

# Farmacocinética fundamental

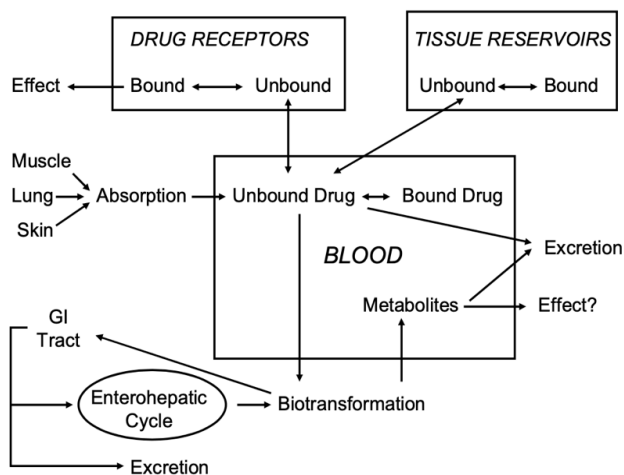
## Flujo de datos para ensayos de fase 1

### RESUMEN

El objetivo de este artículo es dar una introducción de alto nivel en datos y análisis farmacocinéticos (PK) para estudiantes, prescriptores, programadores o profesionales de la salud que requieran un repaso. Se abordarán los conceptos teóricos clave, tales como: ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Eliminación), parámetros PK derivados (incluyendo AUC (Área Bajo la Curva),  $C_{max}$  (Concentración Máxima observada),  $T_{max}$  (Tiempo de Concentración Máxima observada) y  $t_{1/2}$  (vida media). *Incluiremos la discusión de criterios clave de la prescripción como bioequivalencia, biodisponibilidad absoluta y relativa, intercambiabilidad y ajuste de dosis.* También se abarcará el flujo de datos desde el CRF o HRF, (Case report files o Health record file) a los TFL (tablas, figuras y listados). Discutiremos el uso de la PK en el proceso de desarrollo de medicamentos, incluidos los tipos de estudios clínicos (por ejemplo, SAD ((Single Ascending Doses - SAD) / MAD (Multiple Ascending Doses - MAD), Biodisponibilidad, Balance de masa, Efecto de los alimentos, Estudios de interacción farmacológica (DDI, Drug Drug Interaction) en relación a la PK del medicamento.

### Principios de farmacología

Una droga es un agente químico exógeno que puede afectar los procesos de la vida celular y/o sistémica. Así, la mayoría de estos químicos xenobióticos (del gr. xeno- extraño y biótico- relativo a la vida) no son sintetizados por el cuerpo, sino que se introducen desde el exterior. En este contexto, hay una cierta ambigüedad en la definición: el oxígeno o el agua ¿son una droga? ¿Qué tal la vitamina C en un vaso de jugo de naranja? ¿o una inyección de vitamina C para tratar el escorbuto? La farmacología (del gr. pharmakon - una droga o veneno, logos - palabra o discurso) es una disciplina básica de las ciencias médicas que se ocupa de las acciones de las drogas en el cuerpo (farmacodinámica) y el destino de las drogas en el cuerpo (farmacocinética). Se superpone con la farmacia, la disciplina de preparación de medicamentos; en conjunto pueden abarcar gran parte de la terapéutica, el tratamiento de la enfermedad por cualquier medio. La toxicología es una rama de la farmacología que se ocupa de los efectos adversos de las drogas en los procesos biológicos (en el caso de un gas nervioso, el efecto nocivo es el deseado).



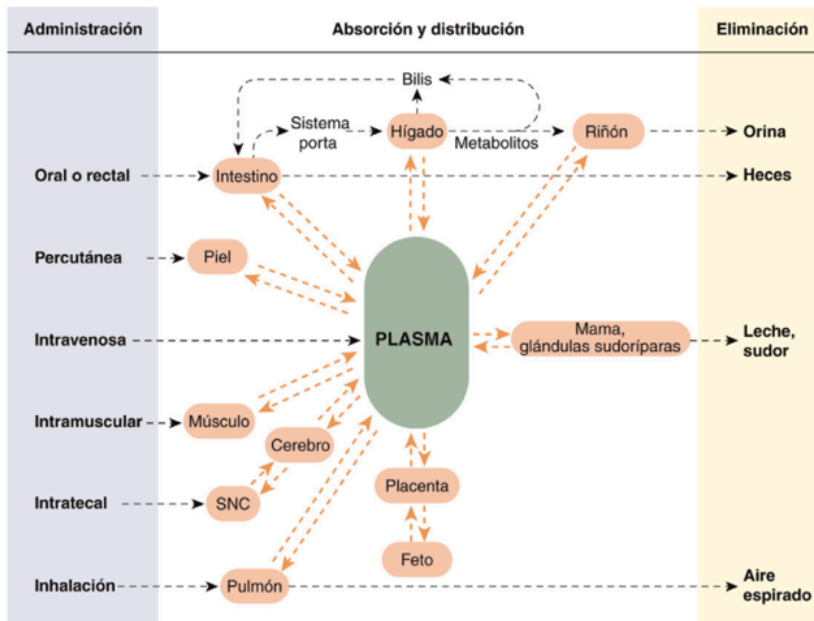
Para que una droga funcione, debe ingresar al cuerpo y distribuirse de tal manera que llegue a su sitio de acción. En la mayoría de los casos, el sitio de acción es un "receptor" macromolecular ubicado en el tejido blanco. La mayoría de los efectos de las drogas son temporales, porque el cuerpo tiene sistemas para la desintoxicación y eliminación de drogas.

El análisis de PK constituye una parte importante de la comprensión y el desarrollo de la investigación en medicamentos (IMP, Investigation Medicinal Product) y también puede contribuir en gran medida a la venta una vez que el medicamento ha sido aprobado. Entre 1964 y 1985, 318 nuevas entidades clínicas (NCE) fueron entregadas al hombre por primera vez por 7 compañías farmacéuticas propiedad del Reino Unido. A finales de 1985, 198 de estos medicamentos habían sido discontinuados.

De estos, 78 (39,4%) habían sido discontinuados debido a problemas graves de PK (1). Dado que se ha desarrollado la capacidad de predecir el ADMET (ADME incluyendo Toxicidad) en el desarrollo de fármacos, sin tener que dosificar en animales, esto ha reducido el número de fármacos que fallan debido a la PK a alrededor del 7% (2). A pesar de que las cifras han disminuido considerablemente desde 1985, sigue aumentando la importancia de la PK en el desarrollo farmacológico.

