

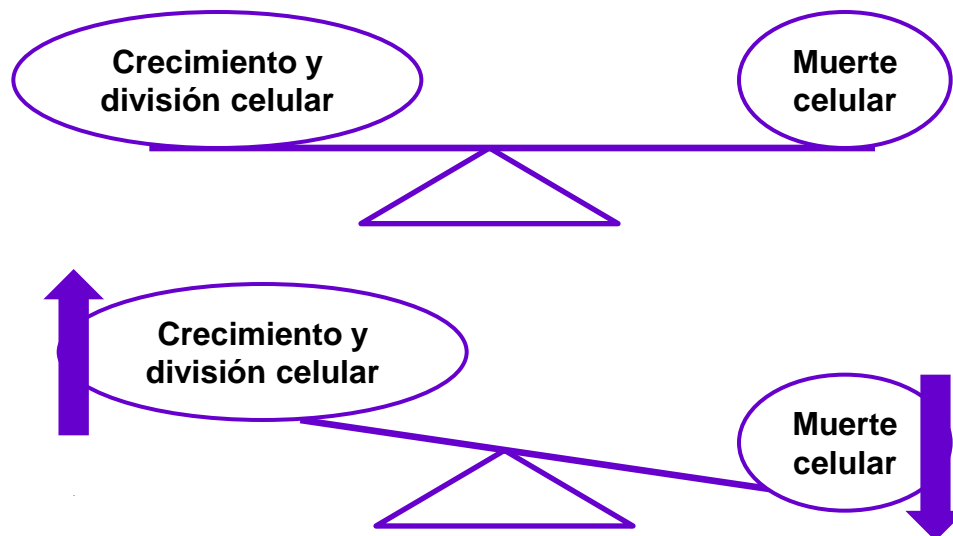
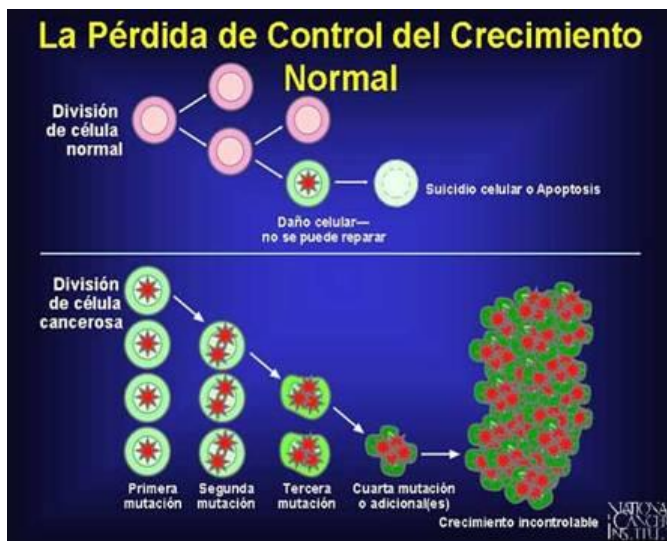
INTRODUCCIÓN A LA FARMACOCINÉTICA

Núria Gonzalo

Laboratorio de Farmacocinética. Farmacia ICO Metropolitana

Farmacología Oncológica

Principios básicos



Abordaje terapéutico del cáncer: **QT, IQ, RDT, IT y HT**

El tratamiento farmacológico constituye uno de los pilares fundamentales en el manejo de patologías onco-hematológicas

