

ABORDAGEM FARMACOCINÉTICA BASEADA NA FISIOLÓGIA: DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DO MODELO PARA A BUPROPIONA

Annelize Gruppi Lunardi, discente de graduação, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiiana

Kelly Ayumi Nakama, discente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (UNIPAMPA), Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiiana

Alcides José Martins Parisotto, mestre do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (UNIPAMPA), Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiiana

Manoel Rodrigues da Silva Neto, discente de graduação, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiiana

Fernando Olinto Carreño, doutor do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (UFRGS), Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Sandra Elisa Haas, docente, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiiana

annelizelunardi.aluno@unipampa.edu.br

A bupropiona é um medicamento pertencente a classe dos inibidores da recaptção de noradrenalina-dopamina e é amplamente utilizado para o tratamento da cessação do tabagismo, como antidepressivo e na prevenção de recidivas e rebotes de episódios depressivos, além do mais, a bupropiona encontra-se disponível de maneira gratuita no Sistema Único de Saúde (SUS) na categoria de medicamentos estratégicos. A Modelagem Farmacocinética Baseada na Fisiologia (PBPK) é uma ferramenta utilizada para simular e prever de maneira quantitativa os parâmetros farmacocinéticos dos fármacos gerando a possibilidade da elaboração de modelos *in silico* através da utilização de dados físico-químicos, processos farmacocinéticos, parâmetros enzimáticos e de transportadores. A aplicabilidade dessa modelagem tem sido recomendada pelos órgãos “Food and Drug Administration” (FDA) e “European Medicines Agency” (EMA) para as fases iniciais do desenvolvimento de medicamentos, além de ser utilizada para a obtenção de dosagens adequadas para medicamentos que possuam interações fármaco-fármaco significativas entre si ou que são administradas em populações especiais tais como gestantes, idosos e crianças. O objetivo do estudo foi desenvolver e validar um modelo farmacocinético baseado na fisiologia (PBPK) para a bupropiona visando a sua interação medicamentosa. O desenvolvimento do modelo foi realizado pelo Software PK-SIM[®] versão 9.1. (Open Suite Pharmacology - OSP Suite) através da utilização dos dados disponíveis na literatura tais como parâmetros físico-químicos (peso molecular, lipofilicidade, constante de dissociação e fração não ligada no plasma), farmacocinéticos (tempo de latência e taxa metabólica máxima) e de transportadores (CYP2B6) em relação às doses únicas de 75, 100 e 150 mg para serem aplicados como os parâmetros observados, os valores preditos o software proporcionou através da elaboração das simulações e a variabilidade da simulações dos perfis de concentração plasmática versus tempo foi disponibilizada através da utilização de uma população virtual de 100 indivíduos saudáveis fornecida pelo software. Os modelos foram avaliados conforme a razão entre o valor observado e o predito pelo software (Erro Predito = Observado/Predito) onde estes valores necessitam ser menores que 2 e os dados aplicados onde foram os parâmetros farmacocinéticos do volume de distribuição ou *clearance* relatados na literatura e nas simulações. Os

parâmetros farmacocinéticos preditos pelo software para o *clearance* foram 138,88 L/h, 36,97 L/h/Kg e 161,21 L/h para as respectivas doses de 75, 100 e 150 mg, ao passo que os valores preditos do volume de distribuição foram 19,10; 19,10 e 19,09 L/Kg para as respectivas doses de 75, 100 e 150 mg. Os parâmetros farmacocinéticos observados provenientes da literatura para o *clearance* foram de 164,47 L/Kg, $35,9 \pm 2,2$ L/h/Kg e 133 ± 28 L/Kg as respectivas doses de 75, 100 e 150 mg, ao passo que os dados observados em relação ao volume de distribuição foram $18,6 \pm 1,2$ para todas as dosagens requisitadas no estudo. Os valores provenientes da aplicação da fórmula do Erro Predito do *clearance* das doses de 75, 100 e 150 mg de bupropiona foram, respectivamente, 1,1; 0,9 e 0,8; enquanto os dados do Erro Predito do volume de distribuição encontrados foi 0,9 para todas as dosagens descritas anteriormente. Os Erros Preditos encontrados situam-se dentro da faixa necessária prescrita para a validação da modelagem farmacocinética baseada na fisiologia. A simulação e validação do modelo farmacocinético baseado na fisiologia da bupropiona foi bem-sucedida, desta forma os dados sintetizados poderão ser utilizados para auxiliar o desenvolvimento de futuros estudos farmacométricos envolvendo este medicamento.

Agradecimentos: CAPES, CNPq, FAPERGS, UNIPAMPA

Palavras-chave: Farmacométrie, PBPK, *in silico*, PK-SIM, bupropiona