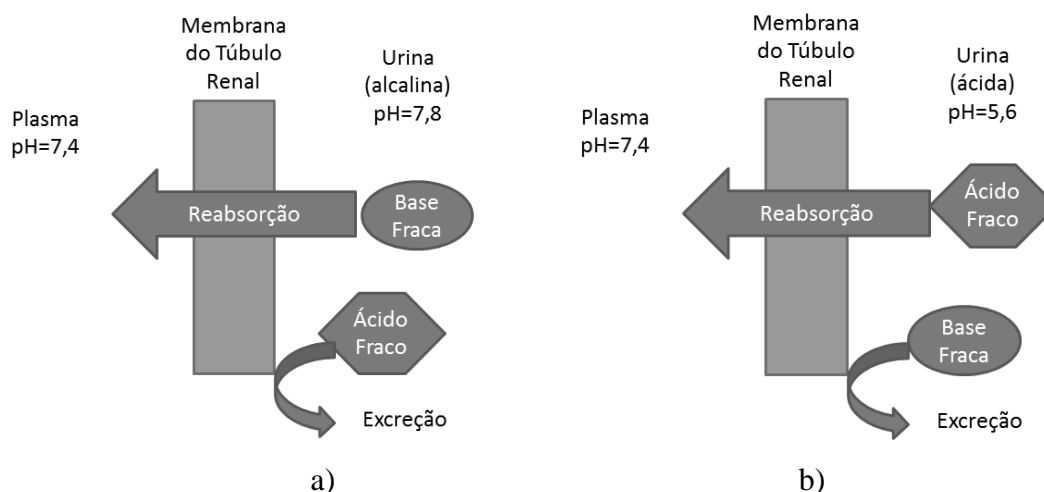


Figura 8 Representação esquemática dos dois casos de reabsorção, a nível renal, em a) quando a urina se encontra alcalina e por isso apenas as bases fracas são reabsorvidas e em b) quando a urina se encontra ácida e por isso apenas os ácidos fracos são reabsorvidos. Fonte: Modificado de Florence e Attwood, 2006

5.2. Estratégias que podem alterar os mecanismos dependentes do pH

Os mecanismos de solubilidade, dissolução e permeabilidade, estão dependentes dos valores de pH do meio, que influencia a libertação do fármaco e são essenciais para a absorção gastrointestinal. Para o desenvolvimento de formulações de fármacos quer sejam bases ou ácidos fracos, tem que ser em conta que próprio fármaco fica exposto a várias gamas de pH no TGI, e isto significa que existe uma necessidade de criar estratégias. As estratégias podem abranger a inclusão de excipientes modificadores de pH do meio, a adição de surfactantes, agentes quelantes, o uso de polímeros entéricos, o aumento da fracção não-ionizada ou a conversão da forma cristalina para a forma amorfa (Bassi e Kaur, 2010). Em formulações, quer de libertação imediata ou prolongada, se o fármaco apresentar baixa solubilidade, a taxa de dissolução e, conseqüentemente, a biodisponibilidade diminuem, tendo em conta que o factor solubilidade encontra-se entre o equilíbrio de pH do meio e dos valores de pKa dos fármacos (Grundy e Foster, 1996; Avdeef et al, 1998).

Para minimizar os efeitos do pH sobre a solubilidade do fármaco podem-se adicionar componentes na fase externa ou interna da formulação. Na fase externa podem-se adicionar surfactantes, agentes quelantes ou ciclodextrinas, enquanto que, na fase interna da formulação podem ser adicionados modificadores de pH do meio, com polímeros entéricos ou outros elementos que aumentem a fracção não-ionizada do fármaco. Por exemplo, o uso de lauril sulfato de sódio (LSS), um surfactante, permite a

formação de micelas que oferecem solubilidade ao fármaco quer este se encontre na forma ionizada ou não-ionizada. Para provar que tanto a solubilidade e a dissolução dependem dos valores de pH, Sheng et al, 2006, mostrou que numa elevada concentração de LSS, 2% m/v, a solubilidade sobe de 13.04 ± 0.04 mg/mL para 58.80 ± 0.01 mg/mL, num parâmetro de pH entre 4.0 e 6.8, assim como a taxa de dissolução que sobe de 9.20 ± 0.16 mg/(cm² s^{1/2} rad^{1/2}) para 84.9 ± 2.89 mg/(cm² s^{1/2} rad^{1/2}).

Quando se trata de fármacos pouco solúveis nos fluidos gastrointestinais, a taxa de solubilidade e dissolução é baixa, então a conversão da forma não-ionizada para a forma ionizada pode ser útil para o aumento da solubilidade do fármaco. Se o fármaco não for dissolvido nos fluidos gastrointestinais compromete simultaneamente a absorção e a biodisponibilidade, o que condiciona o desenvolvimento das formulações tanto de libertação imediata como prolongada (Steingraber et al, 2008; Bassi e Kaur, 2010).

Ao contrário do que acontece com a taxa de absorção que diminui quando o fármaco se encontra na forma ionizada, a taxa solubilidade aumenta, como mostra a tabela 3 no exemplo do cetoprofeno. Assim, no caso de ácidos fracos adicionam-se excipientes básicos para elevar o pH do meio e aumentar a solubilidade, e.g. o fosfato dicálcio, óxido de magnésio e hidróxido de magnésio. Para aumentar a solubilidade das bases fracas, adicionam-se ácidos orgânicos para diminuir o pH do meio, como o ácido fumárico, ácido tartárico e ácido succínico (Steingraber et al, 2008).

Tabela 3 Variação da taxa de solubilidade do fármaco cetoprofeno consoante o valor de pH do meio. Fonte: Adaptado de Bassi e Kaur, 2010

Fármaco	pKa	Perfil de Solubilidade
Cetoprofeno	4.76	0.28 mg/mL a pH=4
		0.49 mg/mL a pH=4.6
		3.08 mg/mL a pH=6
		40.76 mg/mL a pH=6.8

A introdução de polímeros nas formulações, que tem como objectivo aumentar a permeabilidade para compensar a baixa solubilidade, levou a um desenvolvimento de novos sistemas de libertação de fármacos, para que de certa forma a libertação seja programada ou controlada no TGI (Zhu, 2002; Rios, 2005). Dentro do grupo dos polímeros, os mais comuns para esta finalidade são: hidroxipropil metilcelulose

(HPMC) e etilcelulose (EC). O EC é um polímero insolúvel que associado ao ácido metacrilato-etilacrilato (e.g. Eudragit[®]L, polímero entérico) é capaz de revestir a formulação e controlar a libertação do fármaco a vários valores de pH (Oliveira e Lima, 2010).

Dashevsky et al, 2004, num estudo sobre a associação de polímeros para um sistema de libertação do verapamilo, foram usados um polímero insolúvel de libertação controlada, o Kollicoat[®]SR 30D, e um polímero entérico, Kollicoat[®]MAE 30DP. Os dois polímeros foram utilizados de três formas diferentes para o sistema de libertação. Numa forma foi colocado primeiro o Kollicoat[®]SR 30D e depois o revestimento com Kollicoat[®]MAE 30DP, noutra situação foi colocado primeiro o Kollicoat[®]MAE 30DP e depois o revestimento com o Kollicoat[®]SR 30D, e por último foi colocada uma mistura de ambos os polímeros, como se ilustra na figura 9. Todas as formas estavam expostas a um tampão fosfato de pH=6.8, em que na primeira situação o fármaco é capaz de se libertar através do revestimento do polímero Kollicoat[®]SR 30D à medida que o polímero entérico se dissolve. Na segunda situação o polímero Kollicoat[®]MAE 30DP dissolvido não atravessa o revestimento do polímero Kollicoat[®]SR 30D tendo o fármaco que atravessar as duas camadas para se libertar. Na última situação, em que existe a mistura dos dois polímeros, a formulação não foi bem-sucedida, porque a mistura é incompatível, ambos coagulam e floculam um com o outro. Assim, a libertação prolongada do verapamilo apenas teve sucesso nas duas primeiras abordagens.

As duas estratégias referidas, como o uso de surfactantes na fase externa, e os modificadores de pH do meio na fase interna, são fundamentais para a optimização das formulações em que os fármacos são pouco solúveis. A introdução destes compostos promove o aumento da solubilidade e da permeabilidade para permitir um aumento na velocidade de dissolução do fármaco, que fica dependente do pH do meio, e assim conseguir-se um aumento da taxa de absorção.

