

# Biyoyararlanım Dosyası : Piribedil

Müzeyyen DEMİREL\*, Yasemin YAZAN\*

## Biyoyararlanım Dosyası : Piribedil

**Özet :** Piribedil, suda çözünürlüğü düşük ve kısa eliminasyon yarılanma ömrüne sahip, dopamin agonisti, vazodilatör etkili bir etkin maddedir. Serebral yaşlanma ve Parkinson hastalığında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu bilimsel taramada, piribedil'in fizikokimyasal ve farmakolojik özellikleri, analiz yöntemleri, biyoyararlanımı ve farmakokinetiği derlenmiştir.

**Anahtar kelimeler :** Piribedil, fizikokimyasal özellikleri, biyoyararlanım, farmakokinetik.

Received : 24.4.2001

Revised : 30.11.2001

Accepted : 6.12.2001

## Bioavailability File : Piribedil

**Summary :** Piribedil is a dopamin agonist with vasodilator activity and whose aqueous solubility is low and elimination half-life is short. It is widely used in cerebral ageing and in Parkinson's disease. Literature on physico-chemical and pharmacological properties, analysis methods, bioavailability and pharmacokinetics of piribedil has been reviewed in this article.

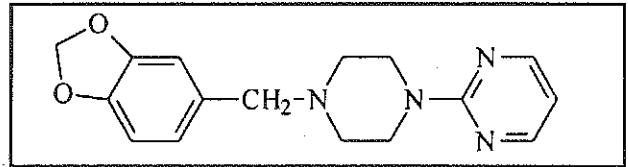
**Key Words:** Piribedil, physico-chemical characteristics, bioavailability, pharmacokinetics.

## YAPISI ve FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Piribedil, ilk olarak, H. Schmitt ve M. Laubie tarafından 1964'de Suresnes Servier Araştırma Merkezi'nde sentezlenmiştir<sup>1</sup>. Bugüne kadar ise farklı araştırmacılarca farklı sentezleri tanımlanmış ve patenti alınmıştır<sup>2,3</sup>.

Piribedil, dopamin agonisti, vazodilatör etkili bir etkin maddedir<sup>4,5</sup>. Açık formülü, 2-[4-(1,3 benzodioxol-5-ilettil)-1-piperazinil] pirimidindir ve kimyasal yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir<sup>6</sup>. Kapalı formülü  $C_{16}H_{18}N_4O_2$ , molekül ağırlığı ise 298.35'tir<sup>6</sup>. Beyaz renkte, kokusuz bir tozdur. Kloroformda serbestçe; %95'lik (h/h) etil alkolde yavaşça çözünür; distile suda ise pratik olarak çözünmez<sup>7</sup>. Suda ancak 0.07 mg/ml oranında çözünebilir<sup>8</sup>. Piribedil, yüksek lipofiliteye ( $\log P_{oct}=2.84$ ) ve çok az H-bağ verici asiditeye ( $\log P_{oct-hep}=0.75$ ) sahiptir<sup>9</sup>. pKa değeri de-

ğişik çalışmalarda 6.91, 6.94 ve 6.92 olarak bulunmuştur<sup>9</sup>.



Şekil 1. Piribedil'in Kimyasal Yapısı<sup>6</sup>

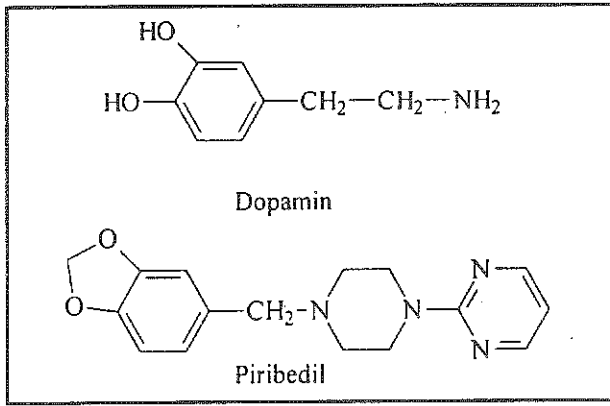
## TARİHÇESİ

Dopamin, 1950'li yıllardan beri tanınmasına karşın, o yıllarda kendine özgü fonksiyonu olmayan, organizmada noradrenalin sentezinin bir basamağı olarak değerlendirilmiştir. Carlsson, 1959'da, hayvan çalışmaları sonucunda ekstrapiramidal belirtiler ve Parkinson sendromu gibi nörolojik bozukluklarda dopaminin bir rolü olduğunu; daha sonra ise,

\* Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 26470 ESKİŞEHİR.

° Yazışma Adresi

1960'larda, O.Hornykiewicz, dopaminin muhtemelen ayrı bir nörotransmitter olduğunu ve bazı nöronal yolların tamamen dopamine bağlı olarak belirlenebileceğini ileri sürmüştür<sup>1,10</sup>. Santral sinir sisteminde değişik dopaminerjik fonksiyonların tanımlanması ve Parkinson hastalığının patogeneğinde, dopamin eksikliğinin sorumlu bulunmasından sonra, piribedil ve dopamin molekülleri arasındaki yapısal benzerlik, etki mekanizmaları arasında da bir benzerlik olabileceğini düşündürmüştür (Şekil 2). Bu benzerlik, piribedil metabolizmasının metilendioksibenzil halkasını açarak, kimyasal olarak dopamin ile daha yakından ilişkisi olan dihidrosillenmiş türevleri oluşurmasıyla daha belirgin hale gelmektedir.



Şekil 2. Piribedil ve Dopamin Arasındaki Yapısal Benzerlik <sup>11</sup>

Bu alanda yoğunlaşan çalışmalar sonucunda, piribedil'in dopaminerjik etkinliği 1971'de, saptanmıştır<sup>10</sup>. Daha önceleri vazodilatör olarak kullanılan piribedil'in, 1970'li yıllarda, santral dopamin reseptörleri üzerindeki direkt etkisinin dışında, presinaptik yapılardan dopamin salınımını da sağlayabildiği gösterilmiştir<sup>10</sup>. Geçmişine bakıldığında, genellikle 50 yaşın üzerindeki bireylerin yaklaşık %10'unda oluşan ve yoğun dopamin eksikliğinin eşlik ettiği bir çeşit lokalize serebral yaşlanma olan Parkinson hastalığında piribedil'in kullanımı yine bu yıllara rastlamaktadır<sup>12</sup>. Örneğin, 1975'te yayınlanan klinik bir çalışmada, piribedilin Parkinson tremorunda seçici bir etkisi olduğu görülmüş ve günlük yaşam aktivitesinde belirgin iyileşme sağladığı belirtilmiştir<sup>10</sup>. Bugün, piribedilin dopaminerjik olduğu bilinmektedir, yani, dopaminin eksik olduğu her alanda kullanılabilir. Dopamin yetersizliğinin bir do-

pamin agonisti ile düzeltilmesi, basit bir yerine koyma tedavisidir. Piribedil ile Parkinson hastalığının tedavisi temelde bu esasa dayanmaktadır.

## ANALİZ YÖNTEMLERİ

Farmasötik preparatlardaki piribedil'in tayini için, literatür ve farmakopelerde henüz bir yöntem olmamasına karşın, piribedil, spektrofotometrik ve kromatografik yöntemler ile kolayca analiz edilebilir<sup>13</sup>.

Piribedil ve/veya temel metabolitleri için en ilkel analiz yönteminde, ana ilacı radyoaktif olarak işaretleyerek ince tabaka kromatografisinin (TLC) uygulanması esastır<sup>5</sup>. Piribedil dahil, birçok ilacın saptanmasında, basit, ucuz ve hızlı bir analitik yöntem olan TLC verilerinin analizi de halen kullanılmaktadır<sup>14</sup>.

Vücut sıvılarında, piribedil ve temel metabolitlerinin kantitatif analizi, azota duyarlı dedektör kullanılarak veya kütle spektrometresi ile kombine olarak sıvı gaz kromatografisinde ; son zamanlarda ise 240 nm'de ultraviyole (UV) dedektörü kullanılarak yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile yapılmıştır<sup>13,15,16</sup>. HPLC yöntemi her ne kadar duyarlı ve seçici ise de, ana ilaç ve temel metabolitlerinin farklı fizikokimyasal özelliklerinden dolayı karmaşık bir ekstraksiyon işlemi gerekmektedir<sup>16</sup>.

Yapılan kantitatif bir çalışmada, biyolojik örneklerdeki piribedil, gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) kullanılarak saptanmıştır. Duyarlı ve seçici bir yöntem olduğu vurgulanan bu yöntemde, etkin madde ve metabolitlerinin beyinden geri kazanım oranının % 70-75 arasında, plazmadan geri kazanımın ise % 90'lara varan oranlarda olduğu bildirilmiştir<sup>17</sup>.