## Farmacocinética Fundamental

Pharmaco - droga, y cinética - *movimiento*. Es lo que el cuerpo le hace al fármaco



El itinerario de un fármaco por el organismo se divide en cuatro fases, que pueden identificarse mediante el acrónimo ADME:

1. Absorción desde el punto de administración.
2. Distribución en el cuerpo.
3. Metabolismo.
4. Excreción

1) **La absorción** es el mecanismo por el cual el medicamento llega desde su sitio de administración a la sangre. Muchos factores afectan la fase de absorción, por ejemplo, el tamaño de la molécula, el grado de solubilidad lipídica, la vía de administración. La absorción no es aplicable a los medicamentos administrados por inyección intravenosa, ya que pasan directamente a la sangre y, por lo tanto, no necesitan ser absorbidos.

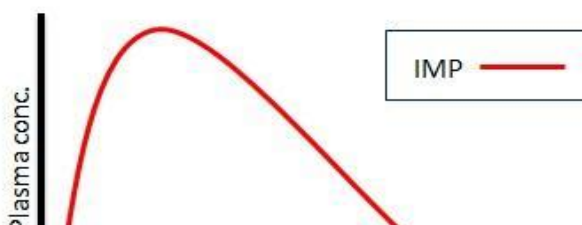
2) **La distribución** es el mecanismo por el cual el medicamento se distribuye desde la sangre a otras partes del cuerpo, por ejemplo, tejidos y órganos.

3) **El metabolismo** es cómo el medicamento es transformado por el cuerpo en moléculas más pequeñas conocidas como metabolitos. Los metabolitos pueden ser farmacológicamente activos, tóxicos o inactivos.

4) **La excreción** es cómo se elimina el medicamento del cuerpo.

La Figura 1 muestra un perfil típico de PK después de la administración oral a lo largo del tiempo. La sangre se compone de células sanguíneas suspendidas en un líquido llamado plasma sanguíneo. Tenga en cuenta que continuaremos usando plasma sanguíneo cuando hablemos de las concentraciones de medicamentos, pero las concentraciones también podrían medirse en suero y también en sangre total. El suero se refiere al plasma sanguíneo donde se han eliminado las proteínas de coagulación.

**Figura 1: Un perfil de PK de la IMP después de la administración oral**



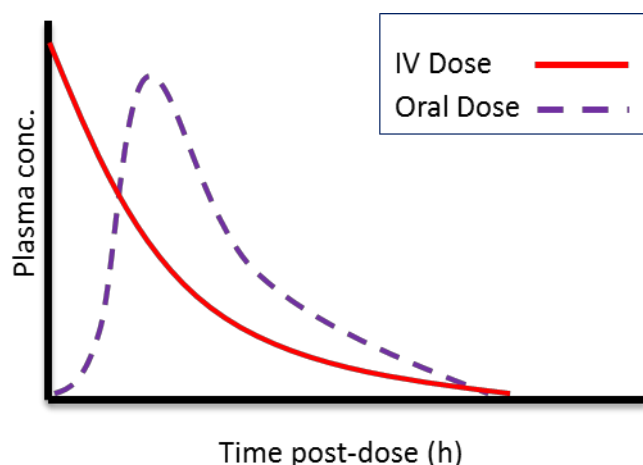
Para poder trazar un perfil PK como este, se toman muestras de sangre antes y después de la dosificación. Por lo general, el muestreo será:

pre-dosis y post-dosis cada 30 minutos por las primeras 2 horas y luego en puntos de tiempo mayores (ver sección *Flujo de datos y TFL* para un ejemplo de esto). El número de muestras de sangre tomadas dependerá de:

1. Número de dosis
2. Lo que se sabe actualmente del perfil PK
3. Seguridad y consideraciones regulatorias

La Figura 1 muestra lo que está sucediendo en el compartimento sangre que nutre los tejidos y órganos. En el punto donde se miden las concentraciones plasmáticas de medicamentos, los 4 procesos de PK están ocurriendo en el cuerpo. Al principio la absorción se produce a mayor ritmo que al final donde la excreción es predominante. En el punto donde la concentración plasmática está en su punto máximo, la tasa de entrada del fármaco en el plasma es la misma que la tasa del fármaco que se elimina del plasma. Las tasas de absorción pueden verse afectadas por la vía de administración del fármaco. Los medicamentos administrados por vía oral deben absorberse en la sangre a través del intestino, mientras que los administrados por vía intravenosa no lo hacen. La Figura 2 muestra la diferencia en las concentraciones plasmáticas entre una dosis oral y una IV.

**Figura 2: Perfil PK de una dosis IV y una dosis oral.**



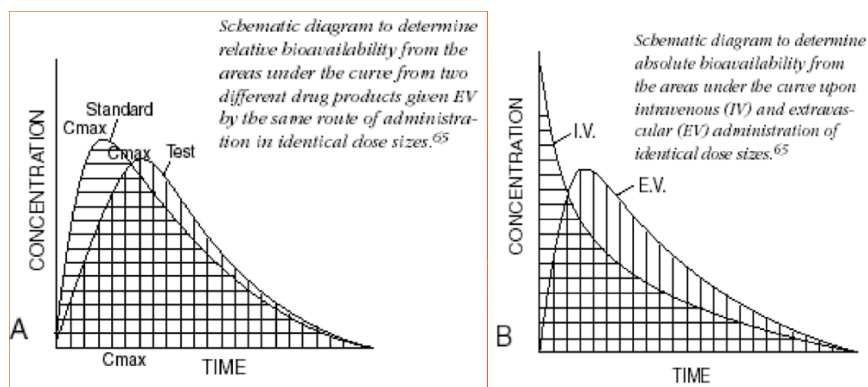
Si analizáramos el modelo de un compartimento el ideal será la administración intravenosa donde:

- Como no hay absorción, la administración es instantánea y la fracción biodisponible  $f$  vale 1
- La cantidad absorbida es la dosis ( $D$ ) por la fracción biodisponible ( $f$ )
- Así, la concentración plasmática máxima es igual a la concentración teórica a  $t=0$  ( $C_{max} = C_0$ )

