



MODELO FARMACOCINÉTICO BASEADO NA FISIOLOGIA (PBPK) PARA AVALIAR A INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA ENTRE A BUPROPIONA CO-ADMINISTRADA COM RIFAMPICINA.

Alcides José Martins Parisotto, discente de pós-graduação, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiana

Fernando Carreño, discente de pós-doutorado, Universidade da Carolina do Norte – Chapel Hill/Carolina do Norte

Ana Funguetto, discente de doutorado, Universidade Federal de Santa Maria

Camila de Oliveira Pacheco, discente de graduação, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiana

Sandra Elisa Haas, docente, Universidade Federal do Pampa

alcidesparisotto.aluno@unipampa.edu.br

O citocromo P450 (CYP) 2B6 (CYP2B6) é uma enzima hepática polimórfica responsável pelo metabolismo do antidepressivo cloridrato bupropiona (BUP). A rifampicina (RIF) é um antibiótico utilizado na terapia da tuberculose (TB), por ser um potente indutor de enzimas da CYP em especial da CYP2B6, está relacionado a interações medicamentosas com a substratos desta enzima. O objetivo desse trabalho foi desenvolver um modelo farmacocinético baseado na fisiologia (PBPK) para a Bupropiona e caracterizar o impacto da utilização de BUP e RIF em pacientes com TB. Foi otimizado um modelo PBPK para adultos utilizando o software PK-Sim® para a BUP utilizando dados publicados na literatura. O modelo estrutural utilizado incorporou lipofilicidade (LogP: 3,28), ligação às proteínas plasmáticas (fu: 0,16) e metabolismo enzimático: CYP2B6. O modelo desenvolvido foi incorporado a um modelo já publicado para RIF afim de investigar a potencial da interação medicamentosa utilizando a constante de inibição (Ki) publicada por Faucette e colaboradores (2004). Foi relatada na literatura a diminuição da concentração séricas da albumina em pacientes com TB, essa alteração foi adicionada ao modelo para diferenciar a população saudável e com TB. Houve uma boa correspondência entre os dados previstos e observados em indivíduos saudáveis para a BUP e RIF, onde os parâmetros de entrada puderam descrever a fase de distribuição (Vd observado de 19 ± 1 L/kg e previsto de 19 L/kg) e eliminação (Clearance observado de 133 ± 28 L/h e previsto de 134 L/h) para a BUP e os valores preditos para RIF de área sob a curva 84,8 ng*h/mL, C_{máx} 14 ng/mL e T_{máx} 2,2 h em comparação com os dados observados de área sob a curva 97,7 ng*h/mL, C_{máx} 15,3 ng/mL e T_{máx} 2h ficaram dentro de um erro-previsto. No que diz respeito a utilização de ambos os fármacos concomitantemente, o modelo desenvolvido foi capaz de prever principalmente o clearance elevado da BUP em relação aos valores encontrados sem a RIF (de 134 L/h para 517 L/h) e conseqüentemente a diminuição de parâmetros como a área sob a curva (de 1120 ng*h/mL para 287.4 ng*h/mL). O modelo PBPK foi capaz de caracterizar a farmacocinetica da Bupropiona e Rifampicina em pacientes saudáveis e prever sua interação medicamentosa quando administrados concomitantemente.

Agradecimento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Palavras-chave: PBPK, Bupropiona, Rifampicina, DDI, Interação medicamentosa, Farmacometria, Farmacologia, Tuberculose