Piribedilin de yer aldığı 3 piperazin türevinin miktar tayini için geliştirilen spektrofotometrik bir yöntemde, iki farklı kromojenik ayıraç kullanılmıştır<sup>15</sup>. Bu ayıraçlardan birisi bromofenol mavisi'nin (BPB) kloroformlu çözeltisi, diğeri ise 2,3-dikloro-5,6-disiyano-p-benzokininon'un (DDQ) asetonitril içindeki çözeltisidir. Yöntemin validasyon çalışmalarında, doğruluk (accuracy), kesinlik (precision) ve tekrarlanabilirlik (repeatability) parametrelerinde %

1'den düşük RSD (relatif standart sapma) değerleri elde edilmiştir. BPB ayracı kullanıldığında daha hassas sonuçlar elde edilebileceği gösterilmiştir. Her iki yöntem, piribedil içeren Trivastal® preparatı için de kullanılmış ve tabletin yapımında kullanılan yardımcı maddelerden kaynaklanan bir girişimin söz konusu olmadığı ifade edilmiştir. Dolayısıyla, her iki yönteminde, kullanılan alet ve araçların basitliği, uzun zaman almaması ve kesin olması açısından üstünlük göstermesi nedeniyle ticari preparatlarda kullanılması önerilmiştir. Laboratuvarımızda tekrarlanan her iki yöntemde de doğrusallık (linearity) ve doğruluk (accuracy) sağlanamamıştır. Bunun nedenleri tartışıldığında, her iki yöntemin de farklı laboratuvar, analist, alet, reaktif serileri, tayin zamanları, tayin sıcaklıkları, günler vb. gibi değişen normal test şartları altında aynı örneklerin analizleri ile elde edilen test sonuçlarının tekrar edilebilirliğinin derecesi olan tutarlılık açısından değerlendirmeye alınmasının gerekliliği düşünülmüştür.

Diğer bir çalışmada, piribedil ve bunun gibi bazı azotlu etkin maddelerin tayini için, bunların 1,2 dikloroetan içinde ekstraksiyonu ve  $BI_3$  iyod kompleksi ile iyon-çifti ilişkilerinin oluşumuna dayanan,  $BI_3$  bileşiğinin ayrıca olarak kullanıldığı, basit ve hassas bir spektrofotometrik yöntem önerilmiştir<sup>13</sup>. Bu çalışmada, dört farklı etkin madde konsantrasyonu ile, beşer kez analiz yapılarak yöntemin kesinliği saptanmış; elde edilen standart sapmalar, en azından denenilen konsantrasyonlar için, yeterli görülmüştür. Önerilen yöntem, basit, hızlı ve doğrudur. Bundan dolayı, bazı azotlu etkin maddelerin tek başına ve farmasötik preparatlardaki tayininde, yardımcı maddelerden beklenen girişim korkusu olmaksızın uygulanabileceği vurgulanmış ve bu etkin maddelerin tabletlerdeki analizi için de uygulanmıştır<sup>13</sup>.

Ayad ve arkadaşları<sup>18</sup>, piribedil gibi bazı azotlu bileşiklerin tayini için, üç basit ve duyarlı kolorimetrik yöntem önermişlerdir. Yöntemler, test edilen bileşikler için, bunların farmasötik preparatlarındaki ölçümlerinde kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar referans yöntemler ile uyusmaktadır.

Bunların yanısıra, piribedil ve temel metabolitlerinin

biyolojik örneklerde tayini için kromatografik olmayan kullanışlı yöntemler de mevcuttur<sup>5</sup>. Issa ve arkadaşları<sup>19</sup>, piribedil tayini için polivinil klorür iyon-seçici elektrodlar kullanmışlardır. Bu elektrodlar, biyolojik sıvılardaki organik maddelere ve fazla sayıdaki inorganik faktörlere rağmen piribedil için iyi bir seçicilik sergilemiştir. Böylece piribedil, biyolojik sıvılarda, tabletlerde ve saf çözeltilerde potansiyometrik titrasyon yöntemleri ile başarılı bir şekilde tayin edilmiştir<sup>19</sup>. Dolayısıyla, biyolojik örneklerde ana ilaç ve temel metabolitlerinin eşzamanlı tespiti için avantajlı yöntemlerin mevcut olduğu söylenebilir<sup>20</sup>.

### ETKİ MEKANİZMASI

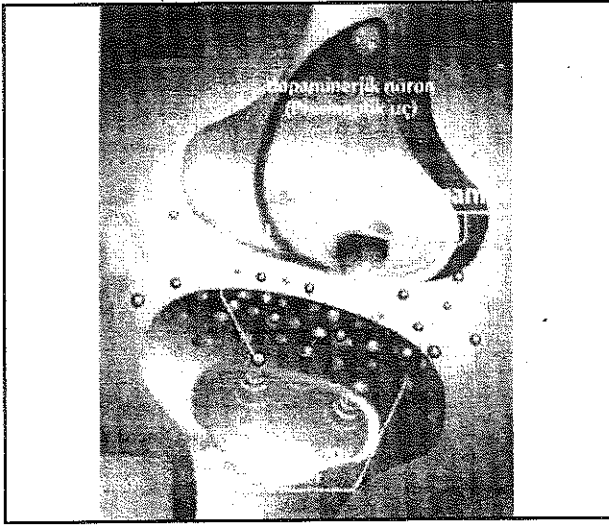
Piribedil'in etki mekanizmasını anlamak için dopamin agonistinin tanımını hatırlamamız faydalı olacaktır. Dopamin agonisti, dopamin gibi farmakolojik etkinliğe sahip bir ajandır. İki tip dopamin agonisti vardır: direkt agonistler ve indirekt agonistler<sup>11</sup>.

- Direkt dopamin agonistleri, dopaminin yerine geçebilen ve dopaminin az olduğu yerlerde dopamin reseptörlerine bağlanan maddelerdir. Örneğin, piribedil, apomorfin, bromokriptin vs.
- İndirekt dopamin agonistleri, presinaptik reseptörlere bağlanırlar ve dopamin salınımını sağlarlar.

Böylece, piribedil ve diğer direkt dopamin agonistleri, dopamin reseptörlerinin uyarılması sonucu etki ederler. Dopamin agonistlerinin, dopamin reseptörlerini direkt olarak uyarılmaları dışında da birçok avantajları vardır. Bunlardan bazıları, striatal yarı ömrün uzun olması, seçici reseptör aktivasyonunun ve parenteral verilisin mümkün olması, nöronların dejenerasyonunda koruyucu olarak kullanılabilmesi, aktif metabolitlere çevrilmemeleri ve barsak ve kan beyin engelinde taşınma için yarışamalarıdır<sup>21</sup>.

Parkinson hastalığında yüksek etki gösteren dopamin agonistleri, ayrıca, toksik metabolitler veya serbest radikaller meydana getirmemeleri nedeniyle de avantajlıdır. Çünkü, serbest radikaller dopaminergic nöronlara zarar verebilirler<sup>22</sup>.

Parkinson hastalığında, substantia nigra'da yerleşmiş dopaminerjik nöronların presinaptik uzantıları, lezyonların ciddiyetine ve hikayesine göre değişik derecelerde değişime uğramaktadır; presinaptik uzantıda üretilen ve postsinaptik sinir uçları (özellikle kolinerjik, ayrıca glutamaterjik ve GABAerjik), etkili sinir iletimini sağlayacak kadar yeterli derecede uyarılamamaktadır. Piribedil, kan-beyin engelini geçerek serebral dopaminerjik yollar üzerinde etkili olur. D<sub>2</sub> dopaminerjik etkisi nedeniyle, piribedil, dopaminin yerini alır ve bu nörotransmitterin eksikliğini giderir. D<sub>2</sub> dopaminerjik reseptörlere bağlanır ve dolayısıyla etkili sinir iletimini temin eder (Şekil 3) <sup>11</sup>.



Şekil 3. Nigrostriatal Yolak Üzerine Piribedil'in Etkisi <sup>11</sup>

Piribedil'in dopamin etkinliği, dopamin ile olan kimyasal benzerliğinden daha çok yapısal özelliğine dayanmaktadır<sup>23</sup>. Molekülünün üstün yapısal esnekliği dopamin reseptörlerine bağlanmasını mümkün kılmaktadır. İlk olarak, iki tip dopaminerjik reseptör tanımlanmıştır: D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub>. Bu iki grup, daha sonra birtakım alt gruplara ayrılmıştır: D<sub>1</sub>, D<sub>5</sub> ve D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>. Böylece, bugüne dek beş adet temel dopamin reseptör alt tipi tanımlanmıştır<sup>23,24</sup>. Farklı çalışmalar ile, piribedilin çeşitli dopamin reseptörlerine olan afinitesi saptanmıştır<sup>23,25</sup>. Piribedilin reseptör afinitesi ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, limbik bölgedeki D<sub>3</sub> dopamin reseptörleri için güçlü bir inhibitör olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada, piribedilin dopamin D<sub>3</sub> afinitesinin, dopamin D<sub>2</sub> reseptörleri afinitesinden 20 kez daha yüksek olduğu

ve ayrıca dopamin D<sub>1</sub> reseptörü için çok düşük afiniteye sahip olduğu bildirilmiştir. Sıçan beyinde yapılmış olan bu testte, piribedil, dopamin D<sub>1</sub> reseptör bağları tarafından yüksek konsantrasyonlarda inhibe edilmiştir <sup>26</sup>. Bir başka çalışma ise, piribedilin muskarinik reseptörler ile de bağlandığı fikrini vermektedir <sup>27</sup>. Özellikle D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> reseptörlerine karşı seçici afinitesi, piribedilin çeşitli hastalıklar üzerindeki aktivitesini açıklamaktadır.