Como la absorción es 0, la cinética de decaimiento corresponde a la distribución ( $V_d$ ), metabolismo y eliminación ( $k_e$ , constante de velocidad de la caída de  $C(t)$ , la figura 3 utilizando una gráfica semilogarítmica la fase de eliminación)

La **bioequivalencia** significa que, si se sustituye un preparado farmacológico por otro, no aparecen consecuencias clínicas indeseables. La “**bioequivalencia Absoluta**” se refiere a la comparación de los niveles plasmáticos alcanzados después de la administración vía intravenosa del fármaco innovador y aquellos alcanzados a partir de una formulación farmacéutica administrada por vía oral. La bioequivalencia es un atributo de un medicamento respecto de un referente, en donde ambos poseen diferentes orígenes de fabricación, contienen igual principio activo y cantidad y son similares en cantidad y velocidad de fármaco absorbido, al ser administrados por la vía oral, dentro de límites razonables, establecidos por procedimientos estadísticos. El propósito de la bioequivalencia es demostrar que dos medicamentos que contengan el mismo fármaco en la misma dosis son equivalentes en términos de calidad, eficacia y seguridad en el paciente receptor

La **biodisponibilidad** es un término utilizado para indicar la proporción de fármaco absorbido en la circulación sistémica. En la Figura 2 se puede ver que toda la dosis intravenosa pasa directamente al plasma y por lo tanto se dice que es 100% biodisponible. La dosis oral puede no absorberse completamente (debido a factores como la mala absorción o el tiempo insuficiente en las superficies de absorción) y, por lo tanto, la biodisponibilidad se reduce en comparación con la de la dosis IV. La administración intravascular está totalmente biodisponible (100%), si la administración es una solución acuosa. En la administración extravascular, una cierta proporción de la dosis administrada queda disponible (fracción biodisponible =  $AUC_{extravascular} / AUC_{i.v.}$ ) para ejercer un efecto respecto a intravenoso. La administración extravascular puede presentar biodisponibilidad incompleta por su proceso de absorción o metabolismo específico

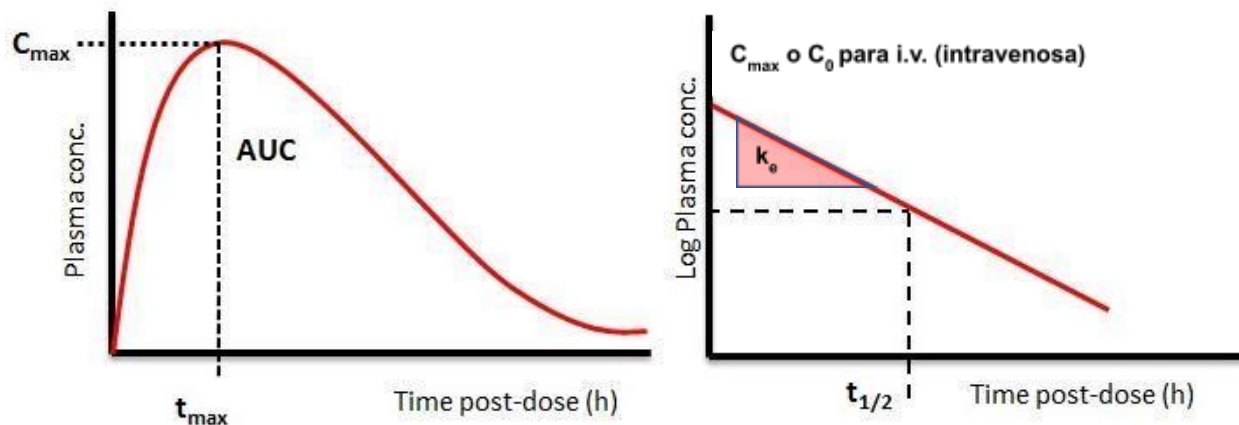


1. **Biodisponibilidad Absoluta:** la referencia es una administración de una solución acuosa i.v
2. **Biodisponibilidad relativa:** la referencia es otra administración extravascular. Dentro de esta modalidad están los estudios de Bioequivalencia
3. **Proporcionalidad de la dosis** La proporcionalidad de la dosis significa que hay una relación constante entre la dosis administrada y el perfil PK. Por ejemplo, si duplica la dosis, entonces duplica el AUC y la  $C_{max}$ . Sin embargo,  $T_{max}$  y  $T_{1/2}$  se mantendrían constantes. Si el IMP muestra proporcionalidad de la dosis, entonces puede predecir la dosis repetida de PK a partir de una dosis única y predecir fácilmente los ajustes de dosis que pueden ser necesarios para las subpoblaciones.

## Mediciones farmacocinéticas

A partir de un solo perfil de concentración plasmática, podemos observar y medir ciertos parámetros de PK para describir la exposición al fármaco en el cuerpo y la tasa y el grado de absorción. La Figura 3 muestra algunas de las mediciones más comunes.

**Figura 3: Mediciones comunes utilizadas en el análisis de PK**



$C_{max}$  es la concentración máxima registrada a

$t_{max}$ , el tiempo necesario para alcanzar  $C_{max}$

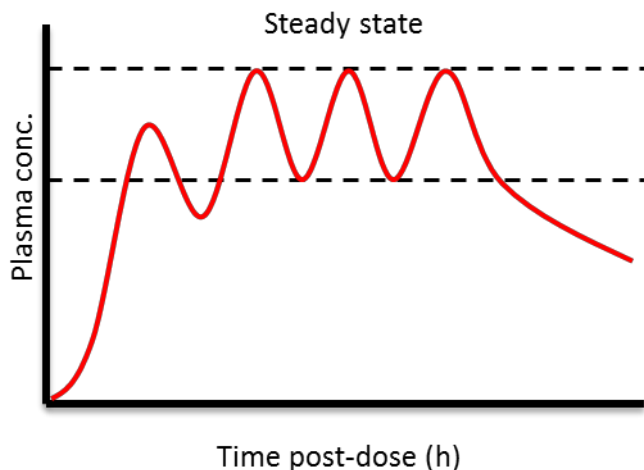
**AUC** (Área bajo la curva)  $\pm$  una medida de la exposición a la droga

$t_{1/2}$  (vida media de eliminación) es el tiempo necesario para que la concentración plasmática disminuya a la mitad de su valor original (se muestra en la figura 3 utilizando una gráfica semilogarítmica la fase de eliminación)

### Estado de equilibrio

Si un medicamento se administra continuamente durante un período de tiempo, el medicamento se acumulará en el cuerpo. En la Figura 4 se puede ver que las concentraciones plasmáticas aumentan a lo largo de múltiples administraciones de medicamentos. Cuando el proceso de absorción está ocurriendo exactamente a la misma velocidad que la eliminación, esto se llama estado estacionario. El tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario, suponiendo que los intervalos de dosificación se mantengan constantes, depende de la vida media del medicamento.