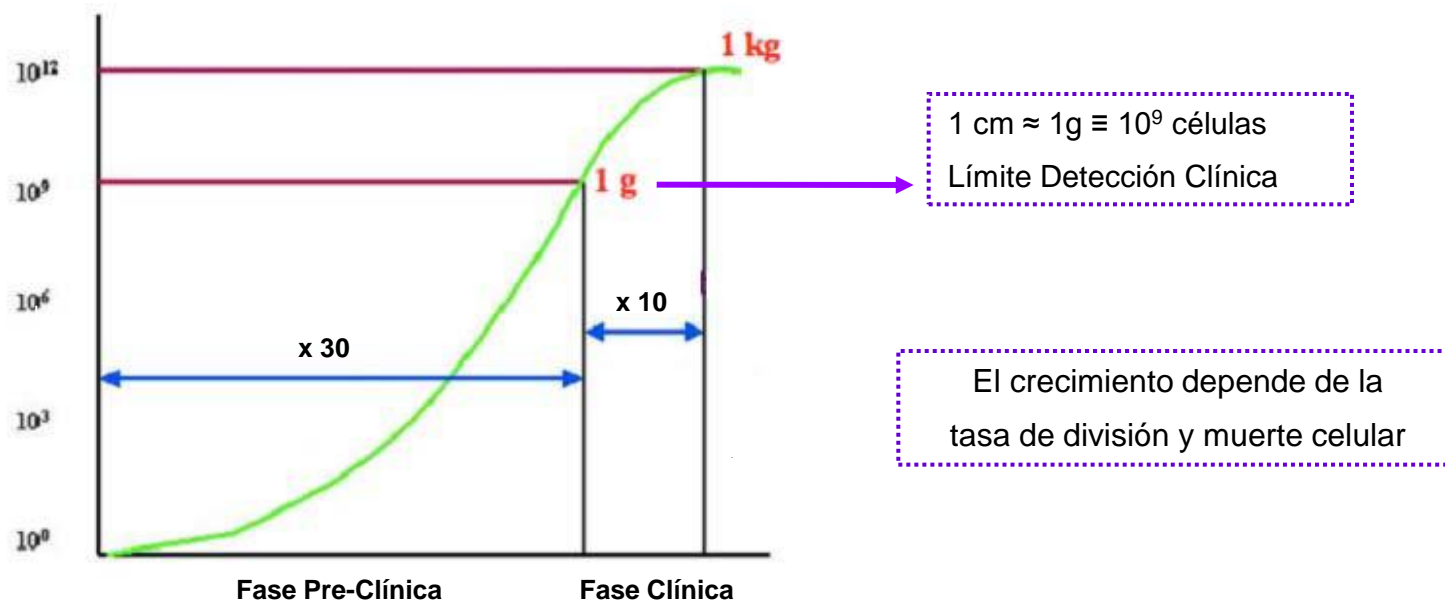


La QT permite la destrucción de las células tumorales mediante la administración de fármacos (FM) que impiden la reproducción celular, paralizando su crecimiento, lesionando los ácidos nucleicos o interfiriendo en funciones biológicas vitales para el crecimiento y el desarrollo celular

Farmacología Oncológica

Principios básicos

Bases tratamiento del cáncer → Cinética crecimiento tumoral (modelo gompertziano)



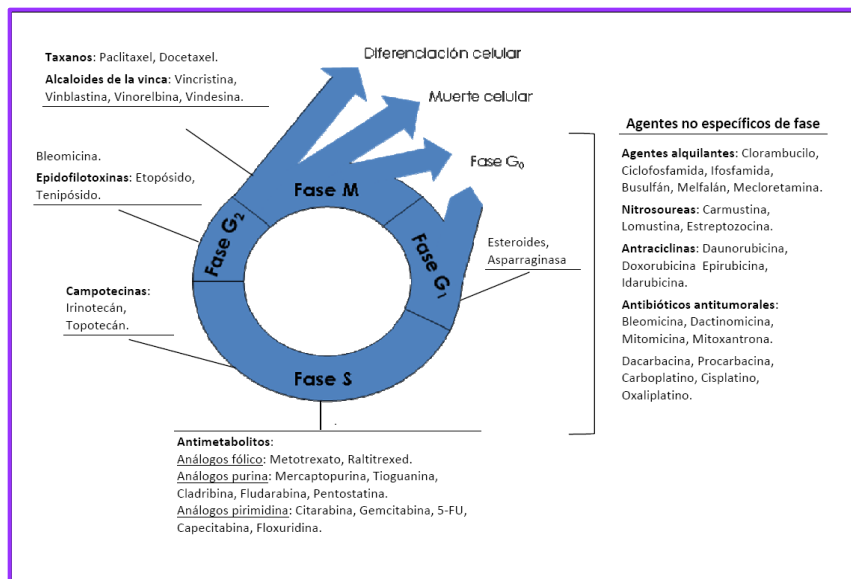
Los FM antineoplásicos actúan, preferentemente, sobre la fracción tumoral en fase de división:

↑ **Velocidad de crecimiento** → ↑ **Respuesta QT**

La respuesta de tumores sensibles a antineoplásicos depende, en gran medida, de la fase de crecimiento en la que éstos se encuentren:

QT ↑ efectiva → **Baja carga tumoral y fracción de crecimiento alta**

Principios básicos



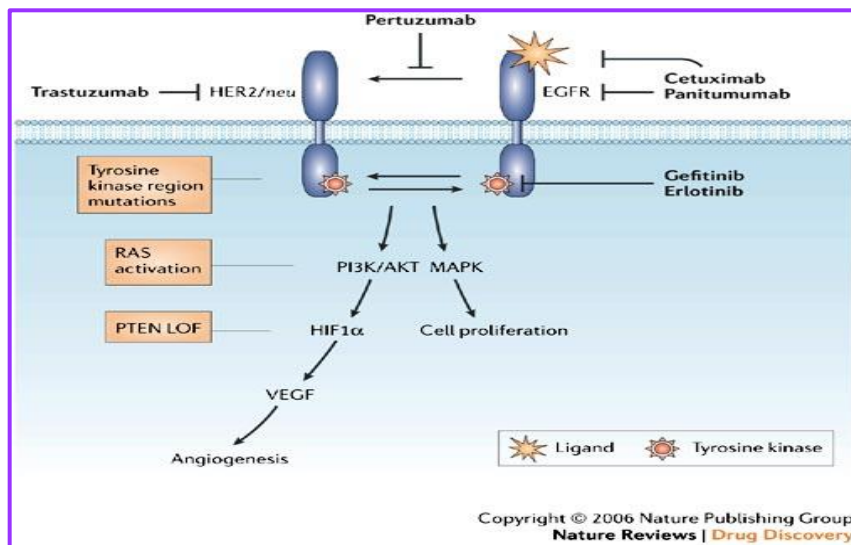
FM antineoplásicos clásicos

Actúan a nivel del ciclo celular

-- Dañan ADN

-- Interfieren en síntesis de Ác. Nucleicos

-- Inhiben la división celular



FM antineoplásicos dirigidos

Actúan a nivel de dianas celulares específicas

-- Interrumpen vías de transducción de señales celulares

-- Regulan la proliferación celular

-- Inducen apoptosis celular

Farmacología Oncológica

Principios básicos

La Farmacología es la ciencia que estudia los FM.

“Estudia el origen, composición, propiedades físicas y químicas, mecanismos de acción, efectos biológicos, absorción, destino y excreción, biotransformación, usos clínicos y toxicidad de los FM, entendiendo como tales a todas aquellas sustancias químicas capaces de modificar el comportamiento de un sistema biológico, y en su virtud ser útiles para la curación, alivio, prevención o diagnóstico de las enfermedades”.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Ciencia que estudia las acciones y propiedades de los FM en el organismo.

Objetivo principal: optimizar el tratamiento de pacientes individuales

PARMACINÉTICA (PK)

Ciencia que estudia los procesos que sufre un FM en su paso por el organismo. Análisis de la evolución temporal de concentraciones de FM/metabolitos en el organismo y de su relación con la respuesta farmacológica.

“Lo que el organismo hace al FM”.

FARMACODINAMIA (PD)

Ciencia que estudia las acciones y los efectos de los FM en los procesos biológicos-fisiológicos del organismo.

“Lo que el FM hace al organismo”.