Dopamin eksikliği pek çok serebral yolağın fonksiyonunu bozmaktadır <sup>23</sup>. Bu yolların herbiri farklı fonksiyonları düzenlemekte ve kontrol etmektedir. Piribedil, bu serebral dopamin yolları üzerine etki etmek için kan-beyin engelini aşar ve postsinaptik reseptörler üzerindeki agonist etkisine bağlı olarak yollardaki dopamin eksikliğini giderir.

### FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Piribedil ve metabolitlerine olan ilgi son yıllarda artmış ve bu etkin maddenin farmakolojik etkilerini de içine alan çalışmalar sıklaşmıştır.

Piribedil, vazodilatör etkinliği eskiden beri bilinen bir maddedir. Dopaminerjik reseptörleri uyatabilecek kapasiteye sahip olduğu gösterilmiştir <sup>28</sup>. Bu özelliği, dikkat ve konsantrasyon azalmasına bağlı olan bellek bozukluklarındaki değerini açıklamaktadır. 'Etki Mekanizması' bölümünde de gösterildiği gibi, piribedil, mezolimbik yapıların D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> dopaminerjik reseptörlerine spesifik olarak bağlanmaktadır. Ayrıca limbik sistem ve frontal kortekste dopamin yıkımını azaltmaktadır. Piribedilin mezolimbik ve mezokortikal yollardaki etkinliğine dair bu kanıt, yine bu yapıların dikkat-konsantrasyon süreçlerindeki belirgin rolü ile biraraya geldiğinde, söz konusu bozuklukların önlenmesinde piribedilin kullanılmasını haklı kılmaktadır <sup>11</sup>. Bunun yanı sıra, striatum yüzeyindeki asetilkolini artırır <sup>29</sup>. Piribedilin dopamine bağlı olarak serebral fonksiyonlar üzerindeki çeşitli etkileri belgelerle kanıtlanmıştır: örneğin, fonksiyonları düşünebilme, hareketlerde düzensizlik, motor düzen, işitme ve optik algılama. Parkinson'lu hastaların, özellikle titremelerinin kontrolünde, piribedil'in etkinliği ispatlanmıştır<sup>5,30,31</sup>. Bu konuyla ilgili olarak, iki dopaminerjik agonist olan piribedil ve lisuridin bazı davranışsal ve histolojik değişiklikler

üzerindeki etkilerini saptamak için bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya ait bulgular, dopaminin serebral iskemide rol oynadığını ve dopaminerjik agonistlerin nörodejenerasyona neden olan iskemiyi engellemede yararlı olduklarını göstermiştir<sup>24</sup>.

Piribedil, hayvanlarda da, diğer dopamin agonistlerinin gösterdiği etkilerin aynısını göstermektedir. Bu etkiler, düşük dozda azalmakta, doz arttırdıkça artmaktadır. Motor aktivite ve stereotipler, piribedil ve diğer dopamin agonistleri tarafından inhibe edilmektedir.

Maymunlarda MPTP (metilfeniltetrahidropiridin) ile oluşturulan Parkinson hastalığına benzer belirtiler üzerinde piribedilin etkinliği incelenmiştir<sup>11</sup>. MPTP'nin oluşturduğu hareketsizlik (akinezi), sertlik (rijidite), motor koordinasyondaki değişiklikler, anormal hareket ve vücut şekilleri, akinetohipertonik Parkinson hastalığına uymaktadır. Parkinson hastalığındaki titreme MPTP ile görülmemektedir. MPTP, dopaminerjik sinir hücrelerinde hasara yol açar ve insanların yanlışlıkla ağızdan alması sonucu Parkinson hastalığı oluşturur. Piribedil, MPTP ile oluşturulan bozuk motor koordinasyonu iyileştirmiş ve sakatlık skorunu düşürmüştür. Piribedilin etkinliğinin doza bağımlı olduğu saptanmıştır (p.o. 1.25 ve 12.5 mg/kg doz arasında). Araştırmacılar bu çalışmadan aşağıdaki sonuçları çıkarmışlardır:

- Piribedil, sadece tremor üzerinde değil, Parkinson hastalığında görülen tüm motor semptomlarda etkilidir;
- Bu modelde, test edilmiş dopaminerjik agonistler arasında sadece piribedil, hayvanın dikkatini ve uyanıklığını arttırmıştır.

Ayrıca, piribedil, diğer dopaminerjik agonistler gibi, dopaminin sıçan beynindeki yıkımını azaltmaktadır<sup>11</sup>.

Piribedilin farmakolojik üstünlüğü diğer bazı çalışmalarla da gösterilmiştir. Sıçanlarla yapılan bir beyin mikrodializ çalışmasında, piribedil ve bromokriptinin bölgedeki kinetikleri incelenmiştir. Her iki bileşiğin de beyin ön korteksindeki etkinliği daha önce bildirilmiş olan diğer dopaminerjik maddelerden daha fazladır<sup>32</sup>. Bir başka çalışmada, pi-

ribedil, 32 Parkinson'lu hastaya oral olarak verilmiştir. Bazı hastalarda tüm semptomları ortadan kaldırmak güç olsa da, piribedilin Parkinson hastalığının tedavisi için, dopamin reseptör stimülasyonunda çok yararlı olduğu gözlenmiştir<sup>33</sup>.

Parkinson hastalığının yalnızca titreme veya tüm belirtilerini gösteren toplam 113 hastada çok merkezli bir çalışma yapılmıştır<sup>34</sup>. Ortalama 2 yıl hastalık süresine sahip, 63.1±0.6 yaş ortalamalı 66 erkek ve 47 kadından oluşan hastalardan 90'ı çalışmayı tamamlamıştır. Piribedil, hastalara giderek artan ve üç ayın sonunda 150-200 mg/gün dozda verilmiştir. Yalnızca tremor görülen 32 hastanın tremorunda %29'luk bir azalma (p<0.05) olurken, tüm belirtiler görülen 58 hastanın Webster skalasındaki toplam skorları 11.8'den 6.9'a düşmüş yani belirtilerde %42'lik azalma olmuştur (p<0.001)<sup>34</sup>. Dolayısıyla tek başına, piribedil'in Parkinson hastalığına bağlı tremorun yanısıra ağır hareketlilik (bradikinezi) ve sertliğe (rijidite) de etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Diğer bazı çalışmalarda, L-dopa ile devam eden tedaviye, piribedil eklendiğinde, belirgin olarak bütünleyici etki sağlandığı saptanmıştır<sup>35</sup>. Dokuz Parkinson hastası üzerinde çift-kör, plasebo kontrollü olarak yapılan çalışmada piribedil+L-dopa alan grubun hareketsizlik (akinezi), yürüyüş ve konuşma bozuklukları ve yüz ifadesindeki anlamlı iyileşmelerin, plasebo+L-dopa alan gruba oranla daha fazla olduğu bulunmuştur<sup>35</sup>.

Çeşitli çalışmalar, görme üzerinde piribedil tarafından sağlanan yararı göstermiştir<sup>36,37</sup>. Klinik çalışmalarda, piribedil'in görme bozukluğu üzerindeki etkisinin belirlenmesinden sonra, piribedil oftalmolojide retinal iskemik hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır<sup>11</sup>.

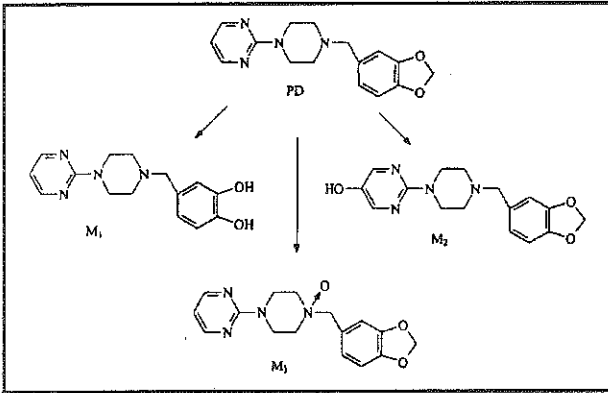
Tüm bu etkilere ek olarak, yapılan bir çalışmadan elde edilen sonuçlar, piribedilin beyinde anti-peroksidatif bir etkisi olduğu fikrini vermiştir<sup>38</sup>. Bunun da, piribedil'in kateşol metabolitinin in vivo oluşumu ile ilgili olduğu düşünülmüştür.