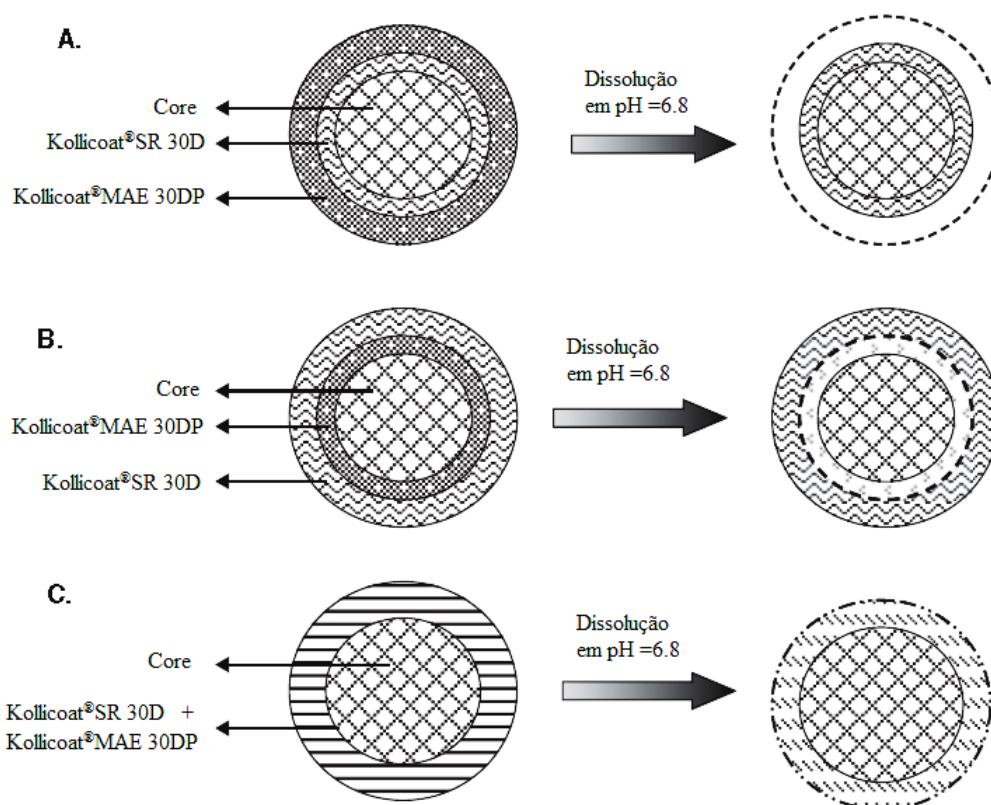


Figura 7 Representação esquemática das 3 formas diferentes das camadas de revestimento dos polímeros e sua dissolução num pH de 6.8. Fonte: Adaptado de Bassi e Kaur, 2010.

Para aumentar a fracção não-ionizada do fármaco recorre-se a um método que consiste em incorporar tanto o fármaco como agentes reguladores de pH em microesferas de silicone (Carelli et al, 1999). Os agentes reguladores de pH incorporados são o fosfato monossódico, fosfato disódico e fosfato trissódico. Num estudo com um β -bloqueador, o timolol, pKa de 9.3 (Anexo I), este sistema com as microesferas de silicone e os reguladores de pH, aumenta 3.3 a 8.2 vezes mais a taxa de libertação do fármaco (Sutinen et al, 1995). A presença de reguladores de pH no interior da formulação aumentou o valor de pH, o que manteve o fármaco na forma não-ionizada, tendo sido o fosfato trissódico a apresentar maior eficácia para elevar o pH do meio (Martinez et al, 2000). Todas as estratégias referidas têm como propósito aumentar a taxa de absorção do fármaco, de modo a evitar as limitações fisiológicas.

5.3. Modelos de absorção *in-vitro*

A boa previsão da permeabilidade e solubilidade dos fármacos são cruciais para calcular as doses correctas, as potenciais interacções e a selecção do tipo de fármacos conforme

o sistema de classificação de biofarmacêutica (BCS). O objectivo é encontrar um fármaco com elevada biodisponibilidade, e para tal é necessário descobrir o método mais adequado para prever a fracção absorvida no TGI (Fagerholm, 2006).

O sistema BSC é uma ferramenta que foi desenvolvida para permitir a substituição dos estudos bioequivalentes *in-vivo* por produtos de libertação imediata pela permeabilidade e testes de dissolução *in vitro*. A classificação é feita através da capacidade de solubilidade em meio aquoso e da permeabilidade intestinal, factores estes que determinam a velocidade e extensão da absorção gastrointestinal. A BSC contém as classes de fármacos apresentadas na tabela 4.

Tabela 4 Classificação dos fármacos segundo as características de solubilidade e permeabilidade. Fonte: BCS, 2000.

Classe 1	Alta solubilidade e permeabilidade
Classe 2	Baixa solubilidade e alta permeabilidade
Classe 3	Alta solubilidade e baixa permeabilidade
Classe 4	Baixa solubilidade e permeabilidade

Um fármaco é considerado muito solúvel quando numa grande dose é solúvel em ≤ 250 mL em meio aquoso com um pH entre 1 e 7.5, é muito permeável quando a extensão de absorção nos indivíduos é $\geq 90\%$ da dose administrada e, por último, é rapidamente dissolvido quando $\geq 85\%$ do fármaco administrado se dissolve em 30 minutos (BCS, 2000).

5.3.1. Modelo de absorção Caco-2

Na etapa de desenvolvimento de novas formulações, são usados vários modelos *in vitro* que mimetizam a absorção gastrointestinal *in vivo*, como o uso de membranas artificiais ou a utilização de monocamadas de células intestinais (Galves, 2011). As células intestinais diferenciadas e derivadas do adenocarcinoma do colo rectal humano, Caco-2, tem ganho destaque nos modelos *in vitro*, pois é possível prever a absorção intestinal *in vivo*, e determinar o tipo de transporte dos fármacos (Castillo-garrit et al, 2008). O modelo Caco-2 destaca-se dos outros pois o crescimento destas células é idêntico aos enterócitos nas vilosidades intestinais, permite o transporte activo do fármaco e expressa

as enzimas digestivas da membrana, e.g. glicoproteínas-P (P-GP) (Quaroni e Hochman, 1996).

Para se obter este modelo Caco-2, é necessário colocar em crescimento esta linhagem de células em monocamada sobre um filtro permeável, que apresenta semelhança com a morfologia das células intestinais, e que também possa permitir a identificação do tipo de transporte do fármaco. A monocamada de Caco-2 encontra-se no compartimento dador, onde está presente o fármaco, como ilustra a figura 10 (Galves, 2011).

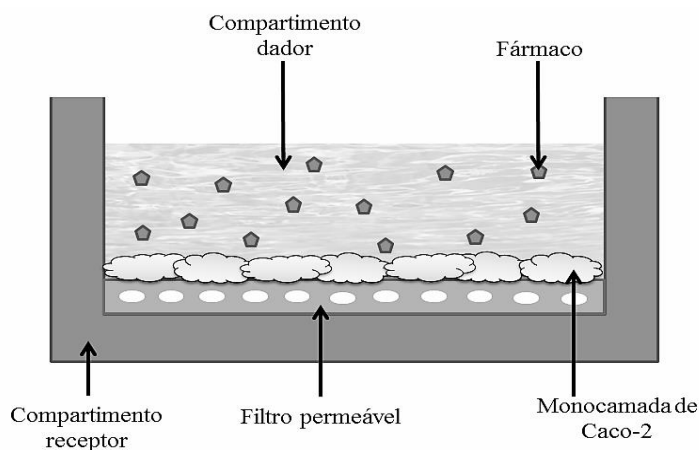


Figura 8 Representação esquemática do modelo Caco-2, num ensaio de permeabilidade. Fonte: Modificado de Galves, 2011

Para prever a absorção de um fármaco através do modelo Caco-2, determina-se a percentagem que atravessou o filtro permeável, e.g. foram colocados compostos não-péptidos, que *in vivo* apresentam uma absorção na faixa de 5 a 100%, e sua permeabilidade através do modelo Caco-2 foi de 0.5 a 50×10^{-4} cm/min, correlação representada na figura 11 (Van De Waterbeemd et al, 2001).

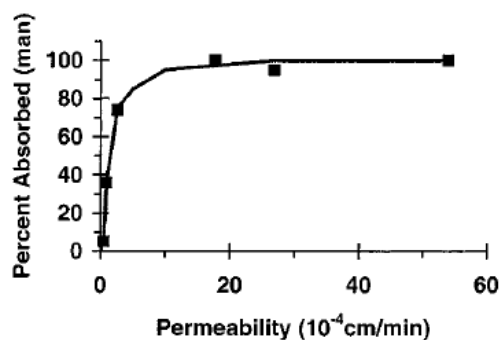


Figura 9 Relação entre a permeabilidade *in vitro* através do modelo Caco-2 e a taxa de absorção *in vivo* de vários compostos. Fonte: Van De Waterbeemd et al, 2001

Então, segundo Van De Waterbeemd et al, 2001, quando um composto apresentar uma permeabilidade maior que 25×10^{-4} cm/min, a sua absorção *in vivo* é completa. Quanto ao tipo de transporte do fármaco, o modelo Caco-2 é ideal para fármacos que atravessam a membrana por difusão passiva. Ao passo que quando a permeabilidade se mostra cerca de 100 vezes menor em comparação ao modelo *in vivo*, significa que o fármaco atravessa a membrana por transporte activo, porque a monocamada de Caco-2 pode apresentar baixa expressão da proteína transportadora, levando a uma rápida saturação das mesmas (Van De Waterbeemd et al, 2001).

O modelo Caco-2 também apresenta outras limitações para além da baixa expressão proteica, e.g. o crescimento das células até atingir a monocamada pretendida leva 21 dias, o custo da cultura e o efeito da espessura de água. A espessura da camada de água *in vitro* é cerca de 300-800µm enquanto que *in vivo* este valor situa-se entre os 30 e os 100µm o que causa maior resistência à absorção de fármacos lipofílicos (Lakeram et al, 2008; Galves, 2011).

Para contornar algumas das desvantagens do modelo Caco-2, como é o caso dos largos dias para obter a monocamada celular, podem-se substituir as células por células derivadas do rim canino (MDKC – Madin-Darby canine kidney), que apenas precisam de 3 dias de crescimento para ficarem semelhantes às células Caco-2 (Van De Waterbeemd et al, 2001).