Figura 4: ¿Cuándo se alcanza el estado estacionario?



En la Figura 4, se requieren dos dosis para alcanzar el estado estacionario. En la práctica, esto sucedería en un mayor número de dosis, aunque se puede administrar una dosis de carga inicialmente para llegar al estado estacionario más rápidamente.

### Tipos de ensayos clínicos farmacocinéticos

Uno de los principales objetivos de los estudios de fase I es evaluar la PK de un fármaco, ya que esto puede afectar el diseño de futuros estudios, es decir, con qué frecuencia dosificar o si dosificar o ayunar, efecto en poblaciones específicas, uso de medicación concomitante y también cuándo es el mejor momento para recoger muestras de PK. Sin embargo, no todos los estudios de fase I se realizan cuando el fármaco aún se encuentra en fase I, algunos pueden ocurrir en paralelo a la fase II o III, por ejemplo, estudios renales o hepáticos. A continuación, se muestra una selección de estudios de PK con descripciones:

#### Estudios de;

##### Dosis única ascendente (SAD, single ascending doses)

Los estudios de “entrada en humanos” generalmente se realizan en voluntarios varones sanos, a menos que se hayan realizado las pruebas preclínicas apropiadas que permitan dosificar a las mujeres. Si este es el caso, los **estudios de dosis única ascendente (SAD)**, donde entre 6-8 niveles de dosis diferentes se prueban con el fin de tratar de encontrar la dosis máxima tolerada (MTD). El objetivo de estos estudios con respecto a la PK es poder comenzar a caracterizar el perfil de PK de una sola dosis, a través de un rango de dosis que a su vez le permite comenzar a comprender si el medicamento es proporcional a la dosis. Un estudio SAD también se puede utilizar para calcular cuál es la vida media de eliminación, es decir, si es demasiado larga o corta. Si la vida media de eliminación es corta, es posible que el medicamento debe dosificarse con más frecuencia.

**Dosis múltiples (MAD)** también suelen realizarse en voluntarios sanos al igual que SAD. Si se han realizado las pruebas preclínicas apropiadas, se puede incluir a las mujeres. Los estudios de MAD también prueban un rango de dosis, pero esta vez mirando dosis múltiples. El objetivo de estos estudios es garantizar que el medicamento sea seguro y tolerable cuando un sujeto se dosifica varias veces y también para alcanzar el estado estacionario. Comparar la PK de los datos de dosis múltiples con los datos de PK de dosis única para ver si hay algún cambio a lo largo del tiempo, determinar si hay alguna acumulación y evaluar si se ha alcanzado el estado estacionario.

**Biodisponibilidad** para medir la cantidad del medicamento que realmente se absorbe de una dosis determinada. Existen dos tipos de estudio de biodisponibilidad: relativo y absoluto. Un estudio de biodisponibilidad relativa prueba la tasa y el grado de absorción del fármaco en comparación con otra formulación o producto del mismo fármaco. El objetivo de un estudio de biodisponibilidad relativa es comparar y contrastar la diferencia en el perfil PK. Un estudio

de biodisponibilidad absoluta prueba una infusión intravenosa frente a una dosis oral. Dado que una infusión intravenosa es 100% biodisponible, se administra una dosis oral para medir la biodisponibilidad de la dosis oral en comparación con la dosis IV. El objetivo de un estudio de biodisponibilidad absoluta es saber cuánto de la IMP oral llega a la circulación sistémica en comparación con la dosis de an IV, ya que parte del fármaco oral puede perderse durante el proceso de absorción.

**Los ensayos de bioequivalencia** son la comparación de la biodisponibilidad de dos o más productos farmacológicos. Por ejemplo, la formulación de un medicamento puede haber cambiado ligeramente y, por lo tanto, querer confirmar la biodisponibilidad del medicamento y poder inferir que la seguridad y la eficacia serán las mismas para ambas formulaciones. Además, cuando un medicamento ya no está patentado, se realiza un estudio de bioequivalencia para confirmar que el producto genérico es equivalente al medicamento original comercializado. Un estudio de bioequivalencia es muy similar a un estudio de biodisponibilidad, sin embargo, el objetivo es mostrar que las dos formulaciones son estadísticamente iguales (dentro de ciertos límites (generalmente entre 0,8-1,25)) en términos de parámetros PK ( $C_{max}$  y AUC).

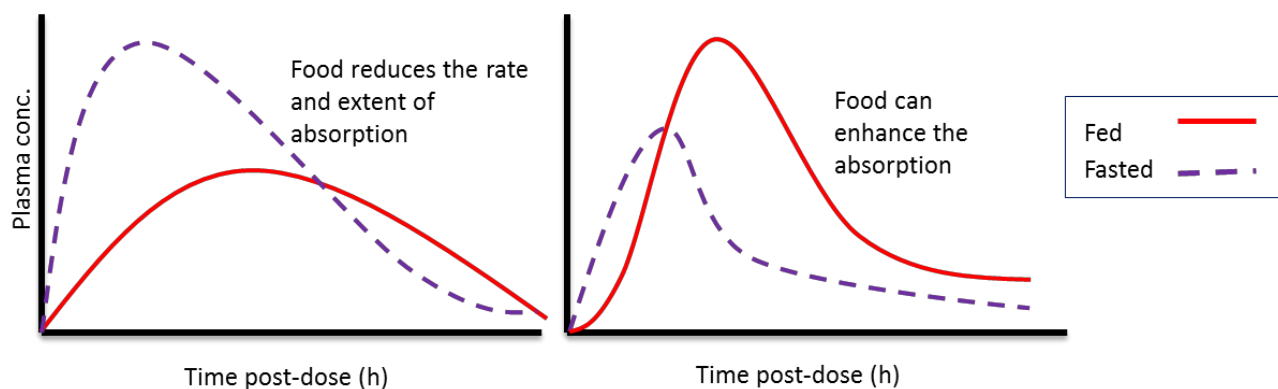
**Los estudios de interacción medicamentosa (DDI)** se llevan a cabo para probar si un medicamento mejora o reduce el efecto de otro medicamento. ¿Tomar el segundo medicamento afecta la absorción, el metabolismo o la excreción del primer medicamento o viceversa? Por ejemplo, ciertos antiácidos pueden evitar que muchos medicamentos se absorban en el torrente sanguíneo. Si esto sucede, es posible que el medicamento no funcione tan bien o que no funcione en absoluto. Los estudios de DDI son normalmente estudios cruzados de dos o tres períodos. En un estudio cruzado de dos períodos, los sujetos se dosifican con el IMP y la otra droga de preocupación en un período y el IMP por sí solo en el otro período. Si se piensa que el IMP podría tener un efecto sobre el fármaco other, entonces se realiza un estudio cruzado de tres períodos donde el fármaco que interactúa también se puede dosificar por sí solo, en un período.