## FARMAKOKİNETİĞİ

Piribedil'in plazma ve beyin kinetikleri, striatal dopamin metabolizmasındaki etkileri ve metabolitleri

bilindiği için, nörokimyasal çalışmalarda sıçan türünde yaygın olarak denenmiş ve değerlendirilmiştir<sup>20</sup>.

Piribedilin farmakokinetiği, hayvanların yanısıra insanlarda da çalışılmıştır. Piribedilin tüm türlerde hızlı ve yaygın olarak biyotransformasyona uğradığı ve türler arasındaki kantitatif farklılıklarla birlikte üç temel metaboliti, idrar ve/veya kanda teşhis edilmiştir<sup>20,38</sup>. Bunlar aşağıdaki metabolik reaksiyonlar sonucu oluşmaktadır: metilendioksifenil köprüsünün dimetilasyonu ile bir kateşol ortaya çıkar: 1-[3,4-dihidroksibenzenil-4-(2-pirimidinil)-piperazin] (S584, M<sub>1</sub>); pirimidin p-hidroksilasyon ile halka oluşturur: 1-[3,4-metilen-dioksibenzenil-4-(5-hidroksi-2-pirimidinil)-piperazin] (p-hidroksi piribedil, M<sub>2</sub>); ve piribedil'in N-oksidasyonu ile N-oksit (M<sub>3</sub>) şekli oluşur (Şekil 4)<sup>16</sup>. Metabolitlerin etkilerini araştırmak için yapılan farmakokinetik çalışmalarda, etkin dozdan sonra, sıçan beyinde, dopaminerjik sistemde, en çok değişmemiş piribedil ile hidroksilat ve N-oksit metabolitlerinin izleri bulunmuştur<sup>20,26</sup>. Bu veriler, sıçan beyinde, maddenin dopaminerjik agonist etkinliği ile metabolitlerin ilgisinin olmadığını ortaya koymuştur<sup>20,26</sup>.

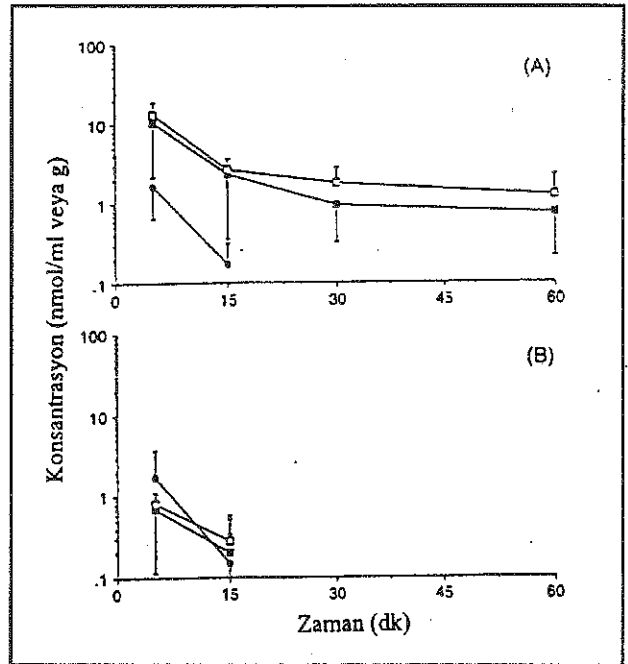


Şekil 4. Piribedil (PD) ve Kateşol (M<sub>1</sub>), p-Hidroksilat (M<sub>2</sub>) ve N-oksit (M<sub>3</sub>) Metabolitlerinin Kimyasal Yapısı<sup>20</sup>

Piribedilin hızla S584'e metabolize olduğu ve bu bileşiğin hayvan modellerinde dopamin sistemleri üzerinde aktif olduğu daha 70'li yıllarda bildirilmiştir<sup>33</sup>. Buna bağlı olarak, bu aktif metabolitin klinikte de etkili olabileceği düşünülmüştür. 1997 yılında yapılan çalışmalarda ise, yine aynı metabolitin beyin konsantrasyonu-cevap çalışmaları, ana ilacın dopaminerjik etkilerine katkıda bulunmadığı fikrini

vermesine rağmen, sıçanlarda dopamin etkilerine benzer olaylara yol açtığı görülmüştür<sup>38</sup>. Bununla birlikte, sıçan sinaptozomlarında, adrenalin, noradrenalin ve dopamine benzer olarak, zayıf antioksidan aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir<sup>38</sup>.

Piribedil ve S584 metabolitinin, beyin lipid peroksidasyonundaki in vivo ve in vitro etkisinin incelendiği bir çalışmada, en düşük oksidatif stres altında beyinde in vivo olarak antiperoksidatif etkili, in vitro olarak ise etkisiz olduğu görülmüştür<sup>38</sup>. İn vivo etkiye ait bu fikirler, aktif bir metabolitin oluşumu, muhtemelen de hem in vivo hem de in vitro oksidatif stres modellerinde antioksidan aktiviteye sahip kateşol türevi S584 ile ilgilidir. Bu etkinin temelinde yatan mekanizma(lar) hala bilinmemektedir, fakat ATPaz aktivite üzerine S584'ün önceden bildirilmiş olan stimülatör etkisi ile ilgili olabilir. Bu çalışma sırasında, piribedil ve S584'ün gözlenen plazma ve beyin konsantrasyonları Şekil 5'de verilmiştir<sup>38</sup>.



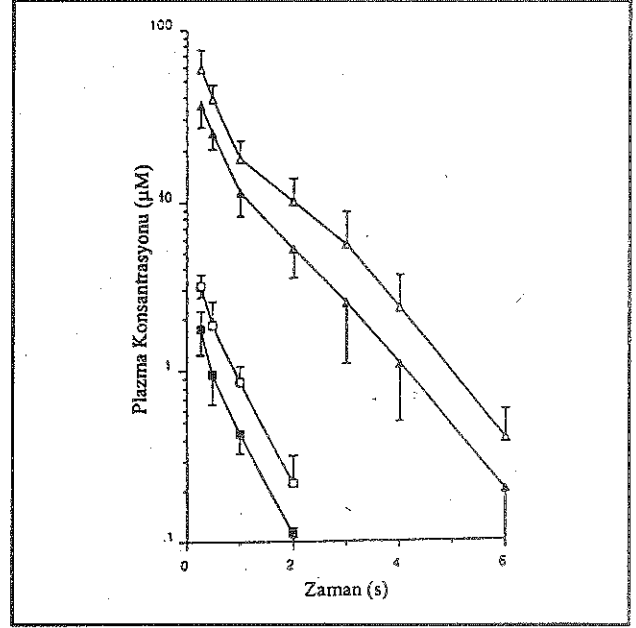
Şekil 5. Fare Plazması ve Beyninde Piribedil ve S584'ün Farmakokinetiği<sup>38</sup>

Piribedil verilmesinin (30 mg/kg, oral) ardından piribedilin (●) ve S584'ün (■) ortalama plazma (A) ve beyin (B) konsantrasyonu-zaman eğrileri., □ S584'ün (30 mg/kg oral) plazma ve beyin konsantrasyonlarını göstermektedir. Her değer 4-5 fare için ortalama ± SS'dir.