Apesar das vantagens apresentadas por este modelo de absorção ainda é um assunto em debate as vantagens vs desvantagens de ambas as linhagens.

5.3.2. Modelo de permeação em membrana artificial paralela (PAMPA)

Em 1998, Kansi et al, desenvolveram um novo método de permeação em membrana artificial paralela (PAMPA), que consiste em prever a permeabilidade passiva do fármaco e sua absorção, quando administrado oralmente (Kansi et al, 1998).

O método PAMPA em comparação aos modelos convencionais, e.g. o Caco-2 e o MDCK, tem vantagens, tais como o baixo custo, alto rendimento e a possibilidade de traçar perfis de pH do meio com os fármacos em estudo (Velicky et al, 2011). O modelo PAMPA usa um filtro hidrofóbico impregnado de vários lípidos, que formam uma membrana artificial e lipídica, em placas com 96 poços. A membrana artificial separa

ambos os compartimentos, tal como *in vivo*, como ilustra a figura 12. Para além dos vários lípidos, a membrana possui uma mistura de lectina de ovo e um solvente orgânico inerte. (Kansi et al, 1998; Verma, 2007).

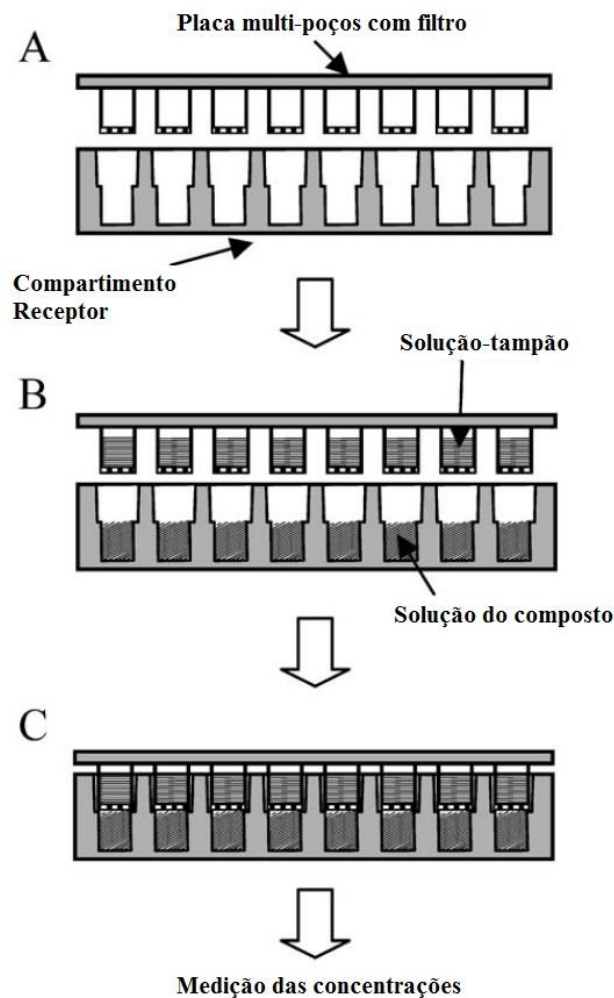


Figura 10 Representação esquemática do modelo PAMPA; A- placa de filtro com 96 poços pré-revestidos com a membrana artificial e a placa receptora de “encaixe”; B- solução de composto adicionada aos poços da placa receptora e a solução tampão é adicionada na placa de filtro, e ambas as placas são acopladas em conjunto para serem incubadas durante um período estabelecido. Após a incubação as placas são separadas e as concentrações de ambas as placas (dadora e receptora) são medidas. Fonte: Traduzido de Chen et al, 2008.

No compartimento doador, que mimetiza o TGI, é adicionado um tampão para manter o meio com um pH a 7.4. Por difusão passiva, o fármaco atravessa a membrana até ao compartimento receptor, que mimetiza a corrente sanguínea (Kerns et al, 2004). Para determinar a taxa de permeabilidade é necessário quantificar o fármaco que atravessou a membrana, a partir da cromatografia líquida de alta eficiência com leitor de ultravioleta

(CLAE-UV) ou com detector de massas (CLAE-MS) (Kansi et al, 1998, Faller et al, 2008).

A permeabilização pela membrana está dependente do pH, principalmente se o pKa do fármaco estiver perto do valor do pH do tampão utilizado, reproduzindo a sua absorção (Van De Waterbeemd et al, 2001). Por exemplo, no caso da varfarina, um ácido fraco, com um pKa de 5.1 (Anexo I), apresenta um aumento de cerca de 40% de fluxo de permeação quando o pH passa de 7.4 para 6.5, como ilustra a figura 13, sendo a varfarina o composto número 25, num ensaio com 25 compostos no total (Kansi et al, 1998).

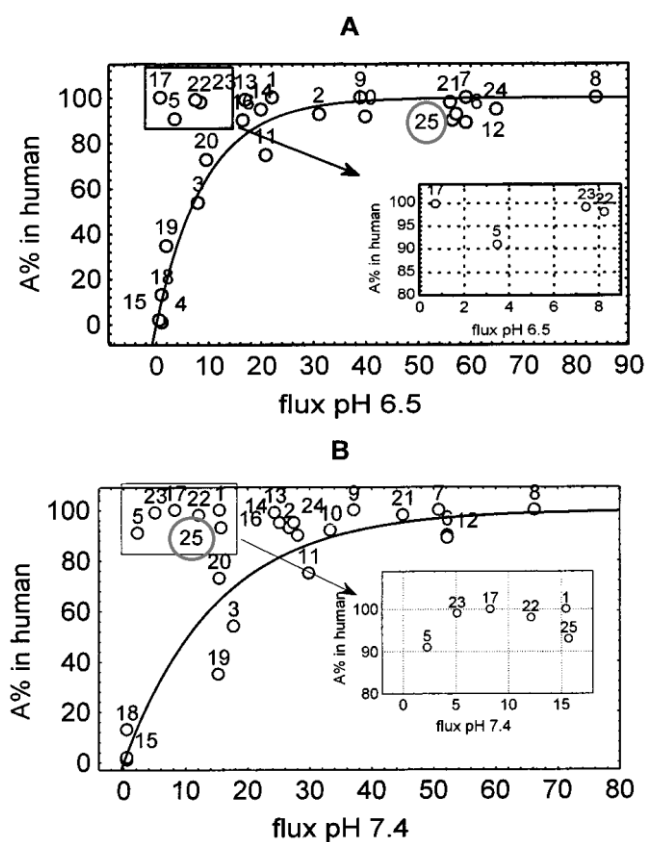


Figura 11 Fluxo de permeação obtido através do PAMPA versus absorção *in vivo*; em 25 compostos diferentes, a 2 valores diferentes de pH; A- pH a 6.5 e B- pH a 7.4. Fonte: Kansi et al, 1998.

O modelo PAMPA permite uma simples classificação para fármacos que tenham uma baixa, intermédia e alta probabilidade de absorção *in vivo* (Velicky et al, 2010), ver tabela 5 (Kansi et al, 1998).

Tabela 5 Classificação da absorção de fármacos através do fluxo PAMPA. Fonte: Adaptado Kansí et al, 1998.

	<i>In vivo</i> (%)	Fluxo PAMPA (%)
Absorção baixa	0-30%	< 5%
Absorção intermédia	30-70%	5-25%
Absorção alta	70-100%	25-100%

A combinação dos modelos PAMPA e Caco-2 pode ser uma mais-valia quando não há informação de um fármaco, no caso das fases iniciais de desenvolvimento na indústria farmacêutica (Velický et al, 2010). Ainda assim o modelo Caco-2 aproxima-se mais da situação *in vivo*, pois o modelo PAMPA não possibilita o estudo do efeito dos transportadores presentes na superfície intestinal na permeação de fármacos nem o efeito das enzimas metabolizadoras presentes nos enterócitos.

Na tabela 6 indica as diferentes características dos 2 modelos (Kerns et al, 2004, Avdeef et al, 2005).

Tabela 6 Comparação das características dos modelos PAMPA e Caco-2, em ensaios de permeabilidade. Fonte: Adaptado Kerns et al, 2004.

Características	PAMPA	Caco-2
Composição da membrana	Fosfolípidos	Monocamada de células Caco-2
Mecanismo de permeabilidade	Difusão passiva	Difusão passiva Transporte activo Efluxo Paracelular
Metabolismo	Não	Sim
Rendimento máximo	650 Compostos/semana	50 Compostos/semana

Após a introdução do modelo PAMPA, foram desenvolvidas outras versões do modelo de forma a melhorá-lo e especificá-lo, tais como: *egg*-PAMPA, HDM-PAMPA, BM-PAMPA, DOPC-PAMPA, DS-PAMPA, BBB-PAMPA, *skin*-PAMPA, sendo o DS-PAMPA o modelo mais avançado (Avdeef e Tsinmam, 2006, Faller, 2008).

5.3.3. Variações do modelo PAMPA; HDM-PAMPA, DOPC-PAMPA e DS-PAMPA

Das várias versões desenvolvidas do PAMPA, existem 3 que são as mais populares e que serão discutidas adiante. Faller et al, 2008, desenvolveram o ensaio HDM-PAMPA, em que substituíram a composição da membrana de permeação por 100% n-hexadecano (Wohnsland e Faller, 2001). No ensaio DOPC-PAMPA a composição base da membrana era de 2% de dioleilfosfatidilcolina num solvente de n-dodecano (Ruell et al, 2003). Outra versão desenvolvida foi o double-sink (DS-PAMPA) que na composição da membrana tem 20% de uma mistura de fosfolípidos (FC, FE, FS, FI, FA, triglicéridos). Na tabela 7 estão representadas as diferenças destes 3 ensaios advindos do PAMPA (Kansy et al, 2004).

