

“A Pharmacokinetic Model to Predict the PK Interaction of L-Dopa and Benserazide in Rats”

Susan Grange, Nick Holford and Theodor W Guentert

Abstract

O estudo foca-se na interacção farmacocinética de L-Dopa/benserazida em ratos. Os ratos machos receberam uma dose oral única de 80 mg/kg de L-Dopa ou 20 mg/kg de benserazida ou 80/20 mg/kg de L-Dopa/benserazida. Com base nas concentrações plasmáticas a cinética do L-Dopa, 3-O-metildopa (3-OMD), benserazida, e o seu metabolito Ro 04-5127 foram caracterizados por análise não compartimental, e utilizou-se um modelo compartimental onde a depuração total do L-Dopa era a soma das depurações mediadas por amino-ácido-descarboxilase (AADC), catecol-O-metiltrans-ferase e outras enzimas. No modelo, Ro 04-5127 inibiu competitivamente a depuração (*clearance*) de L-Dopa por AADC. A administração combinada de L-Dopa/benserazida resultou num aumento de na exposição sistémica à L-Dopa e à 3-OMD e na redução da depuração da L-Dopa. O modelo compartimental permitiu uma descrição adequada das concentrações de L-Dopa e 3-OMD observadas, na ausência e presença de benserazida. Esta é a primeira investigação em que a cinética da benserazida e da Ro 04-5127 foram descritas por um modelo compartimental. O modelo L-Dopa/benserazida permitiu uma visão baseada em mecanismos da interacção L-Dopa/benserazida e apoia a hipótese de que a Ro 04-5127 é o metabolito ativo primário da benserazida.

Keywords L-Dopa; 3-O-methyldopa; benserazide; PK drug-drug interaction; amino acid decarboxylase; COPASI.

1. Introdução

A farmacocinética (PK) da L-Dopa em ratos após a administração apenas de L-Dopa ou L-Dopa combinada com um inibidor periférico (AADC) tem sido estudada principalmente utilizando análise não-compartimental. A modelação compartimental tem sido utilizada com pouca frequência para descrever a distribuição da L-Dopa em animais.

O objetivo da investigação de Grange, Holford e Guentert foi desenvolver um modelo cinético para a interacção farmacocinética de L-Dopa e benserazida em ratos para compreender melhor a potencial utilização destas drogas nos

seres humanos, tendo em conta a inibição da descarboxilação da L-Dopa na periferia, após a administração de benserazida, e o seu efeito na cinética da L-Dopa e do seu metabolito, 3-OMD.

1.1 L-Dopa

A L-Dopa (L-3,4-dihidroxifenilalanina), um precursor da dopamina, é utilizada para o tratamento do Parkinson's, que ocorre devido a uma deficiência na neurotransmissão de dopamina no estriatum. A dopamina em si não é adequada para tratamento porque não atravessa a barreira hemato-encefálica e não é ativa se tomada oralmente devido à degradação enzimática no intestino. Ao contrário da

dopamina, a L-Dopa entra no cérebro e é descarboxilada para dopamina. L-Dopa é melhor absorvida, mas rápida e extensivamente metabolizada na periferia, sobretudo no intestino e no fígado. A descarboxilação da L-Dopa para dopamina ocorre pela Amino-Ácido Descarboxilase (AADC). Uma outra via relevante é a O-metilação da L-Dopa para a 3-O-Metil-Dopa (3-OMD) por catecol-O-metiltransferase (COMT).

A formação na periferia de dopamina causa efeitos secundários (como por exemplo náuseas e arritmias cardíacas). Portanto para combater isto, a L-Dopa costuma ser administrada juntamente com um inibidor periférico de AADC, como a benserazida.

1.2 Benserazida

A benserazida (seril-tri-hidroxibenzilidrazina) é principalmente metabolizada no intestino através da divisão do resíduo de serina para dar o seu metabolito ativo Ro 04-5127 (tri-hidroxibenzilidrazina), que inibe a descarboxilação da L-Dopa na periferia. A inibição do aminoácido descarboxilase por Ro 04-5127 parece ser pseudo-irreversível e competitiva.

