

UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE FARMACIA
DEPARTAMENT DE FARMACIA I TECNOLOGIA FARMACEUTICA
UNITAT DE BIOFARMACIA I FARMACOCINETICA

**ESTUDIO FARMACOCINETICO DE
ANALOGOS DE LA
SOMATOSTATINA**

Josep Maria Cendrós Carreras, 2006

5. CONCLUSIONES

De los diferentes estudios farmacocinéticos realizados con la lanreótida se desprenden las siguientes conclusiones:

1. Se han desarrollado cuatro métodos analíticos mediante radioinmunoensayo por determinación directa, que permiten cuantificar con aceptable exactitud y precisión ($\pm 15\%$) la lanreótida en suero de rata, suero de perro, plasma de cerdo y en suero y plasma humano, estableciendo el límite de cuantificación para todos ellos de 0.078 ng/ml, permitiendo cuantificar el fármaco a tiempos prolongados.
2. Se han realizado diferentes estudios farmacocinéticos que han permitido describir el comportamiento farmacocinético de la lanreótida tras la administración de una solución de fármaco por vía extravasal (sc e im) e intravenosa en la rata, el perro, el cerdo y el hombre, utilizando la aproximación poblacional.
3. El modelo que mejor describe el comportamiento farmacocinético de la lanreótida tras su administración en las tres especies animales y en el hombre, es el modelo de tres compartimentos abiertos con absorción y eliminación de primer orden, estimando, para todas las especies, un grado de variabilidad interindividual asociado al aclaramiento bajo (intervalo de 13 a 32%) y medio para la constante de absorción (19 a 51%).
4. Se ha demostrado linealidad farmacocinética en el intervalo de dosis de 80 a 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en las especies donde se ha ensayado más de un nivel de dosis (rata y perro), observándose una tendencia a la no linealidad cuando se administra la dosis de 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$.
5. Al analizar los datos tiempo-concentración correspondiente a todas las especies animales y el hombre mediante dos metodologías distintas (análisis poblacional y no compartimental), se obtienen resultados farmacocinéticos similares, permitiendo afirmar que ambas aproximaciones son capaces de describir adecuadamente el comportamiento cinético de la lanreótida.
6. La lanreótida, al igual que otros péptidos pequeños, ha sido encontrada apropiada para el escalado entre especies de los parámetros farmacocinéticos mediante la alometría simple, aplicando la aproximación poblacional a datos provenientes de tres especies animales (rata, perro y cerdo).
7. Los exponentes alométricos obtenidos (0.81 para el CL y 0.90 para el Vss) se encuentran dentro del ámbito de valores fisiológicos esperados (0.75 y 1.0, respectivamente), y son consistentes con los calculados para otros péptidos. Además, se ha comprobado que, al igual que otros fármacos proteicos, al obtener un exponente alométrico en el CL comprendido entre 0.7 y 1, no es necesario aplicar factores de corrección como el MLP o el peso del cerebro.

8. Este estudio ha demostrado la aplicabilidad del escalado entre especies para la predicción de la farmacocinética en el hombre para un fármaco proteico, obteniendo unos parámetros predichos en el hombre por alometría comprendidos dentro del intervalo de ± 2 veces el valor observado (1.9 y 0.9 veces para el CL y el Vss, respectivamente). Estas diferencias pueden ser atribuidas a múltiples factores (distintos mecanismos de aclaramiento entre especies, diferentes esquemas y dosis utilizadas en cada especie, etc).
9. Se ha demostrado que es factible obtener unas predicciones alométricas razonables (± 2 veces el valor observado) de la farmacocinética de la lanreótida en el hombre, cuando se analizan los datos provenientes de solo dos especies animales comúnmente utilizadas durante la fase preclínica (rata y perro).
10. La utilización del tiempo equivalente como unidad de tiempo invariante (exponente de 0.75 y 1 para el CL y Vss, respectivamente) permite obtener unas predicciones razonables de los perfiles cinéticos en el hombre, pero no mejora los resultados obtenidos mediante la alometría simple.
11. El análisis poblacional se está consolidando como una herramienta fundamental durante el desarrollo de un fármaco permitiendo: i) seleccionar la primera dosis en el hombre; ii) identificar, mediante covariables, subgrupos de pacientes que pueden exhibir diferentes propiedades farmacocinéticas respecto al paciente "típico"; iii) proporcionar el esquema y muestreo en estudios de Fase II; iv) obtener una visión global del comportamiento cinético del fármaco (meta análisis); v) individualizar la dosis para obtener el máximo de beneficio y/o mínima toxicidad mediante la monitorización de los niveles de fármaco; etc.