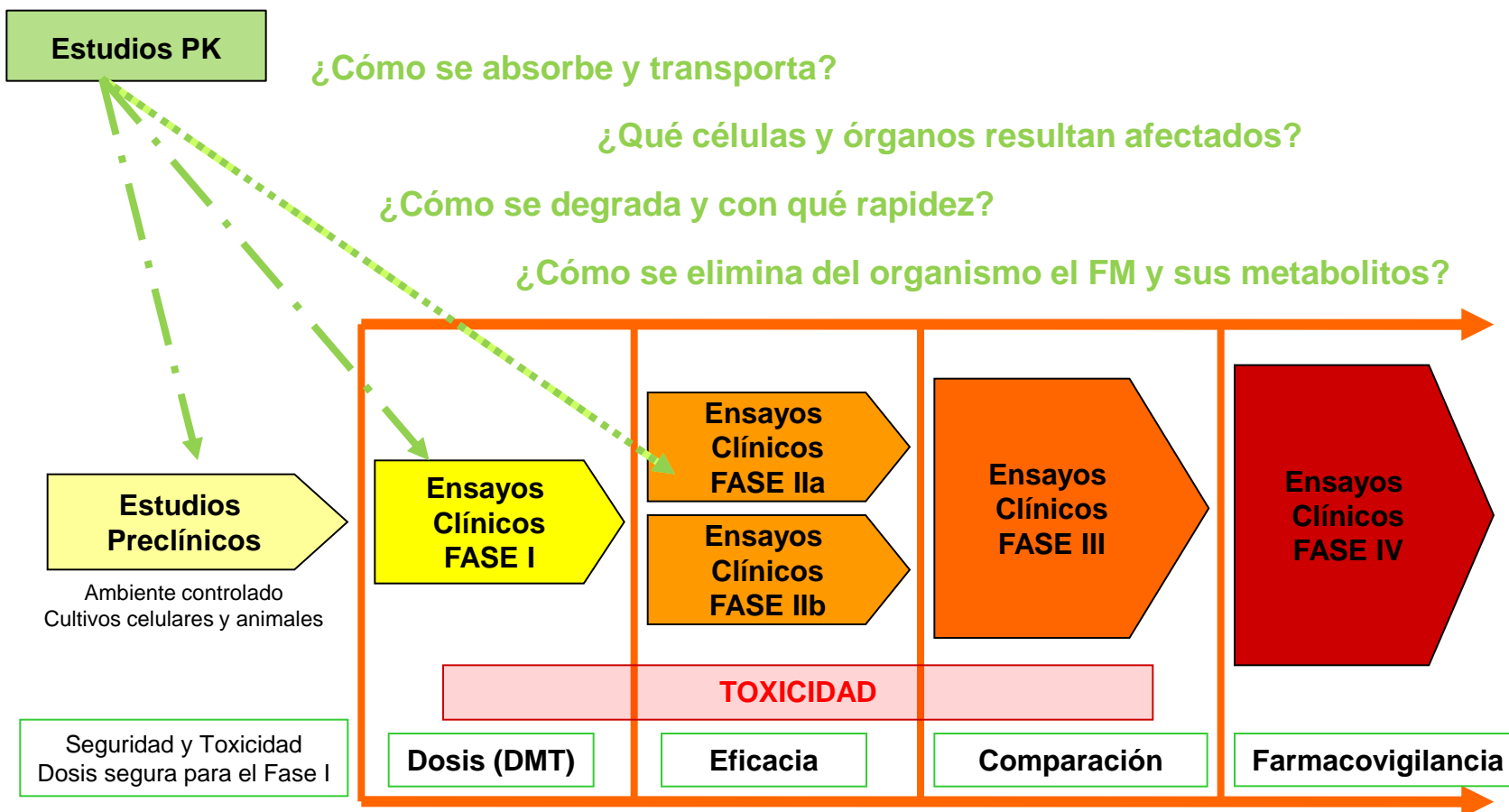
Relación directa PK/PD

La aplicación de la PK se centra en dos grandes áreas: en la **investigación y desarrollo de nuevos FM** y en el **ámbito asistencial**.

Farmacocinética

1. Investigación y desarrollo de nuevos fármacos

La legislación sanitaria de países desarrollados establece la realización de estudios PK en los protocolos de ensayos clínicos, como exigencia para la incorporación de nuevos FM en la práctica clínica. Estos estudios permiten obtener datos de eficacia y seguridad, configurando el perfil farmacológico del nuevo FM y permitiendo diseñar posologías adecuadas para su futura utilización.