1.3 Análise farmacocinética

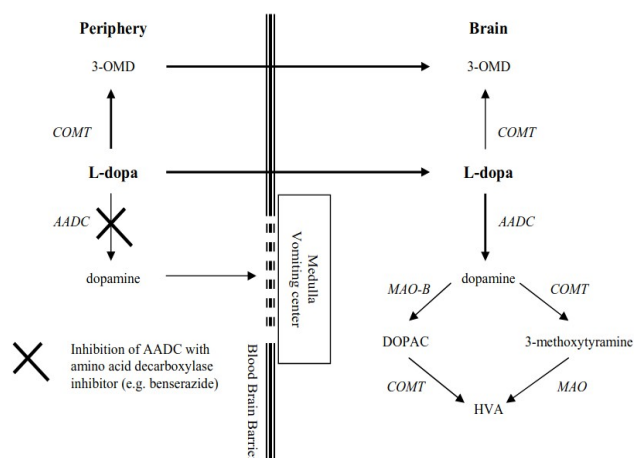


Figura 1. Metabolismo da L-Dopa e local de ação da Benserazida.

Para um fármaco que é administrado oralmente, inicialmente não existe fármaco no plasma uma vez que a preparação tem que ser ingerida, dissolvida e absorvida, no estômago ou intestino, para a circulação sistêmica. Geralmente, os fármacos são eliminados através de uma cinética de primeira ordem, na qual uma fração constante de fármaco é eliminada por unidade de tempo, ou seja, a taxa de eliminação aumenta diretamente com o aumento da concentração de fármaco no sangue.

A farmacocinética (PK) pode ser expressa em palavras simples como o que o corpo faz ao medicamento. Descreve a

relação quantitativa entre a dose administrada e a concentração da droga no corpo (por exemplo, plasma, tecido). Esta relação é determinada por processos fisiológicos e bioquímicos tais como absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um fármaco.

Os modelos PK descrevem o perfil do tempo de concentração de um fármaco. Os modelos PK atualmente utilizados podem ser divididos em modelos compartimentais, fisiológicos, e estatísticos.

2. Metodologia

2.1 Etapa experimental

No estudo, 21 ratinhos macho foram submetidos a uma dose única, inclusive mais 3 ratos à parte para controlo (sem tratamento). Para cada grupo de 6 foram administrados 3 tratamentos:

- 20mg/kg benserazida
- 80 mg/kg L-Dopa
- 80mg/kg L-Dopa + 20mg/kg benserazida

Posteriormente, o sangue foi recolhido para a determinação de L-Dopa, 3-OMD, benserazida e o seu metabolito (Ro 04-5127). Os horários das colheitas foram $t=0$, 0.083, 0.17, 0.25, 0.5, 1, 2, 3 e 4 (horas) após o tratamento com benserazida.

E $t=0$, 0.083, 0.17, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 e 24h após tratamento com L-Dopa e L-Dopa/Benserazida.

2.2 Etapa analítica

Os métodos quantitativos utilizados para determinar as concentrações plasmáticas das substâncias em estudo basearam-se em metodologias de detecção eletroquímica (HPLC-EC).

Os modelos farmacocinéticos (PK) descrevem o perfil tempo-concentração de um fármaco no organismo. Os modelos PK atualmente utilizados podem ser divididos em modelos compartimentais, fisiológicos e estatísticos.

Criou-se um modelo conceptual compartimental que descrevesse a cinética da L-Dopa e o seu metabolito 3-OMD; e a cinética da Benserazida e o seu metabolito Ro 04-5127, no organismo. Inclusive os seus parâmetros cinéticos. Este tipo de modelo compartimental é útil e relevante para fármacos que se distribuem relativamente rápido no organismo.

Os parâmetros derivados e estimados no artigo original e relevantes para a replicação de resultados foram sobretudo, para cada substância:

Constantes de absorção, Concentrações máximas e respectivos tempos máximos.

Clearance ou depuração (CL) – definida como o volume de plasma do qual o fármaco é completamente removido por unidade de tempo (unidades volume por tempo). A clearance total de um fármaco é igual à soma das clearances efetuadas por cada órgão envolvido na eliminação (fígado, rim, entre outros).

Fator de biodisponibilidade (F) – refere-se à fração decimal de fármaco administrada que entra na circulação sistêmica numa forma não alterada.

A F de um fármaco pode ser determinada pela razão entre a AUC (num gráfico da concentração de fármaco VS tempo, a “area under the curve” ou AUC é considerada representativa da quantidade total de fármaco absorvido na circulação sistêmica) para uma forma de dosagem particular, e a AUC para a forma intravenosa, uma vez que por definição a extensão de absorção de um fármaco administrado intravenosamente é de 100%, uma vez que todo o fármaco administrado entra em circulação.