**Los estudios de insuficiencia hepática/renal** tienen un diseño de estudio similar; los sujetos se clasifican en tres grupos: deterioro leve, moderado o grave. Para la insuficiencia renal, los sujetos se agrupan por su valor de aclaramiento de creatinina y para la insuficiencia hepática por su puntuación Child±Pugh. También se incluyen sujetos controlados voluntarios sanos emparejados; estos sujetos se emparejan con pacientes renales o hepáticos por peso, edad y sexo. Los perfiles de PK de los pacientes con discapacidad se comparan con sus voluntarios sanos emparejados. Si se considera que el perfil de PK es estadísticamente diferente, es posible que las personas con discapacidad deban recibir un ajuste de dosis.

**Se realizan estudios de balance de masa** para determinar las rutas y tasas de excreción y el perfil metabólico del medicamento. Estos se realizan mediante la administración de una cierta cantidad de fármaco radiomarcado. La marca radiactiva se utiliza para realizar un seguimiento del fármaco y sus metabolitos mediante la recolección de la sangre, la orina y las heces y su ensayo para cuantificar la marca radiactiva. El objetivo de un estudio de balance de masa es determinar el balance de masa y las rutas y tasas de eliminación del medicamento e identificar cualquier metabolito circulatorio y/o de excreción

**Los estudios de efectos** alimentarios a menudo se realizan durante los primeros ensayos clínicos en humanos; pueden incluirse como una subsección en los estudios SAD o MAD. Prueban el efecto de los alimentos sobre la velocidad y el grado de absorción de un medicamento cuando se administra justo después de una comida en comparación con cuando se administra en condiciones de ayuno. La información sobre cómo los alimentos afectan la absorción del fármaco puede afectar el diseño de futuros ensayos, por lo tanto, es mejor conocer esta información lo antes posible. Si hay un gran efecto alimenticio, entonces en estudios futuros el medicamento puede necesitar ser administrado cuando el sujeto / paciente está en un estado de ayuno. Un estudio de efecto alimentario es normalmente un estudio cruzado de dos períodos en el que los subjects se dosifican con medicamentos en condiciones de ayuno y luego medicamentos con alimentos en el otro período. La Figura 5 muestra un ejemplo del efecto que ser alimentado o ayunado puede tener en la absorción del medicamento.

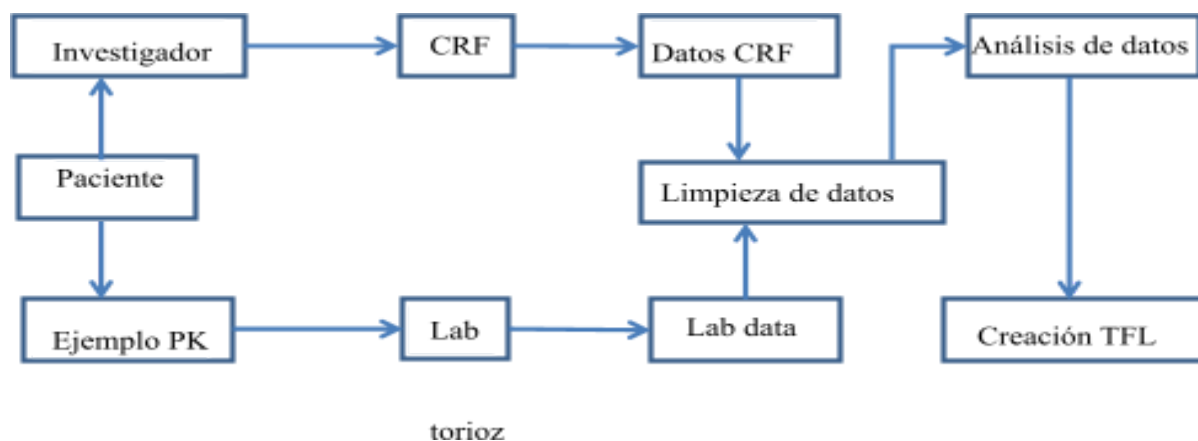
**Figura 5: Efecto de los alimentos sobre la curva de concentración plasmática después de la administración oral**



#### FLUJO DE DATOS Y TFL

El papel del **programador PK** comienza con la revisión del protocolo. Después de recibir los datos de CRF, la programación de la PK, la medicación del estudio y los datos demográficos se realiza la verificación antes de transferir los datos al farmacólogo (prescriptor directo). El farmacólogo analiza los datos y luego produce PK en TFL. A continuación, envían los parámetros PK derivados de vuelta al programador PK que puede utilizarlos en la producción de TFL PK CSR adicionales. La Figura 6 muestra una visión general generalizada de este proceso.

**Figura 6: Descripción general del flujo de datos del componente PK en un ensayo clínico**



#### Flujo de datos

El paciente debe asistir a la visita en la clínica de acuerdo con el cronograma de evaluaciones en el protocolo. El muestreo de PK se produce antes de la administración del medicamento (pre dosis) y en puntos de tiempo especificados después de la administración del medicamento (post dosis). El muestreo de PK puede ocurrir en múltiples visitas. La Figura 7 muestra un ejemplo simple de una programación de muestreo PK de un protocolo cualquiera.