O ensaio DS-PAMPA destaca-se pois é o ensaio que mais se aproxima da situação *in vivo*, da permeação de moléculas no intestino, mas também pela introdução de um gradiente de pH e de surfactantes no compartimento receptor daí a sua designação de double-sink (Bendels et al, 2006). Ao contrário do modelo original do PAMPA que mantém as condições iso-pH, o DS-PAMPA tem um gradiente de pH no compartimento doador que pode variar (pH 5.0 a 7.4), e no compartimento receptor o valor de pH é fixo (pH 7.4), assim existe uma semelhança próxima das variações de pH ao longo do TGI e o pH da corrente sanguínea é mantido constante, tal como os vários tampões fisiológicos (Faller, 2008, Avdeef e Nielsen, 2004). Tal como acontece *in vivo*, os compostos ácidos fracos atravessam a membrana na sua forma não-ionizada, mas assim que entram em contacto com a solução-tampão, do compartimento receptor, ioniza-se e permanece neste compartimento sem retomar ao compartimento doador (Kansy et al, 2004). A adição do surfactante no compartimento doador aumenta o volume de distribuição no compartimento, simulando as condições *in vivo*, assim como ao manter um gradiente a favorecer a absorção, sem que haja um equilíbrio entre os 2 compartimentos, tal como acontece entre o lúmen intestinal e a corrente sanguínea (Avdeef, 2012). Apesar da grande aproximação à realidade, o DS-PAMPA deve ser acompanhado de ensaios de solubilidade ou de afinidade para transportes activos, pois são variáveis que não constam neste modelo.

Tabela 7 Comparação das características de 3 variações do modelo PAMPA. Fonte: Adaptado Kansy et al, 2004.

Ensaio	Barreira-alvo	Composição da membrana	Solvente	pH	Condição Sink	Tempo de incubação
HDM-PAMPA	TGI	100% n-Hexadecano	n-Dodecano	Isso	Não	4h
DOPC-PAMPA	TGI	2% Dioleilfosfatidilcolina (DOPC)	n-Dodecano	Iso	Não	15h
DS-PAMPA	TGI	20% Mistura de fosfolípidos (FC, FE, FS, FI, FA, triglicéridos)	n-Dodecano	Gradiente de pH	Sim, pela adição de surfactante	15h

5.3.4. Desenvolvimento do modelo TriLayer-PAMPA

Em 2008, Chen et al, desenvolveram outro tipo de membrana do modelo PAMPA. A membrana foi nomeada de camada tripla, TriLayer-PAMPA, pelas suas 3 fases. Primeiramente foi colocado 1 μL de hexadecano no filtro, produzindo a camada de óleo e seguidamente introduzido 40 μL de uma mistura de fosfolípidos, formando a camada lipídica sobre a de óleo. O terceiro e último passo leva à inversão da placa e, novamente, a adição da mistura de fosfolípidos, criando nova camada lipídica, usando sempre o hexano como solvente em todas as fases. Assim é obtida a camada tripla lípido/óleo/lípido: TriLayer-PAMPA. Esta membrana ao contrário de outras permanece estável até um ano se conservada a -20°C .

Após desenvolver o TriLayer-PAMPA, Chen et al, 2008, compara os valores de permeabilidade com os modelos Caco-2, DOPC-PAMPA e DS-PAMPA com a fracção absorvida *in vivo*, em 12 fármacos. Na figura 14, o modelo TriLayer-PAMPA apresentou uma boa correlação com os valores *in vivo*, sendo que os valores de permeabilidade acima dos $1.5 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$, representam os fármacos de elevada absorção e abaixo de $1.5 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ representam os fármacos de baixa absorção. Salienta-se ainda que na figura 14, a linha vertical separa os compostos de alta e baixa permeabilidade

nos ensaios *in vitro* e a linha horizontal separa os compostos de alta e baixa absorção *in vivo*.

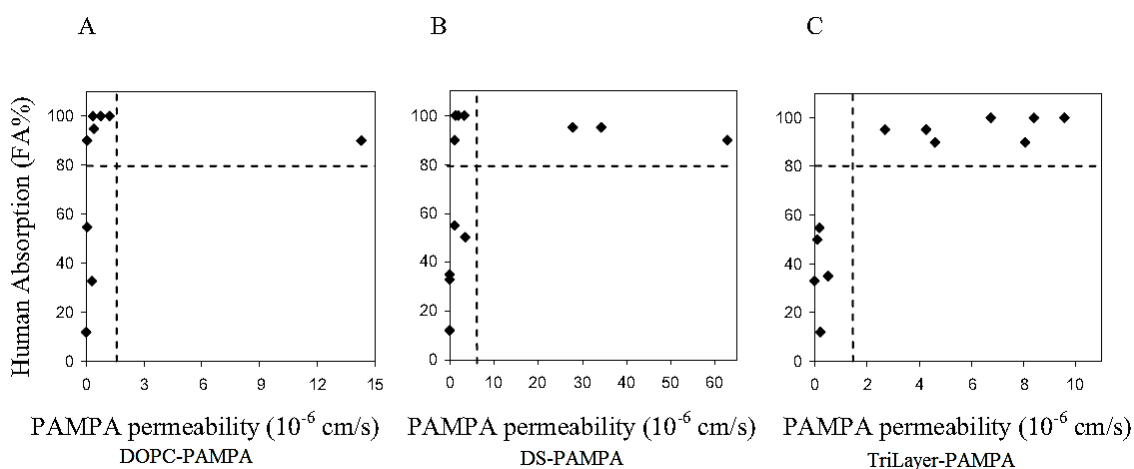


Figura 12 Comparação da correlação entre a absorção *in vivo* e de 3 modelos diferentes do PAMPA; A- Modelo DOPC-PAMPA; B- Modelo DS-PAMPA e C- Modelo TriLayer-PAMPA. Fonte: Chen et al, 2008.

Outro aspecto importante feito no estudo foi a avaliação da quantidade de composto que fica retida nas membranas DOPC- e TriLayer-PAMPA, isto porque a alta retenção de massa pode afectar a precisão da medição dos valores de permeabilidade. A perda de massa do composto na retenção na membrana deve ser mínima na TriLayer-PAMPA, comparado com uma membrana típica de lípidos (e.g. DOPC), porque a quantidade excessiva de solvente não está presente na camada tripla. Na tabela 8 apresentam-se os valores obtidos neste estudo com 3 fármacos: amitriptilina, cetoconazol e fenazopiridina.

Tabela 8 Comparação da retenção de massas nas membranas *in vitro*, DOPC e TriLayer. Fonte: traduzido de Chen et al, 2008.

	Retenção de massa no modelo DOPC-PAMPA (%)	Retenção de massa no modelo TriLayer-PAMPA (%)
Amitriptilina	53	27
Cetoconazol	62	32
Fenazopiridina	69	39

De entre os 4 modelos, o último (TriLayer-PAMPA) mostra ser o mais indicado para estudos *in vitro* no desenvolvimento de novos fármacos, no entanto não se dispensa os estudos com a combinação dos modelos Caco-2 e PAMPA. Ambos os modelos visam complementar resultados de fármacos de difusão passiva ou de transporte activo.

6. CONCLUSÃO

A absorção dos fármacos, pelas diversas vias de administração sistémica, pode ser influenciada por diversos factores, como sejam características do próprio fármaco, como o seu peso molecular do fármaco, lipossolubilidade e pKa, mas também por factores inerentes ao próprio local de absorção, como o pH do meio, o tipo de mucosa, a área absorvente e a vascularização, entre outros.

A variação da absorção do fármaco está, pois, intimamente relacionada com os valores de pKa do próprio fármaco e do pH do meio. O presente trabalho focou-se na relação entre as alterações ácido-base e a absorção dos fármacos e os factores que podem alterar o grau de ionização dos fármacos e, conseqüentemente, a sua absorção, biodisponibilidade e efeito terapêutico.

Existem fármacos de natureza ácida, básica e neutra, que estão sujeitos a processos de ionização que podem alterar a taxa de absorção e a sua biodisponibilidade. Quando um fármaco está livre de carga iónica ou na forma não-ionizada, a taxa de absorção aumenta, aumentando a sua concentração plasmática e o seu efeito terapêutico.

As reacções ácido-base surgem sobretudo quando o medicamento é administrado por via oral, estando sujeito às grandes variações das características do micro-ambiente ao longo do TGI. No tubo digestivo, os vários compartimentos diferem tanto de área superficial, tipo de mucosa, valores de pH e fluxo sanguíneo, variantes que determinam a taxa de absorção, sendo que no intestino a taxa de absorção é geralmente maior.

Esta taxa de ionização pode também ser alterada em função da administração concomitante ou de alimentos (por alteração do pH gastrointestinal) ou pela administração de alguns fármacos, em particular antiácidos e antissecretores, que, por elevarem o pH estomacal, podem diminuir a absorção de fármacos ácidos fracos.

Também a nível renal, alterações no pH urinário podem alterar a excreção ou reabsorção dos fármacos. Uma alcalinização da urina favorece a reabsorção de bases fracas.