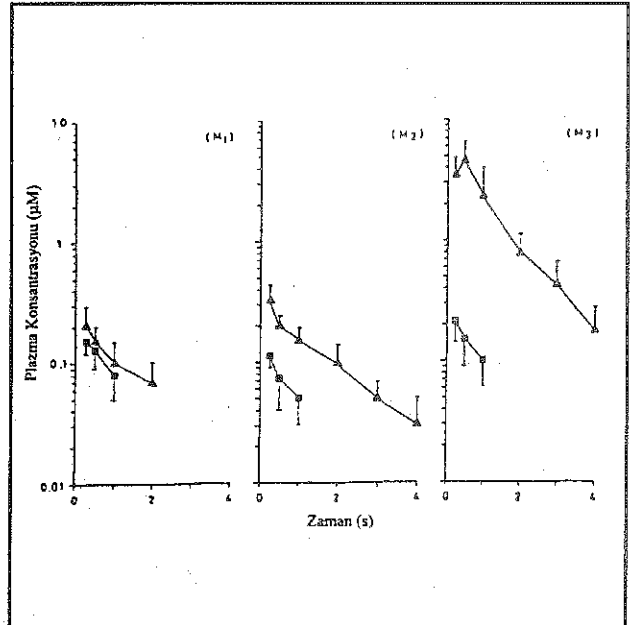
Lipofilik etkin maddelere özgü sayılabilecek yaygın doku dağılımı ve hızlı hepatik eliminasyon, piribedil için de geçerlidir, yani piribedil, hemen hemen tamamıyla karaciğerden metabolizma yolu ile elimine edilmektedir. Ancak, piribedilin santral (=dopaminerjik) etkilerine ilişkin hepatik metabolizmanın önemi hala gerçek anlamda bilinmemektedir. Bu amaçlara yönelik olarak Sarati ve arkadaşları, yaptıkları çalışmalarda<sup>20</sup>, piribedil'in beyindeki kinetiğinin, veriliş yolu ve dozu ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada, piribedil, sıçanlara daha önceden test edilen dozlarda (15 ve 60 mg/kg) IP olarak injekte edilmiştir. 15 ve 60 mg/kg dozda, sıçanlara IP olarak verilen piribedil'in ardından, düşük dozdan sonraki klirens çok yüksek iken (528 mL/kg/dk), yüksek dozdan sonrakinin oldukça düşük olduğu (69.5 mL/kg/dk) bulunmuştur<sup>20</sup>. Buna paralel olarak, piribedil'in sıçanlarda, 10-30 mg/kg IV doz için önceden bildirilmiş nispeten kısa eliminasyon yarı ömrü, bu çalışmada 15 mg/kg doz için bulunan yaklaşık 30 dk ile tekrar doğrulanmıştır. Bu durum, düşük dozlarda verilen piribedil'in sıçanlardaki yüksek klirensi ile açıklanabilmektedir. Dozun 60 mg/kg'a artırılmasında ise, etkin maddenin hem plazmadan hem de beyinden uzaklaşma hızının düşmesi, piribedilin doğrusal-olmayan kinetiğe sahip olduğunu göstermektedir<sup>20</sup>.

Bu çalışmada, her iki dozdan sonra, değişmemiş etkin maddenin hızla beyine geçmesi ve plazma düzeyi ile eşitlenmesinin ardından, beyindeki konsantrasyon plazmadakini aşmasına karşın, uzaklaşma paralel olmuştur (Şekil 6). Bu durum, kan/beyin engelini her iki tarafında hızlı ve serbest dağılım gerçekleştirdiğini belirtmektedir. Buna karşılık, yüksek polariteleri nedeniyle, metabolitlerin beyine geçişleri ana etkin maddeye oranla düşük olmuştur.

15 mg/kg dozdan sonra, sıçan plazmasında az miktarda M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> ve M<sub>3</sub> metabolitleri gözlemlenmiştir (Şekil 7)<sup>20</sup>. Plazma EAA'ı, M<sub>3</sub> metaboliti için 0.23 nmol/mL.s iken, M<sub>2</sub> metaboliti için 0.11 nmol/mL.s'dir. Bu çalışmada, piribedil'in beyin konsantrasyonunun nicel sınırlarının, bu üç metabolitten daha aşağıda olduğu belirlenmiştir.



Şekil 6. Piribedil Monometan Sülfonat'ın 15 (■, □) ve 60 (▲, △) mg/kg Dozlarında IP İnjeksiyonundan Sonra Piribedil'in Ortalama Plazma ve Beyin Konsantrasyonu Zaman Eğrileri<sup>20</sup>. Her nokta 5 sıçanın plazma (■, ▲) ve beyin (□, △) ortalaması ± SS'dir.



Şekil 7. 15 (■) ve 60 (▲) mg/kg Piribedil Monometan Sülfonat'ın IP İnjeksiyonundan Sonra M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> ve M<sub>3</sub> Metabolitlerinin Ortalama Plazma Konsantrasyon Eğrileri<sup>20</sup>. Her nokta 5 sıçanın ortalaması ± SS'dir.

1993 yılında yapılan bir çalışmada, insanlara IV uygulanan piribedilin % 80'lik biyoyararlanımının ergo türevlerinden (bromokriptin, lisurid ve pergolid) daha yüksek olduğu ve 2 saatlik eliminasyon yarı ömrünün ergo türevlerinden daha kısa olduğu bulunmuştur (Tablo 1) <sup>30</sup>. Uzun süreli levodopa te-

**Tablo 1.** Bazı Dopamin Agonistlerinin Bazı Farmakokinetik Özellikleri <sup>30</sup>

Etkin madde	Biyoyararlanım (%)	t <sub>maks</sub> (dk)	Proteine bağlanma (%)	t <sub>1/2</sub> (s)	Etki süresi (s)	Atılan fraksiyon (%)		
						idrар	feçes	solunum
Bromokriptin	6	70-100	90-96	3	3-5	5	95	
Lisurid	20	60-80	60-70	1-7	2-3	45	45	
Pergolid	20	90	90	3-4	4-6	55	40	5
Piribedil	80	60	75	2	2-4	70	30	

Kısaltmalar: dk=dakika; t<sub>maks</sub>=doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi; t<sub>1/2</sub>:eliminasyon yarı ömrü

davisine bağlı olarak ortaya çıkan sorunları ortadan kaldırmak için, levodopa ile birlikte kullanılması önerilmektedir.

Sarati ve arkadaşları<sup>16</sup>, piribedil monometan sülfonat'ın sıçanlara oral verilisinden sonra (60 mg/kg), plazma ve idrardaki piribedil ve M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> metabolitlerinin miktarlarını saptamışlardır. Dozlamadan 1 ve 3 saat sonraki ortalama plazma konsantrasyonları Tablo 2 'de, idrardaki 24 saatlik kümülatif atılım miktarları Tablo 3 'de verilmiştir <sup>16</sup>.

Piribedil'in, striatal'deki DOPAC ve HVA içeriğini azalttığı tahmin edildiğinden, aynı çalışmada IP ve ICV injekte edilen piribedil'in ardından striatal konsantrasyonlar ve DA (striatal dopamin) metabolizması üzerine etkileri incelenmiştir (Tablo 4) <sup>20</sup>. Düşük dozlardaki IP ve ICV injeksiyonlardan sonra, striatal HVA ve DOPAC konsantrasyonlarında önemli etki gözlenmezken, yüksek doz piribedil (200 µg, ICV) striatumdaki hem HVA hem de DOPAC içeriğini azaltmıştır.

**Tablo 2.** Piribedil Monometan Sülfonat'ın Oral Verilışinden Sonra Piribedil ve Metabolitlerinin Ortalama Plazma Konsantrasyonları <sup>16</sup>

Zaman (s)	Plazma Konsantrasyonu (µg/mL)			
	Piribedil	Toplam M <sub>1</sub>	Toplam M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>
1	0.19±0.04	0.17±0.08 (0.01)	0.25±0.19 (0.02)	0.02±0.01
3	0.17±0.03	0.32±0.08 (0.02)	0.59±0.16 (0.03)	0.02±0.01

Piribedil monometan sülfonat'ın dozu 60 mg/kg'dır. Her değer üç sıçanın ortalama±SS'dir. Serbest metabolitlerin ortalama konsantrasyonların parantez içinde verilmiştir.

**Tablo 3.** Piribedil ve Metabolitlerinin Sıçan İdrarındaki 24 Saatlik Kümülatif Atılım Miktarları <sup>16</sup>

Toplama Aralığı (s)	Piribedil	İdrarla atılım (dozun yüzdesi)			
		Toplam M <sub>1</sub>	Toplam M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>	
0-3	<0.01	0.73±0.18 (0.02±0.01)	0.37±0.11 (0.04±0.05)	0.04±0.02	
3-6	<0.01	1.23±0.51 (0.04±0.04)	0.82±0.33 (0.10±0.12)	0.05±0.03	
6-9	<0.01	1.55±0.54 (0.05±0.03)	0.81±0.17 (0.11±0.06)	0.09±0.03	
9-24	<0.01	5.46±0.23 (0.06±0.04)	4.61±0.55 (0.35±0.27)	0.09±0.02	
0-24	0.01±0.01	8.98±1.24 (0.17±0.07)	6.57±0.86 (0.60±0.36)	0.27±0.06	

Piribedil monometan sülfonat'ın dozu 60 mg/kg'dır. Her değer üç sıçanın ortalama±SS'dir. Serbest metabolitlerin idrarla atılımı, parantez içinde verilmiştir.



**Tablo 4.** Piribedil'in İntraperitoneal (IP) ve İntraserebral (ICV) İnjeksiyonunun Ardından Striatum Konsantrasyonları ve Dopamin Metabolitlerine Etkisi<sup>20</sup>

Veriliş yolu ve doz	Zaman (s)	İlaç konsantrasyonu (nmol/g)			İçerik (kontrolün yüzdesi)		
		Piribedil	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>	DOPAC	HVA
IP (mg/kg)	15	1.8±0.7	-	-	-	81±12*	60±4**
	60	0.8±0.1	-	-	-	89±13	72±11*
	120	0.2±0.1	-	-	-	90±6	90±11
60	240 <sup>a</sup>	2.0±1.3	-	-	-	80±18*	78±15*
	ICV (µg/sıçan)						
100	15	1.2±0.6	-	-	-	88±10	75±16*
	30	0.8±0.4	-	-	-	85±4	74±8**
	60	<0.2	-	-	-	102±10	89±10
200	30	2.3±1.0	-	-	-	73±9**	65±8**

Her değer beş sıçanın ortalaması±SS'dir.