**Figura 7: Ejemplo de un protocolo de muestreo para PK**

| Procedure                | Day 1    |     |        |       |     |       |     |     |     |     |     |      |      | Day 2 |
|--------------------------|----------|-----|--------|-------|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|-------|
|                          | Pre-dose | 0 h | 0.25 h | 0.5 h | 1 h | 1.5 h | 2 h | 3 h | 4 h | 6 h | 8 h | 12 h | 15 h | 24 h  |
| Drug Administration      |          | x   |        |       |     |       |     |     |     |     |     |      |      |       |
| Pharmacokinetic Sampling | x        |     | x      | x     | x   | x     | x   | x   | x   | x   | x   | x    | x    | x     |

El investigador introduce la información de la muestra en el CRF. Las muestras de PK se envían al laboratorio para su análisis. La Figura 8 muestra un ejemplo de una página del CRF que captura esta información (tenga en cuenta que la muestra de 24 horas solo ocurre en la visita del Día 2 y, por lo tanto, no aparecería en la página del CRF del Día 1).

**Figura 8: Ejemplo de una página de CRF utilizada para capturar información de muestreo de PK en el sitio.**

| #  | Sample Number | Sample schedule | Date of Sample<br>dd mon yyyy | Time of Sample<br>(24 hr clock) | Sample comments |
|----|---------------|-----------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| 1  | 101           | PREDOSE         |                               |                                 |                 |
| 2  | 102           | 0.25 H          |                               |                                 |                 |
| 3  | 103           | 0.5 H           |                               |                                 |                 |
| 4  | 104           | 1 H             |                               |                                 |                 |
| 5  | 105           | 1.5 H           |                               |                                 |                 |
| 6  | 106           | 2 H             |                               |                                 |                 |
| 7  | 107           | 3 H             |                               |                                 |                 |
| 8  | 108           | 4 H             |                               |                                 |                 |
| 9  | 109           | 6 H             |                               |                                 |                 |
| 10 | 110           | 8 H             |                               |                                 |                 |
| 11 | 111           | 12 H            |                               |                                 |                 |
| 12 | 112           | 15 H            |                               |                                 |                 |

### Limpieza de datos

Los datos del CRF y los datos electrónicos de laboratorio se reciben internamente, donde se combinan para producir un único archivo de datos.

La *comprobación* de datos se realiza para garantizar que:

1. Las muestras de IRC tienen un resultado, o un comentario para explicar por qué no se realizó la prueba.
2. Los resultados de laboratorio tienen un registro CRF coincidente.
3. Las fechas y horas están dentro de las ventanas de tiempo especificadas detalladas en el protocolo.

Las consultas se envían según corresponda y se descubren discrepancias en los datos. Una vez limpiados y reconciliados, los datos se envían para su análisis. La limpieza de datos es crucial para las actividades posteriores.



## Análisis de datos

Para que se produzca el análisis, los datos deben recibirse o transformarse en un formato aceptable, por ejemplo, [SDTM](#). Es posible que se requiera la manipulación de datos para hacer lo siguiente:

1. combinar datos de concentración de PK con datos del fármaco
2. crear variables derivadas, por ejemplo, el tiempo de la muestra de PK desde la primera dosis, el tiempo de la muestra de PK desde la última dosis

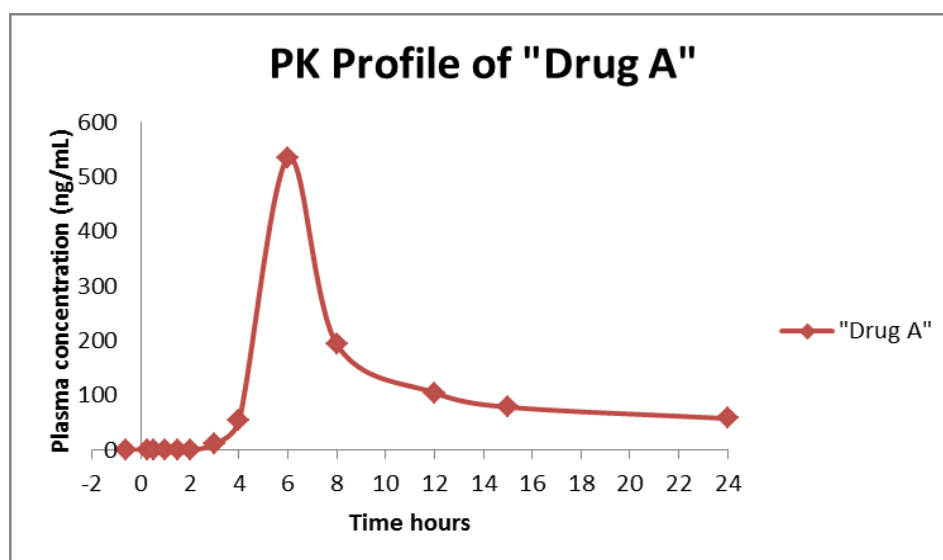
La Figura 9 muestra datos de concentración solo para el fármaco, pero las concentraciones de metabolitos o biomarcadores de interés también pueden haber sido proporcionadas desde el laboratorio para su análisis.