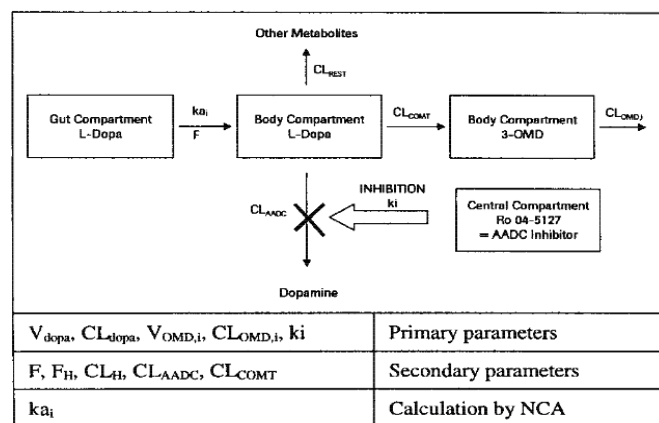


Figura 2. Diagrama-esquema da cinética de L-Dopa e 3-OMD.

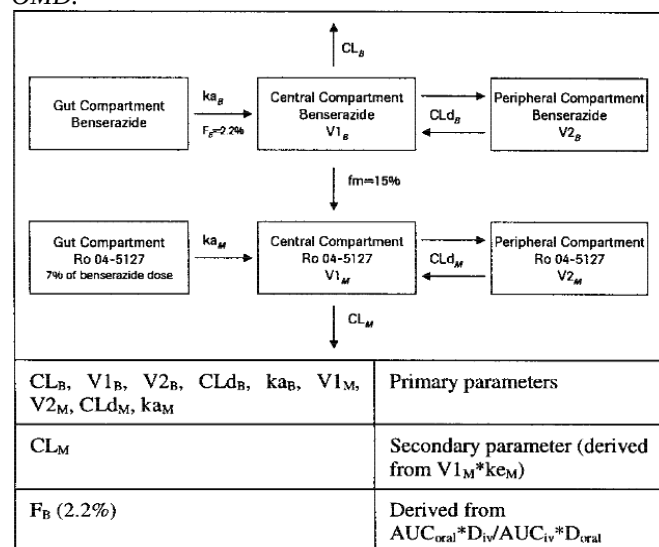


Figura 3. Diagrama-esquema da cinética da Benserazida e Ro 04-5127.

2.3 Replicação de resultados

A partir dos parâmetros medidos e estimados no artigo original, optou-se pelo software *COPASI*, para a melhor replicação e representação dos resultados.

3. Resultados e Discussão

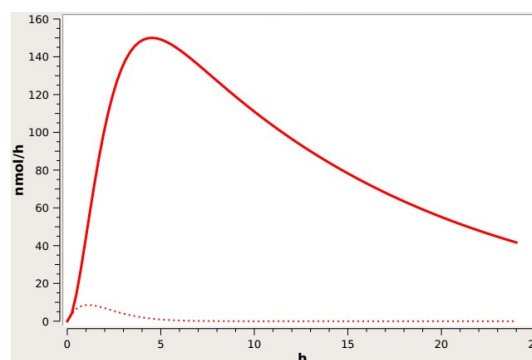


Figura 4. Perfil concentração-tempo do metabolito da L-Dopa - 3-OMD – após tratamento com L-Dopa (linha picotada), e após tratamento combinado de L-Dopa/Benserazida (linha sólida)

O pico de concentração do metabolito ocorre cerca de 3h depois da administração de L-Dopa combinada, mas ocorre num menor intervalo de tempo quando apenas L-Dopa é administrada.

- CL_{3OMD} combinado = 0.0823 l/h
- CL_{3OMD} = 0.00895 l/h

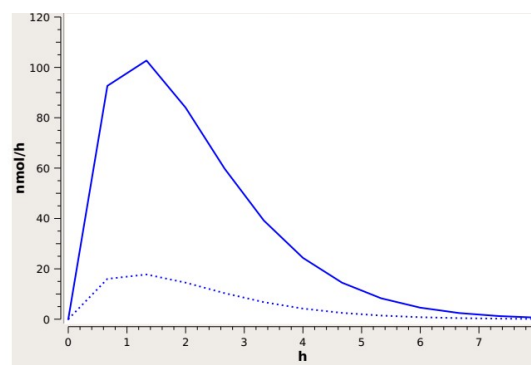


Figura 5. Perfil concentração-tempo da L-Dopa após tratamento com L-Dopa apenas (linha picotada), e após tratamento combinado de L-Dopa/Benserazida (linha sólida)

- CL_{LDOPA} combinado = 0.399535 l/h
- CL_{LDOPA} = 0.17283 l/h

As amostras de 24h foram suficientes para descrever a curva concentração-tempo da L-Dopa e 3-OMD, na presença e ausência de benserazida.