(-)= Miktar tayini düzeyinin altında

Kontrolle karşı \*\* P<0.01; \*P<0.05 (<sup>a</sup>kısa aralıklarla beyin konsantrasyonu 2 µmol/g'in üzerinde, DA metabolitlerinin tüketimi her zaman anlamlı)

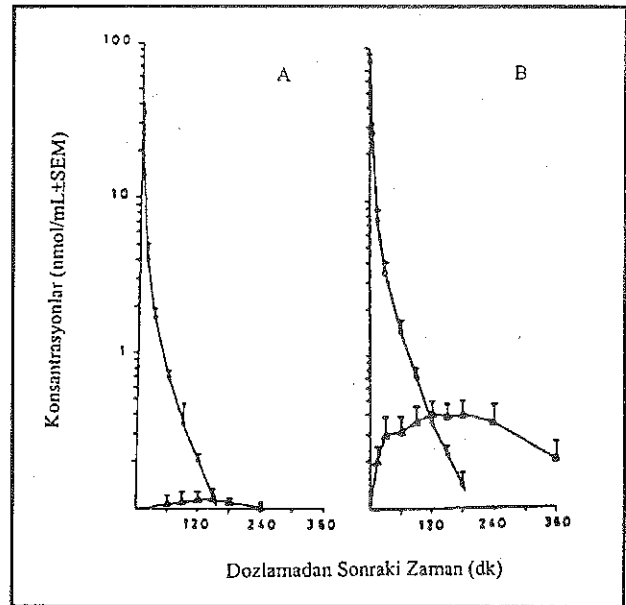
Özetle bu çalışmalar şunları göstermiştir:

a- M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, IP verilen piribedil'in sıçan beyindeki, minör metabolitleridir,

b-IP ve ICV olarak injekte edilen piribedil'in striatadaki dopamin metabolitlerinin miktarına etkisi, dozdan-bağımsız etkin madde kinetiğine bağlıdır. Böylece, piribedil'in bu metabolitlerinin sıçanlardaki dopaminerjik etkiye katkıda bulunmadığı ortaya çıkmaktadır<sup>20</sup>.

Benzer bileşiklerle kinetik ve metabolik profilleri arasındaki farklılık ve benzerlikleri tanımlamak için yapılan bir çalışmada, piribedil, IV injeksiyonun ardından 30 dk'lık bir eliminasyon yarı ömrü ile vücuttan çabucak uzaklaşmıştır<sup>39</sup>. Yine aynı çalışmada, tüm dokular dikkatle gözden geçirilmiş, piribedil'in genelde yaygın olarak dağıldığı, özellikle de akciğer ve yağ dokusunda toplandığı görülmüştür. Bu çalışmada incelenen 1-(2-pirimidinil)-piperazin (PmP) metaboliti ise, büyük oranda böbrek, akciğer ve beyinde toplanmıştır. Sıçanlara IV verilen piribedil'in kinetiğinin incelenmesi sonucu ortaya çıkan geniş doku dağılımı ve hızlı hepatik eliminasyon, lipofilik bir madde için beklenen olaylardır<sup>39</sup>. Bu bulgular, ilaçların hücre membranlarından geçişi ve dokuya bağlanması, lipofilik ilaçların hücresel yapıların yağ bileşiklerinde çöz-

ünürlüğünü de içine alacak birtakım farklı mekanizmalarla açıklanabilir<sup>39</sup>. Bu çalışmaya ait grafik ve tablolar, piribedil'in farmakokinetiği ve biyoyararlanımına ışık tutacak niteliktedir (Şekil 8, Tablo 5)<sup>39</sup>.



Şekil 8. A: Sıçanlara İntravenöz İnjeksiyondan Sonra Piribedil ve 1-(2-Pirimidinil) piperazin (PmP)'nin Plazma Konsantrasyonu-Zaman Eğrisi

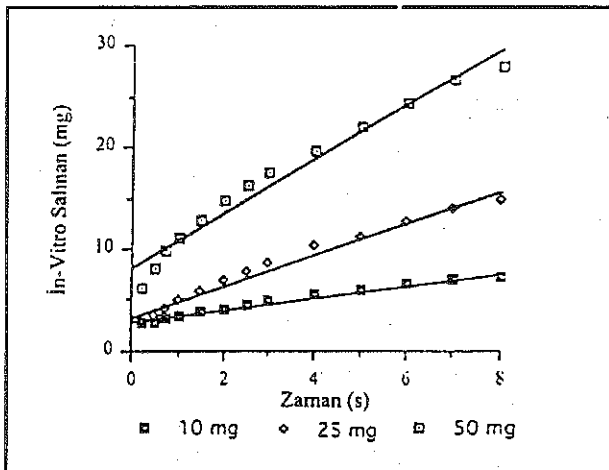
B: Sıçanlara İntravenöz İnjeksiyondan Sonra Piribedil ve 1-(2-Pirimidinil) piperazin (PmP)'nin Beyin Konsantrasyonu-Zaman Eğrisi<sup>39</sup>

Ana Madde (●-●); Metabolit (▲-▲); Dozlar: Ana Madde 25 µmol/kg, PmP 12.5 µmol/kg

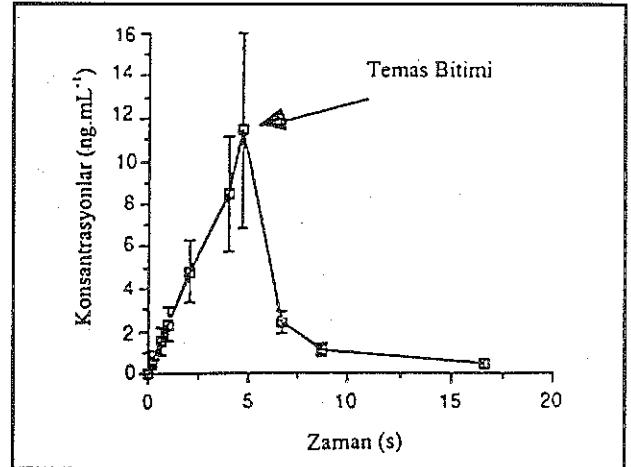
Tablo 5. Sıçan Plazma ve Beyninde Piribedil ve 1-(2-Pirimidinil) piperazin (PmP)nin Eğri Altı Alanları<sup>39</sup>

Bileşik	Plazma EAA		Beyin EAA	
	Ana madde (nmol mL/dk)	PmP (nmol mL/dk)	Ana madde	PmP
Piribedil	341	34	700	142
1-(2-Pirimidinil)- piperazin		1358		7584

Piribedil oral verilisten sonra, tamamen emilir, fakat yoğun ilk geçiş etkisinden dolayı mutlak biyoyararlanım %10'u geçmez. Bu etkiyi en aza indirmek için yeni ilaç dozaj şekilleri araştırılmıştır. Bu amaçla yapılan bir çalışmada, bukkal uygulama için biyoadheziv tablet hazırlanmıştır<sup>40</sup>. Bu çalışmanın in vivo ve in vitro sonuçları, iyi bir lokal tolerans ve bu verilmiş yolu kullanılarak piribedilin biyoyararlanımının artırılmasının mümkün olduğunu göstermiştir (Şekil 9,10, Tablo 6)<sup>40</sup>.

Şekil 9. Biyoadheziv Bukkal Tabletlerden Piribedil'in İn Vitro Salımı<sup>40</sup>Tablo 6. Biyoadheziv Bukkal Tabletlerin Verilişinden Sonra Elde Edilen Ortalama Farmakokinetik Parametreler<sup>40</sup>

Parametre	10 mg tablet	50 mg tablet
$T_{lag}$ (s)	0.20±0.07	0.17±0.00
$C_{maks}$ (ng.mL <sup>-1</sup> )	4.78±1.56	11.43±4.59
$T_{maks}$ (s)	6.31±1.70	4.46±0.57
$EAA_{0-t}$ (ng.s.mL <sup>-1</sup> )	27.92±6.34	46.05±15.33
$EAA_{0-\infty}$ (ng.s.mL <sup>-1</sup> )	29.05±6.98	48.99±17.16

Şekil 10. 50 mg'lık Biyoadheziv Bukkal Tablet Verilişinden Sonra Elde Edilen Plazma Eğrisinin Ortalama±SS'ları<sup>40</sup>

Benzer şekilde, başka araştırmacılar da, piribedilin kontrollü salınımı incelemek amacıyla, biyoadheziv farmasötik formülasyon üzerinde çalışmışlar ve bu çalışmalarının patentini almışlardır<sup>41</sup>.