**Figura 9: Ejemplo de un conjunto de datos PK creado por el grupo Programación (solo se muestran algunas variables).**

| <u>Asunto</u> | <u>Muestra y #</u> | <u>Visitar</u> | <u>Tiempo de muestreo programado</u> | <u>HP Analito</u> | <u>Plasma Conc</u> | <u>Unidad</u> | <u>Fecha y hora de la dosificación de IMP</u> | <u>Fecha y hora de la muestra pk</u> | <u>Tiempo real desde la última dosis</u> |
|---------------|--------------------|----------------|--------------------------------------|-------------------|--------------------|---------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------|
| 1001          | 101                | Día 1          | PREDOSIS                             | Droga A           | BLQ                | NG/ML         | 31OCT2011:08.00                               | 31OCT2011:07.21                      | --0.65                                   |
| 1001          | 102                | Día 1          | 0,25 h                               | Droga A           | BLQ                | NG/ML         | 31OCT2011:08.00                               | 31OCT2011:08.15                      | 0.25                                     |
| 1001          | 103                | Día 1          | 0,5 H                                | Droga A           | BLQ                | NG/ML         | 31OCT2011:08.00                               | 31OCT2011:08.30                      | 0.5                                      |
| 1001          | 104                | Día 1          | 1 HORA                               | Droga A           | BLQ                | NG/ML         | 31OCT2011:08.00                               | 31OCT2011:09.05                      | 1.08                                     |
| 1001          | 105                | Día 1          | 1,5 H                                | Droga A           | BLQ                | NG/ML         | 31OCT2011:08.00                               | 31OCT2011:09.30                      | 1.5                                      |
| 1001          | 106                | Día 1          | 2 HORAS                              | Droga A           | BLQ                | NG/ML         | 31OCT2011:08.00                               | 31OCT2011:10.10                      | 2.17                                     |
| 1001          | 107                | Día 1          | 3 HORAS                              | Droga A           | 11.1               | NG/ML         | 31OCT2011:08.00                               | 31OCT2011:11.00                      | 3                                        |
| 1001          | 108                | Día 1          | 4 HORAS                              | Droga A           | 54                 | NG/ML         | 31OCT2011:08.00                               | 31OCT2011:12.00                      | 4                                        |
| 1001          | 109                | Día 1          | 6 A.M.                               | Droga A           | 534                | NG/ML         | 31OCT2011:08.00                               | 31OCT2011:14.04                      | 6.07                                     |
| 1001          | 110                | Día 1          | 8 A.M.                               | Droga A           | 194                | NG/ML         | 31OCT2011:08.00                               | 31OCT2011:16.02                      | 8.03                                     |
| 1001          | 111                | Día 1          | 12 p.M.                              | Droga A           | 105                | NG/ML         | 31OCT2011:08.00                               | 31OCT2011:20.00                      | 12                                       |
| 1001          | 112                | Día 1          | 3 p.M.                               | Droga A           | 78.7               | NG/ML         | 31OCT2011:08.00                               | 31OCT2011:23.08                      | 15.13                                    |
| 1001          | 113                | Día 1          | 24 horas                             | Droga A           | 57.9               | NG/ML         | 31OCT2011:08.00                               | 01NOV2011:08.00                      | 24                                       |

Usando un generador de gráficos básico (ej. Excel), los datos trazados se pueden ver en la Figura 10. Tenga en cuenta que el gráfico de la Figura 10 es muy simple y que se utilizaría un software más sofisticado para generar la gráfica con el fin de analizar los datos (ej. STATA)

**Figura 10: Gráfico de data de la Figura 9 (BLQ se ha trazado como 0)**



El conjunto de datos que se muestra en la Figura 9 se utiliza para crear variables derivadas por ejemplo,  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ , AUC,  $T_{1/2}$  para su uso con TFL y para realizar análisis estadísticos si es necesario (**FALTA EJEMPLO EN STATA**).

### TFLs y Análisis Estadístico

Los resultados de PK producidos para un ensayo clínico pueden variar dependiendo de los criterios de valoración del estudio; sin embargo, hay algunos resultados que se producen comúnmente para la mayoría de los ensayos. Se enumerarán los datos de concentración individuales y los datos de parámetros PK individuales. El tiempo de muestreo real también se enumerará por sí solo o con los datos de concentración individuales. Estos datos son importantes ya que permiten al equipo ver si las muestras de PK se recolectaron en el momento correcto después de la dosificación. Si la muestra de PK se recogió antes o después de lo especificado, esto afectará el nivel de concentración real, por ejemplo, si el medicamento todavía se absorbe en la sangre y la muestra se toma más tarde de lo especificado, esto podría resultar en una concentración más alta de lo esperado en el suero sanguíneo. La Figura 11 muestra una lista de los datos de concentración encontrados en la Figura 9.

**Figura 11: Lista de concentraciones individuales por visita**

Listing of Individual Concentrations by Visit

| CRTN/Pt. No. | Sex  | Baseline Age (years) | Visit | Study Day | Drug   | Nominal time from first dose (h) | Actual time from first dose (h) | Drug Concentration (ng/mL) |
|--------------|------|----------------------|-------|-----------|--------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| 123456/1001  | Male | 29                   | DAY 1 | 1         | Drug A | -0.5                             | -0.65                           | BLQ                        |
|              |      |                      | DAY 1 | 1         |        | 0.25                             | 0.25                            | BLQ                        |
|              |      |                      | DAY 1 | 1         |        | 0.5                              | 0.5                             | BLQ                        |
|              |      |                      | DAY 1 | 1         |        | 1                                | 1.08                            | BLQ                        |
|              |      |                      | DAY 1 | 1         |        | 1.5                              | 1.5                             | BLQ                        |
|              |      |                      | DAY 1 | 1         |        | 2                                | 2.17                            | BLQ                        |
|              |      |                      | DAY 1 | 1         |        | 3                                | 3                               | 11.1                       |
|              |      |                      | DAY 1 | 1         |        | 4                                | 4                               | 54                         |
|              |      |                      | DAY 1 | 1         |        | 6                                | 6.07                            | 534                        |
|              |      |                      | DAY 1 | 1         |        | 8                                | 8.03                            | 194                        |
|              |      |                      | DAY 1 | 1         |        | 12                               | 12                              | 105                        |
|              |      |                      | DAY 1 | 1         |        | 15                               | 15.13                           | 78.7                       |
|              |      |                      | DAY 1 | 2         |        | 24                               | 24                              | 57.0                       |

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.).

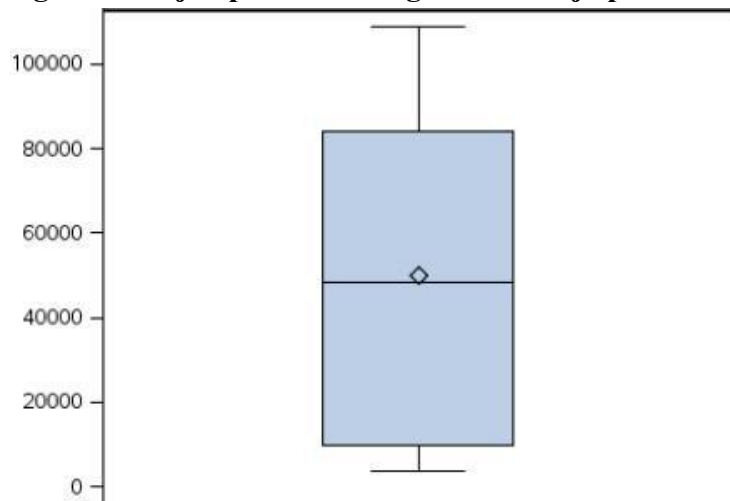
También se crean resúmenes de la concentración de PK y los parámetros de PK. Los datos que se resuman dependerán del estudio; los datos podrían resumirse por dosis, fármaco o grupo de insuficiencia hepática/renal. La Figura 12 muestra un ejemplo de un resumen de los parámetros de PK para el fármaco A de un estudio DDI. También se podría producir una salida similar para los parámetros PK para el fármaco B si también se recogiera PK para el fármaco B.