Os modelos *in vitro* são imprescindíveis nos estudos iniciais, para prever o efeito perante as características do fármaco, que para o sucesso da absorção, são estudadas propriedades como a solubilidade, permeabilidade e dissolução.

Nesta revisão bibliográfica, foram referidos alguns modelos *in-vitro* que permitem prever a capacidade de absorção gastrointestinal e comparar resultados com os de *in vivo*. Foram descritos os modelos Caco-2 e algumas variantes do PAMPA, que actualmente são os modelos mais referidos na literatura. A grande vantagem do modelo Caco-2 é o facto de permitir vários tipos de transporte em oposição ao modelo PAMPA que só permite a difusão passiva. Ainda assim, o modelo PAMPA tem vindo a destacar-se, pois é de menor custo e mais rápido, permite a associação do gradiente de pH, o DS-PAMPA, e na maioria das variantes do PAMPA têm melhor correlação com valores *in vivo*.

Através do modelo PAMPA é possível relacionar o efeito do pH do meio e a absorção *in vivo*, que apresenta uma maior taxa de permeabilidade e absorção por difusão passiva quando o fármaco se encontra na forma não-ionizada. Uma das últimas versões do PAMPA é o TriLayer-PAMPA que visa melhorar os resultados do modelo original, permitindo uma maior semelhança da membrana artificial à celular e escapar a algumas limitações como a retenção de compostos na membrana artificial.

Certamente irão surgir, cada vez mais, modelos que visam melhorar a sua semelhança aos processos fisiológicos do ser humano permitindo assim abandonar os modelos *in vivo*. O conhecimento dos inúmeros factores que interagem com a absorção dos fármacos é de suma importância para a prática clínica da medicina e sua evolução.

7. BIBLIOGRAFIA

- Albert, R. K., Braunstein, G. D., Cohen, S., Frenkel, E. P., Hendrix, S. L., Hirschfeld, R. M. A., Wasserman, M. R. (2012). Clinical Pharmacology; Pharmacokinetics, *The Merck Manual: for Health Care Professionals*, (19th ed.).
- Avdeef, A., Box, K.J., Comer, J., E., A., Hibbert, C., Tam, K., Y. (1998) pH-Metric logP 10. Determination of liposomal membrane-water partition coefficients of ionizable drugs. *Pharm Res*; 15:209-15
- Avdeef, A., Testa, B. (2002). Physicochemical profiling in drug research: a brief survey of the state of the art of experimental techniques. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v.59 (10), pp. 1681 – 1689.
- Avdeef, A., Artursson, P., Neuhoff, S., Lazorova, L., Gråsjö, J., Tavelin, S. (2005). Caco-2 permeability of weakly basic drugs predicted with the double-sink PAMPA pKa(flux) method. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 24(4), 333–49. doi:10.1016/j.ejps.2004.11.011
- Avdeef, A., Tsinman, O. (2006). PAMPA--a drug absorption in vitro model 13. Chemical selectivity due to membrane hydrogen bonding: in combo comparisons of HDM-, DOPC-, and DS-PAMPA models. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 28(1-2), 43–50. doi:10.1016/j.ejps.2005.12.008
- Barcellos, N. (s.d.) Farmacocinética. Consultado a 19/09/2013. Disponível em: <http://www.farmacia.ufmg.br/cespmmed/text7.htm>
- Bassi, P., Kaur, G. (2010). pH modulation: a mechanism to obtain pH-independent drug release. *Expert opinion on drug delivery*, 7(7), 845–57. doi:10.1517/17425247.2010.491508
- Bendels, S., Tsinman, O., Wagner, B., Lipp, D., Parrilla, I., Kansy, M., & Avdeef, A. (2006). PAMPA - excipient classification gradient map. *Pharmaceutical research*, 23(11), 2525–35. doi:10.1007/s11095-006-9137-8
- BSC (2000). Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Guidance for Industry.
- Caramona, M. et al. (2011). *Prontuário Terapêutico - 10*, Infarmed.
- Castillo-garit, J., A., Marrero-ponce, Y., Torrens, F., García-domenech, R. (2008). Estimation of ADME Properties in Drug Discovery: Predicting Caco-2 Cell Permeability Using Atom-Based Stochastic and Non-stochastic Linear Indices. *Journal of pharmaceutical sciences*, Vol.97(5), 1946–1976. doi:10.1002/jps.

- Carelli, V., Coltelli, S., Colo, G. Di, Nannipieri, E., Serafini, M. F. (1999). Silicone microspheres for pH-controlled gastrointestinal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*; 179, 73–83.
- Chen, X., Murawski, A., Patel, K., Crespi, C. L., & Balimane, P. V. (2008). A novel design of artificial membrane for improving the PAMPA model. *Pharmaceutical research*, 25(7), 1511–20. doi:10.1007/s11095-007-9517-8.
- Chillistone, S., Hardman, J. (2008) Factors affecting drug absorption and distribution. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, Volume 9, Issue 4, Pages 167-171.
- Dashevsky A, Kolter K, Bodmeier R. (2004) pH independent release of basic drug from pellets coated with extended release polymer dispersion Kollicoat SR 30 D and entric dispersion Kollicoat MAE 30 DP. *Eur J Pharm Biopharm*, 58:45-9
- Fagerholm, U. (2007). Prediction of human pharmacokinetics – gastrointestinal absorption. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 59(7), 907-16. doi:10.1211/jpp.59.7.0001
- Faller, B. (2008). Artificial membrane assays to assess permeability. *Current drug metabolism*, 9(9), 886–92
- Ferreira, S. M. A. (2012). A Importância das Interações Medicamento-Alimento no Controlo da Terapêutica com Varfarina. *Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde*.
- Florence, A. T., Attwood, D. (2006). Physicochemical Principles of Pharmacy. *Great Britain, Pharmaceutical Press (PhP)*, (4th Ed.).
- Flórez, J., Armijo, J. A., Mediavilla, A., (1997). *Farmacología Humana*, Masson, S.A., (3rd Ed.).
- Galves, F. R. (2011). Modelos in vitro para previsão de absorção gastrointestinal, empregados no desenvolvimento de novos fármacos. (Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.
- Golan, D., Tashjian, A., Armstrong, E., Armstrong, A. (2009). Princípios de Farmacologia. Base Fisiopatológica da Farmacoterapia, Editora Guanabara Koogan (2^a ed.).
- Grundy, J., S., Foster, R., T. (1996). The nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS). Evaluation of pharmaceutical, pharmacokinetic and pharmacological properties. *Clin. Pharmacokinet*; 30:28-51
- Harris, D. C. (2008). *Análise Química Quantitativa*, LTC (7^a Ed.).
- Howland, R. D., Mycek, M. J. (2007). *Farmacologia Ilustrada*, Artmed, 3^a Edição.

- Hörter, D., Dressman, J. B. (2001). Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Advanced drug delivery reviews*, 46(1-3), 75–87.
- Kansy, M., Senner, F., Gubernator, K. (1998). Physicochemical high throughput screening: parallel artificial membrane permeation assay in the description of passive absorption processes, *Journal of Medicinal Chemistry* 41(7), 0–3.
- Kansy, M., Avdeef, A., Fischer, H. (2004). Advances in screening for membrane permeability: high-resolution PAMPA for medicinal chemists. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4), 349–355. doi:10.1016/j.ddtec.2004.11.013
- Kerns, E. H., Di, L., Petusky, S., Farris, M., Ley, R., & Jupp, P. (2004). Combined application of parallel artificial membrane permeability assay and Caco-2 permeability assays in drug discovery. *Journal of pharmaceutical sciences*, 93(6), 1440–53. doi:10.1002/jps.20075
- Kester, M., Vrana, K., Karpa, K. (2011). Elsevier's Integrated Review Pharmacology, Elsevier Saunders (2nd ed.).
- Lakeram, M., Lockley, D. J., Pendlington, R., & Forbes, B. (2008). Optimisation of the caco-2 permeability assay using experimental design methodology. *Pharmaceutical research*, 25(7), 1544–51. doi:10.1007/s11095-008-9556-9
- Martínez, V., Maguregui, M., I., Jiménez, R., M., Alonso, R., M. (2000). Determination of the pKa values of beta-blockers by automated potentiometric titrations. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 23(2-3), 459–68.
- Moura, M. R. L., Reyes, F. G., (2002). Interação fármaco-nutriente: uma revisão. *Rev. Nutr., Campinas*, 15(2), 223–238
- Neal, M. J. (2000). *Compêndio de Farmacologia Médica, Medicina e Saúde*, Instituto Piaget, vol. 65.
- Nielsen, P. E., & Avdeef, A. (2004). PAMPA--a drug absorption in vitro model 8. Apparent filter porosity and the unstirred water layer. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 22(1), 33–41. doi:10.1016/j.ejps.2004.02.003
- Olbe, L., Carlsson, E., Lindberg, P., (2003). A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nature Reviews Drug Discovery* 2, 132-139 (February 2003), doi:10.1038/nrd1010
- Oliveira R., B., Lima, E. M. (2006). Polímeros na obtenção de sistemas de liberação de fármacos. *Rev. Elec. Farm.* Vol 3(1), 29–35.
- Quaroni, A., Hochman, J. (1996) Development of intestinal cell culture models for drug transport and metabolism studies, Vol. 22, pages 3-52.

Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Moore, P. K. (2003) *Pharmacology, Aesculapius*, (5th Ed.).