Piribedilin transdermal olarak uygulandığı bir çalışmada ise, piribedil (2.5-10.0 mg/hayvan), karın derisine direkt olarak yapıştırılarak uygulanmış, uzun süreli etki ve konsantrasyona bağlı olarak motor yetersizlikte geri dönüş sağlanmıştır<sup>42</sup>. Piribedilin antiparkinson etkileri sistemin verilmişinin 10 dakikası içinde ortaya çıkmış ve 10 saate kadar uzamıştır. Piribedil emdirilmiş tek ve çift tabakalı yamaların deriye uygulanması ile de motor yetersizlik geriye döndürülmüş ve lokomotor aktivitede belirgin bir artış meydana gelmiştir<sup>42</sup>. Bu çift tabakalı yamaların tek dozluk uygulamasından sonra ölçülen piribedil serum düzeyleri, antiparkinson aktivite ve etkin madde düzeyi arasında bir ilişki olabileceğini göstermiştir.

Laboratuvarımızda yapılan, bir çalışmada ise piribedil'in salın hızını modifiye etmek ve dolayısıyla biyoyararlanımını artırmak amaçlanmıştır<sup>43</sup>. Bu amaçla, katı lipit bir taşıyıcı ile mikropartiküller hazırlanmış, in vitro incelemelere göre seçilen formülasyon ile hazırlanan süspansiyon tavşanlara 60 mg/kg dozda peroral olarak uygulanmıştır. Geliştirdiğimiz piribedil katı lipit partiküllerinin in vitro ve in vivo değerlendirmelerinde, salın hızının kontrol edilebileceği ve piribedil biyoyararlanımının artırılabilirliği saptanmıştır (Tablo 7)<sup>43,44</sup>. Bu artışın ise, lipit partiküllerin mide barsak kanalının mukozal duvarına adhezyonundan ve böylece normal gıda geçiş zamanı boyunca uzatılmış olan emilim zamanından kaynaklanabileceği düşünülmüştür<sup>45</sup>.

**Tablo 7.** Toz Piribedil ve Piribedil Mikropartiküllerinin Oral Verilişten Sonraki Biyoyararlanım Değerleri<sup>44</sup>

	Toz Piribedil	Mikropartikül
t <sub>maks</sub>	0.25 saat	1 saat
C <sub>maks</sub>	0.69 µg/mL	0.44 µg/mL
EAA <sub>0-24</sub>	2.21 µg.s.mL	4.76 µg.s.mL
n=10		

## YAN ETKİLERİ ve TOKSİSİTESİ

Piribedil'in şiddetli yan etkileri, kullanılmaya başlandığı yıllardan bu yana dikkat çekmiştir. Tedavi değeri ile ilgili yapılan çalışmalarda, şiddetli psikiyatrik yan etkilerinden dolayı tedavinin kontrolü dahi zor olmuştur<sup>10</sup>.

Bugün tedavi sırasında gözlenen yan etkiler arasında bulantı, kusma, bradikardi, baş ağrısı, baş dönmesi, gastrointestinal bozukluklar, hareketsizlik (diskinezi), aşırı zindelik (öfori), psişik taşkınlık (mani), uykusuzluk ve yüzde kızarma (flushing) yer almaktadır<sup>46</sup>. Ferreira ve arkadaşları ise, bu etkilere ek olarak, piribedil'in kombine olarak kullanıldığı Parkinson tedavisinde kazalara neden olabilecek düzeyde uyku ataklarına dikkat çekmişlerdir<sup>47</sup>. Yan etkiler özellikle doz arttırıldığı sırada ortaya çıkmaktadır. Dozun yavaş yavaş arttırıldığı durumlarda, tüm dopaminerjik agonistler ile sıkça görülen kontrendikasyonlara (kardiyojerik şok, akut faz myokard enfarktüsü) dikkat edilmelidir<sup>23</sup>. Yeni

bir çalışmada, piribedil'in akut yan etkilerinden kaçınmak için, transdermal uygulaması denenmiş; bu uygulamadan sonra Parkinson hastalığındaki motor yetersizliklerin geriye döndürülmesinin sağlanmasının yanısıra yan etki olan bulantı semptomları (tükrük salgılanması, öğürme ve/veya kusma) gözlenmemiştir<sup>42</sup>.

Piribedil, çok yüksek dozlarda, kemoreseptör tetikleyici bölge C.T.Z. (chemoreceptive trigger zone) üzerine etkiyle kusmaya yol açar. Bu şekilde tabletler derhal atılacağından, doz aşımı ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir.

## SONUÇ

Yüksek emilim potansiyeli ve yüksek farmakolojik etkinliğe sahip piribedil, sentezlendiği yıldan itibaren çok araştırılan bir madde olmuştur. Bu araştırmaların başlıca nederi, dopamin agonisti olarak sahip olduğu birçok avantajların yanısıra, lipofilik bir etkin madde olması nedeniyle, özellikle biyoyararlanım açısından oldukça fazla sakıncalara sahip olmasıdır. Bu sakıncaların başında, kısa eliminasyon yarı ömrü, hızlı ilk geçiş etkisi ve geniş doku dağılımı gelir. Piribedil gibi son derece lipofilik bileşiklerin, klinik yararının, bunların düşük ve kararsız peroral biyoyararlanımı ile sınırlı olduğu bilinen bir gerçektir.

Gözden geçirdiğimiz çalışmalardan anlaşıldığı üzere, piribedil'in biyoyararlanımı, veriliş yoluna ve dozuna göre artmaktadır. Ayrıca, değişik taşıyıcı şekilleri de (bukkal tablet, katı lipit mikropartikül gibi) biyoyararlanımına katkıda bulunabilmektedir. Bugün, Parkinson hastalığının hemen hemen tüm semptomlarında yaygın olarak kullanılan piribedilin biyoyararlanım sorunu çözümlendiğinde, başta sık ilaç kullanımı ve daha sonra hazırlanan dozaj şekline bağlı olarak, yan etkileri ortadan kalkacaktır. Böylece, belki de yakın bir gelecekte, dopamine benzerliği sadece yapısal olmakla kalmayacaktır.

## KAYNAKLAR

- 1) Servier, Bilimsel Derlemeler, Trivastal 50 Retard, "Dopamin, Trivastal 50 Retard ve Dünya Çapındaki Araştırmalar", s.5-6, 1987.
- 2) Chilmoneczyk Z, Cybulski J, Krajewski K, Szelejowski W. Short Communications: A New Method for the Preparation of Piribedil- a Dopaminergic Drug, Arch.