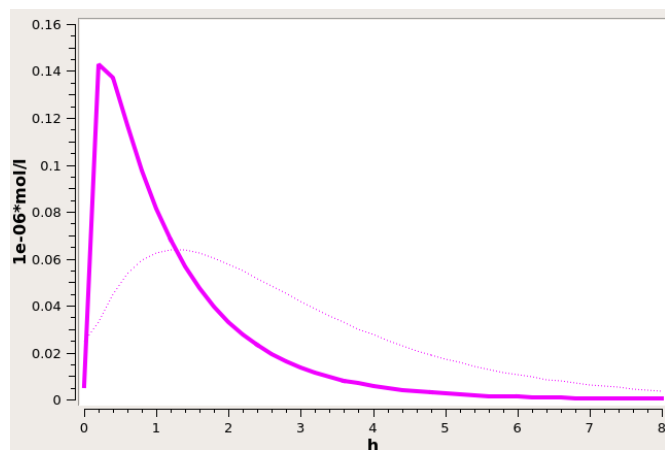


Figura 6. Perfil concentração-tempo da Benserazida após tratamento com Benserazida apenas (linha picotada), e após tratamento combinado de L-Dopa/Benserazida (linha sólida)

A absorção de Benserazida foi relativamente rápida e permitiu o pico (0.214h) de concentração plasmática em cerca de meia hora, no caso da administração combinada.

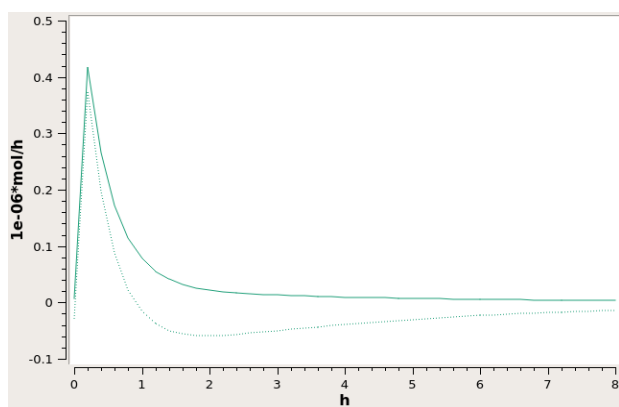


Figura 7. Perfil concentração-tempo de Ro 04-5127 após tratamento com Benserazida apenas (linha picotada), e após tratamento combinado de L-Dopa/Benserazida (linha sólida)

A formação do metabolito Ro 04-5127 coincide com a ingestão de Benserazida, atingindo o seu pico de concentração plasmática por volta das 0.227h.

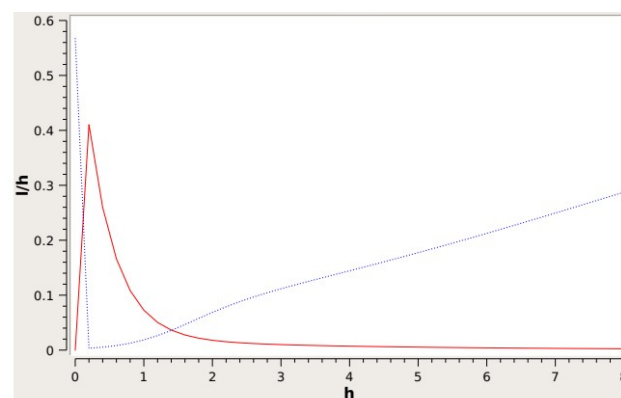


Figura 8. Perfil concentração-tempo de Ro 04-5127 e a depuração de AADC ao longo do tempo após administração oral de tratamento combinado.

4. Conclusão

Os resultados replicados neste estudo estão em conformação com os resultados do artigo original. A administração combinada de L-dopa e um inibidor da AADC na periferia, como a benserazina, resulta numa maior exposição sistêmica à L-Dopa e ao seu metabolito 3-OMD.

Bibliografia

- [1] Susan Grange, Nick Holford and Theodor W Guentert 2001 "A Pharmacokinetic Model to Predict the PK Interaction of L-Dopa and Benserazide in Rats"
- [2] Susan Grange, 2004 "Assessment of Pharmacokinetic interaction of L-Dopa and Benserazide"