Rodrigues, A. (2009). *Importância do Conhecimento das Interações Fármaco-Nutrientes*. Universidade Fernando Pessoa.

Rowe, P. (2012). *Pharmacokinetics*. Ventus Publishing ApS.

Ruell, J. A, Tsinman, K. L., Avdeef, A. (2003). PAMPA—a drug absorption in vitro model 5. Unstirred water layer in iso-pH mapping assays and pKa flux —optimized design (pOD-PAMPA). *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20(4-5), 393–402. doi:10.1016/j.ejps.2003.08.006

Secoli, S. (2001). Drugs interaccions: Fundamental aspects for clinical practice nursing. *Rev. Esc. Enf. USP*, v.35, n.1, p. 28-34.

Seeley, R., Stephens, T., Tate, P. (2007). *Anatomia e Fisiologia, Lusociência* (6^a Ed.).

Steingraber, T., Schtoltz, T., Rodrigues, P. O. (2008). Evaluation of soluble non-polymeric adjuvants in the release of nimodipino from controlled release matrices formulations, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* Vol. 37(2), 122–132.

Sheng, J., J., Kasim, N. A, Chandrasekharan, R., Amidon, G. L. (2006). Solubilization and dissolution of insoluble weak acid, ketoprofen: effects of pH combined with surfactant. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 29(3-4), 306–14. doi:10.1016/j.ejps.2006.06.006

Sutinen R, Laasanen V, Paronen P, Urtti, A. (1995). pH-Controlled silicone microspheres for controlled drug delivery. *Journal of Controlled Release*, Vol. 33, pages 163-71.

Teixeira, L. S. (2010). *Estudos das propriedades ópticas dos complexos európio tetraciclina e suas aplicações na detecção de lipoproteínas*. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

Thompson, J., E., (2004). *A Practical Guide to Contemporary Pharmacy Practice*. Lippincott Williams & Wilkins, (2nd Ed.).

Van De Waterbeemd, H., Smith, D., A, Beaumont, K., Walker, D. K. (2001). Property-based design: optimization of drug absorption and pharmacokinetics. *Journal of medicinal chemistry*, 44(9), 1313–33.

Velický, M., Bradley, D. F., Tam, K. Y., Dryfe, R. A. W. (2010). In situ artificial membrane permeation assay under hydrodynamic control: permeability-pH profiles of warfarin and verapamil. *Pharmaceutical research*, 27(8), 1644–58. doi:10.1007/s11095-010-0150-6

Velický, M., Tam, K. Y., Dryfe, R. A. W. (2011). In situ artificial membrane permeation assay under hydrodynamic control: correlation between drug in vitro permeability and fraction absorbed in humans. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 44(3), 299–309. doi:10.1016/j.ejps.2011.08.007

Wohnsland, F., Faller, B. (2001). High-throughput permeability pH profile and high-throughput alkane/water log P with artificial membranes. *Journal of medicinal chemistry*, 44(6), 923–30.

Zhu, Y. (2002). Properties of polymeric drug delivery systems prepared by hot-melt extrusion. Faculty of the Graduate School of the University of Texas, Austin.

Anexo I – Tabela dos valores de pKa dos fármacos*

*adaptada de Thompson (2004)

Name	pKa	Name	pKa
A		Ampicillin	2.7
Acenocoumarol	4.7		7.3 (amine)
Acetaminophen	9.9 (phenol)	<i>Anileridine</i>	3.7
Acetanilid	0.5		7.5
Acetarsona	3.7 (acid)	Aniline	4.6
	7.9 (phenol)	Anisindione	4.1
	9.3 (acid)	Name	pKa
Acetazolamide	8.8 (acetamido)		
	7.2	Antazoline	10.0
Acetic Acid	4.8		7.2
α -Acetylmethodol	8.3	Antifebrin	1.4
Acetylpromazine	9.3	Antipyrine	2.2
N4-Acetylsulfadiazine	6.1 9		1.4
N4-Acetylsulfametiazole	5.2 9	Apomorphine	7.0
N4-Acetylsulfamethoxypyridazine	6.9		8.9
N4-Acetylsulfapyridine	8.2	Aprobarbital	7.8
N4-Acetylsulfisoxazole	4.4	Arecoline	7.6
<i>Adriamycin</i>	8.2	Arsthinol	9.5 (phenol)
<i>Albuterol</i>	9.3	Ascorbic Acid	4.2
	10.3		11.6
Allobarbital	7.5	Aspirin	3.5
Allopurinol	9.4	Atropine	9.7
Allylamine	10.7	B	
Allylbarbituric Acid	7.6	Barbital	7.8
Alphaprodine	8.7	Barbituric Acid	4.0
Alprenolol	9.6	Bemegrade	11.2
Amiloride	8.7	Bendroflumethiazide	8.5
Amantadine	10.8	Benzilic Acid	3.0
<i>p</i> -Aminobenzoic Acid	2.4 (amine)	Benzocaine	2.8
	4.9	Benzoic Acid	4.2
Aminocaproic Acid	4.4	Benzphetamine	6.6
	10.8	Benzquinamide	5.9
<i>Aminohippuric acid</i>	3.6	Benzylamine	9.3
6-Aminopenicillanic Acid	2.3	<i>Betahistine</i>	3.5
(carboxyl)			9.7
	4.9 (amine)	<i>Bethanidine</i>	10.6
<i>Aminophylline</i>	5.0	Biscoumacetic Acid	3.1
Aminopterin	5.5 (heterocyclic ring)		7.8 (enol)
Aminopyrine	5.0	<i>Bromazepam</i>	11.0
Aminosalicic Acid	1.7 (amine)		2.9
	3.9	Bromodiphenhydramine	8.6
Amitriptyline	9.4	<i>p</i> -Bromophenol	9.2
Ammonia	9.3	Bromothien	8.6
Amobarbital	8.0	8-Bromotheophylline	5.5
Amoxicillin	2.4 (carboxyl)	Brucine	8.0
	7.4 (amine)	Bupivacaine	8.1
	9.6 (phenol)	<i>Burimamide</i>	7.5
Amphetamine	9.8	Butabarbital	7.9
Amphotericin B	5.7 (carboxyl)	Butethal	8.1
	10.0 (amine)	Butylparaben	8.4
		Butyric Acid	4.8

Name	pKa	Name	pKa
C		Citric Acid	3.1 (1st) 4.8 (2nd) 6.4 (3rd)
Caffeine	14.0	Clindamycin	7.5
	0.6 (amine)	Clofibrate	3.0 (acid)
Camphoric Acid	4.7	Clonazepam	10.5 (1-position) 1.5 (4-position)
Capreomycin	6.2	Clonidine	8.0
	8.2	Cloxacillin	2.7
	10.1	Cobefrin	8.5
	13.3	Cocaine	8.4
Carbachol	4.8	Codeine	7.9
Carbenicillin	2.6	Colchicine	1.7
	2.7	<i>o</i> -Cresol	10.3
Carbenoxolone	6.7	<i>m</i> -Cresol	10.1
	7.1	<i>p</i> -Cresol	10.3
Carbinoxamine	8.1	Cromolyn	2.0
Carbonic Acid	6.4 (1st) 10.4 (2nd)	Cyanic Acid	3.8
Cefazolin	2.3	Cyanopromazine	9.3
Cephalexin	3.6	Cyclizine	8.2
	5.25	Cyclobarbital	7.5
	7.1	Cyclopentamine	3.5 11.5
Cephaloglycin	2.5	Cyclopentolate	7.9
<i>L</i> -Cephaloglycin	4.6	Cycloserine	4.5 7.4
	7.1	Cyclothiazide	9.1 10.5
Cephaloridine	3.4	Cytarabine	4.3
Cephalothin	2.4	D	
Cephapirin	2.2	Dacarbazine	4.4
Cephradine	2.6 (carboxyl) 7.3 (amine)	Dantrolene	7.5
	10.0	Dapsone	1.3 2.5
Chloral Hydrate	10.0		
Chlorambucil	5.8	Daunomycin	8.2
Chlorcyclizine	7.8	Debrisoquin	11.9
	8.2	Dehydrocholic Acid	5.0
Chlordiazepoxide	4.8	Demeclocycline	3.3 7.2 9.3
Chlorindione	3.6		
Chlormethiazole	3.2	Deserpidine	6.7
Chloroquine	8.1 9.9	Desipramine	10.2
	8.4	Dextromethorphan	8.3
Chlorothen	8.4	Dextromoramide	7.0
8-Chlorotheophylline	5.3 8.2	Dextrose	12.1
	6.7	Diatrizoic Acid	3.4
Chlorothiazide	9.5	Diazepam	3.3
	9.2	Diazoxide	8.5
Chlorpheniramine	9.2	Dibucaine	8.5
Chlorphentermine	9.6	Dichlorphenamide	7.4 8.6
Chlorpromazine	9.2	Dichloroacetic Acid	1.3
Chlorpromazine Sulfoxide	9.0	Dicloxacillin	2.8
Chlorpropamide	5.0	Dicumarol	4.4 (1st) 8.0 (2nd)
Chlorprothixene	8.4		
Chlortetracycline	3.3 7.4 9.3	Diethanolamine	8.9
	9.4	Diethylamine	11.0
Chlorthalidone	9.4		
Chlorzoxazone	8.3		
Cimetidine	6.8		
Cinchonidine	4.2 (1st) 8.4 (2nd)		
	4.0 (1st) 8.2 (2nd)		
Cinchonine	4.0 (1st) 8.2 (2nd)		
	4.5		
Cinnamic Acid	4.5		