- Pharm. (Weinheim)*, 326, 241-242, 1993.
- 3) Chilmonczyk Z, Zaworska A, Cybulski J, Szelejowski W, Krajewski K, Dzikowska J. *Pol. PL* 167, 397 (Cl. C07D405/14), 31 Aug 1995, *Appl.* 295,856, 8 Sep 1992; 3 PP
  - 4) *Martindale, The Extra Pharmacopoeia*, 29th Edition, London The Pharmaceutical Press, p.1021 1989.
  - 5) Sarati S, Guiso G, Spinelli R, Caccia S. Determination of Piribedil and its Basic Metabolites in Plasma by High-Performance Liquid Chromatography, *J. Chromatogr.*, 563, 323-332, 1991.
  - 6) The Merck Index, Eleventh Edition, Merck ( Co., Inc., New Jersey, U.S.A., p. 1190, 1989.
  - 7) Technologie Servier, Piribedil Lot/Batch n°48585, Firma Spesifikasyonları, 1995.
  - 8) Legendre JY, Rault I, Petit A, Luijten W, Demuyneck I, Horvath S, Ginot YM, Cuine A. Effects of  $\beta$ -cyclodextrins on skin: Implications for the Transdermal Delivery of Piribedil and a Novel Cognition Enhancing-Drug, S-9977, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 3, 311-322, 1995.
  - 9) Tsai RS, El-Tayar N, Carrupt PA, Testa B. Physicochemical Properties and Transport Behaviour of Piribedil.: Considerations on its Membrane-Crossing Potential, *Int. J. Pharm.*, 80, 39-49, 1992.
  - 10) Engel J, Granerus AK, Svanborg A. Piribedil in Parkinson's Syndrome: A Clinical Study, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 8, 223-226, 1975.
  - 11) Servier, Sorular ve Cevaplar, Trivastal 50 Retard Piribedil, 3-24, 1999.
  - 12) Koller WC. When does Parkinson's Disease Begin?, *Neurology*, 42(suppl:4), 27-31, April 1992.
  - 13) Abdel-Gawad FM. Ion-pair Formation of Bi(III)-iodide with Some Nitrogenous Drugs and Its Application to Pharmaceutical Preparations, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 16, 793-799, 1998.
  - 14) Romano G, Caruso G, Musumarra G, Pavone D, Cruciani G. Qualitative Organic Analysis. Part 3. Identification of Drugs and Their Metabolites by PCA of Standardized TLC Data, *J. Planar Chromatogr. Mod. TLC*, 7(3), 233-41, 1994.
  - 15) Abdel-Gawad FM. Spectrophotometric Determination of Some Pharmaceutical Piperazine Derivatives Through Charge-Transfer and Ion-Pair Complexation Reactions, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 15, 1679-1685, 1997.
  - 16) Sarati S, Caccia S. Solid-Phase Extraction of Piribedil and its Metabolites from Plasma and Urine Without and After Deconjugation, by High Performance Liquid Chromatography, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 17(3), 205-211, 1992.
  - 17) Caccia S, Notarnicola A, Fong MH, Benfenati E. Identification and Quantitation of 1-Arylpiperazines, Metabolites Resulting From Side-Chain Cleavage of (4-Substituted Aryl-1-Piperazinyl) Alkyl Heterocyclic Derivatives In Rat Plasma and Brain, *J. Chromatogr.*, 283, 211-221, 1984.
  - 18) Ayad MM, Khalil HM, El-Henawee M, Hosny M. Spectrophotometric Estimation of Some Nitrogenous Pharmaceutical Compounds by Charge Transfer Complexation, *Zagazig J. Pharm. Sci.*, 8(1), 60-67, 1999.
  - 19) Issa YM, Hassouna MM, Abdel-Gawad FM, Hussien EM. Poly(vinyl chloride) Ion-Selective Electrodes for Piribedil Determination, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 23(2-3), 493-502, 2000.
  - 20) Sarati S, Guiso G, Garattini S, Caccia S. Kinetics of Piribedil and Effects on Dopamine Metabolism: Hepatic Biotransformation is not a Determinant of its Dopaminergic Action in Rats, *Psychopharmacology*, 105, 541-545, 1991.
  - 21) Jankovic J. *Chapter 10 Pergolide: Clinical Experience, Current Trends in the Treatment of Parkinson's Disease*, (Yves Agid, Ed.) John Libbey & Company Ltd., London, pp.93-103, 1998.
  - 22) Bravi D, Nohria V, Megas LF. Dopamine Agonists in the Clinical Management of Parkinson's Disease; Symptomatic or Neuroprotective Treatment?, *Eur. J. Neur.*, 3 (suppl:1), 13-18, 1996.
  - 23) Servier, Trivastal 50 Retard, "I.Trivastal 50 Retard, Birçok Endikasyon, Bir Tek Farmakolojik Profil", s.4-22, 1998.
  - 24) Caldwell MA, Reymann JM, Bentue-Ferrer D, Allain H, Leonard BE. The Dopamine Agonists Lisuride and Piribedil Protect Against Behavioural and Histological Changes Following 4-vessel Occlusion in the Rat, *Neuropsychobiology*, 34(3), 117-124, 1996.
  - 25) Delbarre B, Delbarre G, Rochat C, Calinon F. Effect of Piribedil, a D-2 Dopaminergic Agonist, on Dopamine, Amino Acids and Free Radicals in Gerbil Brain After Cerebral Ischemia, *Mol. Chem. Neuropathol.*, 26(1), 43-52, 1995.
  - 26) Cagnotto A, Parotti L, Mennini T. In Vitro Affinity of Piribedil for Dopamine D3 Receptor Subtypes, an Autoradiographic Study, *Eur. J. Pharmacol.*, 313, 63-67, 1996.
  - 27) Jardon B, Bonaventure N. Different Effects of Dopamine and Piribedil (a Dopamine D2 Agonist) on Frog Monocular Optokinetic Nystagmus Asymmetry, *Vision Res.*, 35(19), 2665-73, 1995.
  - 28) Jenner P, Marsden CD. The Influence of Piribedil (ET 495) on Components of Locomotor Activity, *Eur. J. Pharmacol.*, 33, 211-215, 1975.
  - 29) Fanelli R, Frigerio A. Determination of Piribedil in Biological Materials by Gas-Liquid Chromatography-Mass Fragmentography, *J. Chromatogr.*, 93, 441-446, 1974.
  - 30) Montastruc JL, Rascol O, Senard JM. Current Status of Dopamine Agonists in Parkinson's Disease Management, *Drugs*, 46(3), 384-393, 1993.
  - 31) Hall MD, Jenner P, Marsden CD. Differential Labelling of Dopamine Receptors in Rat Brain In Vivo: Comparison of [3H] Piribedil, [3H] S 3608 and [3H] -, N, n-Propylnorapomorphine, *Eur. J. Pharmacol.*, 87, 85-94, 1983.

- 32) Pagliari R, Peyrin L, Crambes O. Differential Regional and Kinetics Effects of Piribedil and Bromocriptine on Dopamine Metabolites: a Brain Microdialysis Study in Freely Moving Rats, *J. Neural. Transm.: Gen. Sect.*, 101 (1-3), 13-26, 1995.
- 33) Sweet RD, Wasterlain C, McDowell FH. Piribedil, a Dopamine Agonist, in Parkinson's Disease, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 16(6), 1077-1082, 1974.
- 34) Rondot P, Ziegler M. Activity and Acceptability of Piribedil in Parkinson's Disease: a Multicentre Study, *J. Neurol.*, 239(Suppl1), 28-34, 1992.
- 35) Callaghan N, Fitzpatrick E, O'Mahony JB. Piribedil (ET 495) in the Treatment of Parkinson's Disease Combined with Amantadine or Levodopa, *Acta Neurol. Scandinav.*, 52, 179-186, 1975.
- 36) Lapalus P, Denis P, Drici M, Fredj-Reygrobelle D, Elena PP. Retinal Dopaminergic Receptor Affinity and Ocular Pharmacokinetic Profile of Piribedil, *J. Neurol.*, 239 (Suppl1), 17-21, 1992.
- 37) Corbe C, Arnaud F, Brault Y, Janiak-Bolzinger C. Effect of a Dopaminergic Agonist, Piribedil (Trivastal 50 mg LP), on Visual and Spatial Integration in Elderly Subjects, *J. Neurol.*, 239 (Suppl1), 22-27, 1992.
- 38) Calzi F, Bellasio R, Guiso G, Caccia S, Tacconi MT. Effect of Piribedil and its Metabolite, S584 on Brain Lipid Peroxidation In Vitro and In Vivo, *Eur. J. Pharmacol.*, 338, 185-190, 1997.
- 39) Caccia S, Fong MH, Guiso G. Disposition of the Psychotropic Drugs Buspirone, MJ-13805 and Piribedil, and of Their Common Active Metabolite 1-(2-Pyrimidinyl)-Piperazine in the Rat, *Xenobiotica*, 15(10), 835-844, 1985.
- 40) Beyssac E, Aiache J-M, Chezaubernard C, Caplain H, Douin MJ, Renoux A. Development and Pharmacokinetic Evaluation of Piribedil Bioadhesive Buccal Tablet, *Proceed. Intern. Symp. Contro. Rel. Bioact. Mater.*, 21, 891-892, 1994.
- 41) Rault I, Pichon G, Cuine A. Bioadhesive Pharmaceutical Composition Used for the Controlled Release of Active Ingredient, Ca. Pat. Appl. CA 2, 132, 512 (Cl. A61K47/00), 23 Mar 1995, FR Appl. 93/11,259, 22 Sep 1993; 11 pp.
- 42) Smith LA, Jackson MG, Bonhomme C, Chezaubernard C, Pearce RKB, Jenner P. Transdermal Administration of Piribedil Reverses MPTP-Induced Motor Deficits in the Common Marmoset, *Clin. Neuropharmacol.*, 23(3), 133-142, 2000.
- 43) Demirel M. Piribedil Katı Lipit Partiküllerinin Formülasyonu ve İn Vitro-İn Vivo Değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Şubat 1999.
- 44) Demirel M, Yazan Y, Müller RH, Kılıç F, Bozan B. Formulation and In Vitro-In Vivo Evaluation of Piribedil Solid Lipid Micro- and Nanoparticles, *J. Microencapsulation*, 18(3), 359-371, 2001.
- 45) Demirel M, Yazan Y, Müller RH, Kılıç F, Bozan B. Formulation and In Vitro-In Vivo Evaluation of Piribedil Solid Lipid Particles, Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences, San Francisco, 16-20 April 2000, pp.103-104, 2000.
- 46) *Rasyonel İlaç Rehberi 94*, Editör Bellibaş S. E., Egem Tibbi Yayıncılık, İzmir, s.896, 1994.
- 47) Ferreira JJ, Galitzky M, Montastruc JL, Rascol O. Sleep Attacks and Parkinson's Disease Treatment, *Lancet*, 355(9212), 1333-1334, 2000.