**Figura 12: Resumen de los parámetros de PK por tratamiento de ensayo en un estudio de DDI**

|                 | Drug A            | Drug A +<br>Drug B |
|-----------------|-------------------|--------------------|
|                 | N = 12            | N = 11             |
| <hr/>           |                   |                    |
| AUC (ug*day/mL) |                   |                    |
| Mean            | 1692.123          | 1750.269           |
| SD              | 375.7369          | 333.9327           |
| SEM             | 128.9302          | 101.9361           |
| Median          | 1591.932          | 1630.024           |
| Min-Max         | 1254.02 - 2333.62 | 1392.78 - 2151.12  |
| n               | 12                | 11                 |
| Cmax (ug/mL)    |                   |                    |
| Mean            | 201.927           | 187.379            |
| SD              | 35.5269           | 41.5363            |
| SEM             | 21.8426           | 29.6357            |
| Median          | 205.123           | 170.341            |
| Min-Max         | 166.12 - 309.27   | 121.73 - 315.07    |
| n               | 12                | 11                 |

También se crearán gráficos individuales y medios sobre los datos de concentración de PK; véase la figura 10 para ver un ejemplo de una gráfica individual de datos de concentración de PK. Los datos de cada individuo dentro de un grupo (tratamiento / deterioro / dosis) podrían superponerse, sin embargo, si hay una gran cantidad de individuos dentro del grupo, la gráfica es más fácil de ver cuando los datos de cada individuo se trazan por separado. También se pueden crear plots de caja para parámetros PK, consulte la figura 13 que muestra un diagrama de caja creado a partir del AUC para un medicamento.

**Figura 13: Ejemplo de un diagrama de caja para AUC en hr\*ng/mL**



El análisis estadístico también se puede realizar en datos de PK para calcular si dos formulaciones son estadísticamente iguales en un estudio de bioequivalencia, o fármaco (DDI) y muchos más ejemplos. La Figura 14 muestra un ejemplo en el que se utilizó un modelo mixto lineal para estimar los intervalos de confianza (IC) del 90% junto con sus correspondientes relaciones de medias geométricas, para los parámetros farmacocinéticos obtenidos de las siguientes comparaciones:

Prototipo B vs. referencia individual coadministrada (B vs. A)

Prototipo C vs. referencia individual coadministrada (C vs. A)

**Figura 14: Relaciones medias geométricas estimadas de los parámetros PK del fármaco X**

| Pharmacokinetic<br>Parameter | Comparison<br>(*) | Unit     | Geometric<br>Mean Ratio | Confidence Interval |                | Confidence<br>Level<br>(Percent) |
|------------------------------|-------------------|----------|-------------------------|---------------------|----------------|----------------------------------|
|                              |                   |          |                         | Lower<br>Limit      | Upper<br>Limit |                                  |
| AUC                          | B vs A            | hr*ng/mL | 1.24                    | 1.10                | 1.40           | 90                               |
|                              | C vs A            | hr*ng/mL | 1.11                    | 0.97                | 1.25           | 90                               |
| C <sub>max</sub>             | B vs A            | ng/mL    | 1.23                    | 1.05                | 1.45           | 90                               |
|                              | C vs A            | ng/mL    | 1.03                    | 0.86                | 1.24           | 90                               |

Las exposiciones totales (AUC) medias (AUC) observadas en el fármaco X de las formulaciones B y C fueron un 24% y un 11% más altas que las de A. Para la exposición máxima media (C<sub>max</sub>) del fármaco X, las formulaciones B y C fueron respectivamente un 23 % y un 3 % superiores a las de A. Sin embargo, dado que el intervalo de confianza para el AUC y la C<sub>max</sub> están dentro de los límites de 0.8-1.25, entonces podemos decir que la formulación C es bioequivalente a A. Los límites superiores del intervalo son 1.40 y 1.45 para AUC y C<sub>max</sub> respectivamente, que es superior a 1.25.

[La estadística en los ensayos clínicos: conceptos clave](#)

## CONCLUSION

En este artículo le hemos dado una breve introducción a la teoría PK en torno a la absorción, distribución, metabolismo y excreción, también hemos analizado algunos de los parámetros y cálculos de PK. Después de esto, pasamos a describir una selección de estudios de fase I y cómo

describen la PK del medicamento. Luego discutimos el flujo de datos PK desde la recolección hasta los TFL y cualquier análisis estadístico, si se realiza. A lo largo de este trabajo hemos tratado de destacar la importancia de la PK en el desarrollo del fármaco. Si la PK de un medicamento es indeseable, esto puede hacer que se detenga el desarrollo del medicamento. La PK del medicamento también tendrá un gran impacto en la etiqueta del medicamento, afectará la frecuencia de dosificación, ya sea que el medicamento se administre alimentado o en ayunas o si el medicamento no debe tomarse junto con otro medicamento. También indicará si poblaciones específicas deben recibir un ajuste de dosis (es decir, pacientes con deterioro hepático).

#### **REFERENCIAS**

1. R.A. Prentis et al Innovación farmacéutica por siete compañías farmacéuticas de propiedad británica (1964-1985)
2. Sree Nadkarni, Ph. D. Teoría y Práctica para el Desarrollo de Formulaciones Habilitantes para Estudios Preclínicos 2010
3. Rang, H. P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M. *Pharmacology (3ª edición)* 1995
4. Persiani, S. Notas del curso de *Introducción a la Farmacocinética para el No Especialista* organizado por PTI

#### **LECTURA RECOMENDADA**

1. Rang, H. P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M. *Farmacología (3ª edición)* 1995
2. Julious S.A; Tan S.B Machín D. *Una introducción a las estadísticas en los ensayos de fase temprana 2010*
3. **IS05** ; Hannah Twitchett and Paul Grimsey, Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, Reino Unido