Name	pKa	Name	pKa
<i>p</i> -Diethylaminobenzoic Acid	6.2	Ethylamine	10.7
<i>p</i> -Diethylaminosalicylic Acid	3.8	Ethylbarbituric Acid	4.4
Dihydrocodeine	8.8	Ethyl Biscoumacetate	3.1
<i>Dihydroergocornine</i>	6.9	Ethylenediamine	6.8 (1st)
<i>Dihydroergocriptine</i>	6.9		9.9 (2nd)
<i>Dihydroergocristine</i>	6.9	<i>Ethylmorphine</i>	7.9
<i>Dihydroergotamine</i>	6.9	Ethylparaben	8.4
<i>Dihydroergotamine mesylate</i>	8.0	Ethylphenylhydantoin	8.5
<i>Dihydrostreptomycin</i>	7.8	Etidocaine	7.7
3,5-Diiodo-L-Tyrosine	2.5 (amine)	β-Eucaine	9.4
	6.5	F	
	7.5 (phenol)	Fenfluramine	9.1
<i>Dimenhydrinate</i>		Fenoprofen	4.5
Dimethylamine	10.7	<i>Flucloxacillin</i>	2.7
<i>p</i> -Dimethylaminobenzoic Acid	5.1	Name	pKa
<i>p</i> -Dimethylaminosalicylic Acid	3.8	Flucytosine	10.7 (amide)
Dimethylbarbituric Acid	7.1		2.9 (amine)
Dimethylhydantoin	8.1	Flufenamic Acid	3.9
2,4-Dinitrophenol	4.1	<i>Flumizole</i>	10.7
<i>Dinoprost</i>	4.9	Flunitrazepam	1.8
Diperodon	8.4	<i>p</i> -Fluorobenzoic Acid	4.2
Diphenhydramine	9.0	Fluorouracil	8.0
Diphenoxylate	7.1		13.0
	4.4	<i>Fluopromazine</i>	9.2
<i>Dipyridamole</i>	6.4	<i>Fluorouracil</i>	8.0
<i>Disopyramide</i>	8.4		13.0
<i>Doxepin</i>	8.0	Fluphenazine	8.1 (1st)
Doxorubicin	8.2		9.9 (2nd)
	10.2		3.9
Doxycycline	3.4	Fluphenazine Enanthate	3.5
	7.7	Flurazepam	8.2
	9.3		1.9
Doxylamine	9.2	Formic Acid	3.7
Droperidol	7.6	Fumaric Acid	3.0 (1st)
E			4.4 (2nd)
<i>Emetine</i>	8.2	Furaltadone	5.0
	7.4	Furosemide	4.7
Ephedrine	9.6		3.9
Epinephrine	8.7 (phenol)	<i>Fusidic Acid</i>	5.4
	9.9 (amine)	G	
Equilenin	9.8	Gallic Acid	4.2
<i>Ergometrine</i>	7.3	<i>Gentamicin</i>	8.2
<i>Ergonovine</i>	6.8	Glibenclamide	6.5
Ergotamine	6.3	Gluconic Acid	3.6
	7.3	Glucuronic Acid	3.2
Erythromycin	8.8	Glutamic Acid	4.3
Erythromycin Estolate	6.9	Glutarimide	11.4
17α-Estradiol	10.7	Glutethimide	11.8
Estriol	10.4		4.5
Ethacrynic Acid	3.5	<i>Glyburide</i>	5.3
Ethambutol	6.6	Glycerophosphoric Acid	1.5 (1st)
	9.5		6.2 (2nd)
Ethanolamine	9.5	Glycine	2.4
<i>Ethoheptazine citrate</i>	8.5		9.8 (amine)
Ethopropazine	9.6	Glycollic Acid	3.8
Ethosuximide	9.3	Guanethidine	11.9
<i>p</i> -Ethoxybenzoic Acid	4.5	Guanidine	13.6
<i>p</i> -Ethoxysalicylic Acid	3.2	<i>Guanoxan</i>	12.3
<i>Ethoxazolamide</i>	8.1		

Name	pKa	Name	pKa
H		K	
Haloperidol	8.3	Kanamycin	7.2
Heroin	7.8	Ketamine	7.5
Hexachlorophene	5.7	Ketoprofen	4.76
Hexetidine	8.3	L	
Hexobarbital	8.3	Lactic Acid	3.9
Hexylcaine	9.1	Leucovorin	3.1
Hippuric Acid	3.6		4.8
Histamine	9.9 (side chain)		10.4 (phenol)
	6.0 (imidazole)	Levallorphan Tartrate	6.9
Homatropine	9.7		4.5
Hydantoin	9.1	Levarterenol	8.7 (phenol)
Hydralazine	0.5 (ring N)		9.7 (amine)
	6.9 (hydrazine)	<i>Levarterenol Bitartrate</i>	8.72(OH)
Hydrochlorothiazide	7.0		>12(OH)
	9.2	Name	
<i>Hydrocodone</i>	8.9	pKa	
Hydrocortisone Hemisuccinate Acid	5.1	Levodopa	2.3 (carboxyl)
Hydroflumethiazide	8.9		8.7 (amine)
	10.5		9.7 (1st phenol)
Hydrogen Peroxide	11.3		13.4 (2nd phenol)
Hydromorphone	7.8	<i>Levodopa</i>	2.31(COOH)
<i>Hydromorphone</i>	8.2		9.74(OH)
Hydroxyamphetamine	9.6		13.40(OH)
<i>p</i> -Hydroxybenzoic Acid	4.1	Levomepromazine	9.2
<i>o</i> -Hydroxycinnamic Acid	4.7	Levorphanol	8.9
<i>m</i> -Hydroxycinnamic Acid	4.5	<i>Levothyroxine</i>	2.2(COOH)
<i>p</i> -Hydroxycinnamic Acid	4.4		6.7(OH)
Hydroxylamine	6.0		10.1
<i>p</i> -Hydroxysalicylic Acid	3.2	Levulinic Acid	4.6
Hydroxyzine	1.8	Lidocaine	7.9
	2.1	Lincomycin	7.5
	7.1	Liothyronine	8.4 (phenol)
<i>Hyoscyamine</i>	9.3	Lorazepam	11.5
I			1.3
Ibuprofen	5.2	<i>Loxapine</i>	6.6
Idoxuridine	8.3	M	
Imidazole	7.0	Malamic Acid	3.6
Imipramine	9.5	Maleic Acid	1.9
Indomethacin	4.5	Malic Acid	3.5 (1st)
Indoprofen	5.8		5.1 (2nd)
<i>Indoramin</i>	7.7	Malonic Acid	2.8
Iodipamide	3.5	Mandelic Acid	3.8
Iophenoxic Acid	7.5		3.4
<i>Iprindole</i>	8.2	Mecamylamine	11.2
Isocarboxazid	10.4	Meclizine	3.1
Isomethadone	8.1		6.2
Isoniazid	10.8 (pyridine)	Medazepam	6.2
	11.2 (hydrazide)		4.4
	2.0	Mefenamic Acid	4.3
	3.9	Mepazine	9.3
Isophthalic Acid	3.6	Meperidine	8.7
Isoproterenol	8.7 (amine)	Mephentermine	10.3
	9.9 (phenol)	Mephentyoin	8.1
<i>Isoxsuprine</i>	9.8		
	8.0		

Name	pKa	Name	pKa
Mephobarbital	7.7	Miconazole	6.9
Mepivacaine	7.6	Minocycline	2.8
<i>Mercaptomerin</i>	3.7		5.0
	5.1		7.8
Mercaptopurine	7.8		9.5
Metaproterenol	8.8	Molindone	6.9
	11.8	Monochloroacetic Acid	2.9
<i>Metaraminol</i>	8.6	Morphine	8.0
Methacycline	3.5		9.6 (phenol)
	7.6	N	
	9.2	Nafcillin	2.7
Methadone	8.3	Nalidixic Acid	6.0 (amine)
Methamphetamine	9.5		1.0
Methapyrilene	3.7	Nalorphine	7.8
	8.9 (side chain)	<i>Naloxone</i>	7.9
Methaqualone	2.5	Naphazoline	3.9
Metharbital	8.2		10.1
Methazolamide	7.3	1-Naphthol	9.2
<i>Methdilazine</i>	7.5	2-Naphthol	9.4
Methenamine	4.9	Naproxen	4.2
Methicillin	2.8	Narcotine	5.9
<i>L-Methionine</i>	2.3	<i>Neostigmine</i>	12.0
	9.2	<i>Nicotinamide</i>	0.5
Methohexital	8.3		3.4
Methopromazine	9.4	Nicotine	3.1
Methotrexate	4.8		8.0
	5.5	Nicotine Methiodide	3.2
	3.8	Nicotinic Acid	4.8
<i>Methotrimeprazine</i>	9.2	Nitrazepam	10.8
Methoxamine	9.2		3.2
Methoxyacetic Acid	3.5	<i>o</i> -Nitrobenzoic Acid	3.2
<i>o</i> -Methoxybenzoic Acid	4.2	<i>m</i> -Nitrobenzoic Acid	3.6
<i>m</i> -Methoxybenzoic Acid	4.2	<i>p</i> -Nitrobenzoic Acid	3.7
<i>o</i> -Methoxycinnamic Acid	4.7	Nitrofurantoin	7.2
<i>m</i> -Methoxycinnamic Acid	4.5	Nitrofurazone	10.0
<i>p</i> -Methoxycinnamic Acid	4.9	Nitromethane	11.0
Methylclothiazide	9.4	<i>o</i> -Nitrophenol	7.2
Methylamine	10.6	<i>m</i> -Nitrophenol	8.3
1-Methylbarbituric Acid	4.4	<i>p</i> -Nitrophenol	7.1
Methyldopa	2.2	8-Nitrotheophylline	2.1
	10.6 (amine)	<i>Nordefrin</i>	8.5
	9.2 (1st phenol)	Norhexobarbital	7.9
	12.0 (2nd phenol)	Norketamine	6.7
N-Methylephedrine	9.3	Norparamethadione	6.1
Methylergonovine	6.7	Nortrimethadione	6.2
N-Methylglucamine	9.2	Nortriptyline	9.7
Methylhexylamine	10.5	Noscapine	6.2
Methylparaben	8.4	Novobiocin	4.3
Methylphenidate	8.8		9.1
Methylprednisolone-21-phosphate	2.6	O	
	6.0	Ornidazole	2.6
Methylpromazine	9.4	Orphenadrine	8.4
Methyprylon	12.0	<i>Oxacillin</i>	2.8
Methysergide	6.6	Oxamic Acid	2.1
<i>Metolazone</i>	9.7	Oxazepam	1.8
Metopon	8.1		11.1
Metoprolol	9.7	<i>Oxycodone</i>	8.9
Metronidazole	2.6		

Name	pKa	Name	pKa
<i>Oxymorphone</i>	9.3	Physostigmine	2.0
	8.5		8.1
Oxyphenbutazone	4.5	Picolinic Acid	5.3
	10.0 (phenol)	Picric Acid	0.4
<i>Oxypurinol</i>	7.7	Pilocarpine	1.6
Oxytetracycline	3.3		7.1
	7.3	<i>Pimozide</i>	7.3
	9.1	<i>Pindolol</i>	8.8
P		Piperazine	5.7
Pamaquine	8.7		10.0
Papaverine	5.9	Piperidine	11.2
<i>Pargyline</i>	6.9	Pirbuterol	3.0 (pyridine)
Penicillamine	1.8 (carboxyl)		7.0 (pyridol)
	7.9 (amino)		10.3 (amine)
	10.5 (thiol)	Plasmoquin	3.5
Penicillin G	2.8		10.1
Penicillin V	2.7	<i>Polymyxin</i>	8.9
Penicilloic Acid	5.2	Polymyxine B	8.9
Pentachlorophenol	4.8	<i>Practolol</i>	9.5
<i>Pentazocine</i>	8.8	Prazepam	3.0
Pentobarbital	8.0	<i>Prazosin</i>	6.5
Perphenazine	7.8	Prilocaine	7.9
	3.7	Probarbital	8.0
Phenacetin	2.2	Probenecid	3.4
Phenadoxane	6.9	Procainamide	9.2
<i>Phenazocine</i>	8.5	Procaine	9.0
Phendimetrazine	7.6	Procarbazine	6.8
Phenethicillin	2.7	Name	pKa
Phenformin	11.8	Prochlorperazine	3.6
	3.1		7.5
Phenindamine	8.3	Promazine	9.4
Phenindione	4.1	Promethazine	9.1
Pheniramine	9.3	Propicillin	2.7
Phenmetrazine	8.5	Propiomazine	6.6
Phenobarbital	7.5	Propionic Acid	4.9
Phenol	9.9	<i>Propoxycaïne</i>	8.6
<i>Phenolphthalein</i>	9.7	<i>Propoxyphene</i>	6.3
Phenolsulfonphthalein	7.9	Propranolol	9.5
<i>Phenoxypropazine</i>	6.9	<i>i</i> -Propylamine	10.6
Phenoxyacetic Acid	3.1	<i>n</i> -Propylamine	10.6
Phentermine	10.1	Propylhexedrine	10.5
<i>Phentolamine</i>	7.7	Propylparaben	8.4
Phenylbutazone	4.4	Propylthiouracil	7.8
Phenylbutazone (isopropyl analog)	5.5	Pseudoephedrine	9.9
Phenylephrine	9.8 (amine)	Pyrazinazine	8.9
	8.8 (phenol)	Pyrazinamide	0.5
Phenylethylamine	9.8	Pyridine	5.2
Phenylpropanolamine	9.4	Pyridoxine	2.7
Phenylpropylmethylamine	9.9		5.0 (amine)
<i>Phenyltoloxamine</i>	9.1		9.0 (phenol)
Phenyramidol	5.9	Pyrilamine	4.0
Phenytol	8.3		8.9
<i>o</i> -Phthalamic Acid	3.8	Pyrimethamine	7.2
Phthalic Acid	2.9	Pyrimethazine	9.4
Phthalimide	7.4	Pyrrbutamine	8.8
		Pyruvic Acid	2.5

Name	pKa	Name	pKa
Q		<i>Sulfamethoxazole</i>	5.6
Quinacrine	8.0	Sulfamethoxypyridazine	7.2
	10.2	Sulfanilamide	10.4
<i>Quinethazone</i>	9.3	Sulfanilic Acid	3.2
	10.7	Sulfaphenazole	6.5
Quinidine	4.2		1.9 (amine)
	8.3	Sulfapyridine	8.4
Quinine	4.2		2.6
	8.8	Sulfasalazine	0.6 (amine)
R			2.4 (carboxyl)
Reserpine	6.6		9.7 (sulfonamide)
Resorcinol	6.2		11.8 (phenol)
Riboflavin	1.7	Sulfathiazole	7.1
	10.2		2.4
Rifampin	1.7 (C-8 phenol)	Sulfinpyrazone	2.8
	7.9 (piperazine N)	Sulfisomidine	7.5
<i>Rolitetraacycline</i>	7.4		2.4 (amine)
S		Sulfisoxazole	5.0
Saccharic Acid	3.0	T	
Saccharin	1.6	Talbutal	7.8
Salicylamide	8.1	Tartaric Acid	3.0 (1st)
Salicylic Acid	3.0		4.3 (2nd)
	13.4 (phenol)	<i>Terbutaline</i>	10.1
Scopolamine	7.6		11.2
Secobarbital	8.0		8.8
	12.6	Tetracaine	8.5
Serotonin	4.9	Tetracycline	3.3
	9.8		7.7
Sorbic Acid	4.8		9.5
Sotalol	9.8 (amine)	Thenyldiamine	3.9
	8.3 (sulfonamide)		8.9
Spectinomycin	7.0	Theobromine	8.8
	8.7	Name pKa	
Strychnine	2.5		0.7 (amine)
	8.2		10.1
Succinic Acid	4.2 (1st)		0.1
	5.6 (2nd)	Theophylline	8.8
Succinimide	9.6		0.7 (amine)
Succinuric Acid	4.5		3.5
<i>Succinylsulfathiazole</i>	4.5	<i>Theophylline Ethanolamine</i>	9.1
Sulfacetamide	5.4	Thiamine	4.8
	1.8		9.0
Sulfadiazine	6.5	Thiamylal	7.3
	2.0	Thioacetic Acid	3.3
Sulfadimethoxine	6.7	Thioglycolic Acid	3.6
	2.0 (amine)	Thiopental	7.5
Sulfadimethoxytriazine	5.0	Thiopropazate	3.2
Sulfaethidole	5.4		7.2
	1.9	Thioridazine	9.5
Sulfaguanidine	2.8	Thiouracil	7.5
	12.1	Thonzylamine	8.8
Sulfamerazine	7.1		2.2
	2.3	L-Thyronine	9.6 (phenol)
Sulfameter	6.8	L-Thyroxine	2.2 (carboxyl)
Sulfamethazine	7.4		6.7 (phenol)
	2.4		10.1 (amine)
Sulfamethizole	5.4	<i>Ticarcillin</i>	2.6
	2.0	Timolol	9.3
			3.4

Name	pKa	Name	pKa
Tolazamide	5.7	Tropicamide	5.2
	3.1	Tropine	10.4
Tolazoline	10.3	<i>Tuaminoheptane</i>	10.5
Tolbutamide	5.3	<i>Tubocurarine</i>	8.1
<i>Tolmetin</i>	3.5		9.1
<i>p</i> -Toluidine	5.3	Tubocurarine Chloride	7.4
<i>Tranexamic Acid</i>	4.3	Tyramine	9.5 (phenol)
	10.6		10.8 (amine)
<i>Tranlycypromine</i>	8.2	U	
<i>Triamterene</i>	6.2	Urea	0.2
		Uric Acid	5.4
<i>Trichlormethiazide</i>	8.6		10.3
Trichloroacetic Acid	0.9	V	
Triethanolamine	7.8	Valeric Acid	4.8
Triethylamine	10.7	Vanillic Acid	4.5
Trifluoperazine	4.1	Vanillin	7.4
	8.4	Vinbarbital	8.0
Triflupromazine	9.4	Vinblastine	5.4
Trimethobenzamide	8.3		7.4
Trimethoprim	7.2	<i>Vincristine</i>	5.0
Trimethylamine	9.8		7.4
Tripelennamine	9.0	Viomycin	8.2
	4.2		10.3
Triprolidine	6.5		12.0
Troleandomycin	6.6	W	
Tromethamine	8.1	Warfarin	5.1
Tropacocaine	9.7	X	
Tropic Acid	4.1	Xipamide	4.8 (phenol)
			10.0 (sulfonamide)