1. Investigación y desarrollo de nuevos fármacos

Principal objetivo: caracterización del perfil PK de un nuevo FM:

- Descriptiva del comportamiento del FM en la población estudiada, definiendo los parámetros PK: C_{min} , C_{max} , T_{max} , AUC, V_d , Cl , $T_{1/2}$...
- Valorar el perfil PK del FM en estudio

Un perfil PK desfavorable puede comprometer el potencial terapéutico e incluso provocar la interrupción de los ensayos clínicos programados.

- Identificar posibles factores fisiopatológicos, iatrogénicos y farmacogenéticos que pueden modular el comportamiento PK del FM, para intentar definir la variabilidad PK dentro de la población estudiada.
- Establecer modelos PK de información predictiva



Obtención de datos PK que se relacionarán con los resultados de eficacia y toxicidad del FM, diseño de posologías adecuadas y optimización de la futura utilización del nuevo FM

Farmacocinética

2. Práctica clínica asistencial → PK Clínica

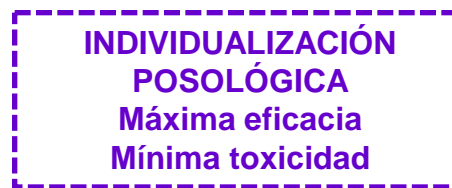
Principal objetivo: optimizar los tratamientos en la práctica clínica diaria, mediante la individualización posológica y la monitorización de las concentraciones de los FM y/o metabolitos, para conseguir la máxima eficacia terapéutica con la mínima toxicidad.

Factores Variables		Consecuencias
<u>Genéticos</u>	Receptores, Enzimas, etc Transportadores celulares Cit P450	Afecta la interacción FM y "targets" Afecta la absorción, distribución y excreción Afecta el metabolismo
<u>Iatrogénicos/ Clínicos</u>	Inducción Inhibición	Reducción de concentraciones plasmáticas Incremento de concentraciones plasmáticas
<u>Fisiopatológicos</u>	Edad, peso, IR, IH, IC, etc	Afecta la PK y PD
<u>Otros</u>	Adherencia al tratamiento Tabaco, alcohol, etc	Variación de concentraciones plasmáticas



≠ perfil PK

≠ perfil PD



≠ Respuesta

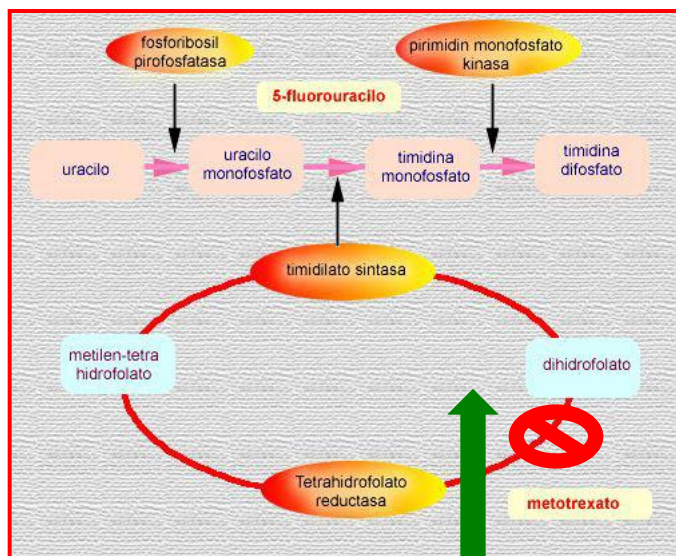
2. Práctica clínica asistencial → PK Clínica

- La monitorización de los FM es útil para la toma de decisiones en la práctica clínica diaria, permitiendo un tratamiento individualizado a través del ajuste de dosis.
- La monitorización de los FM está claramente justificada en los siguientes casos:
 - ✓ FM con estrecho margen terapéutico
 - ✓ FM con gran variabilidad en su comportamiento PK
 - ✓ FM de eficacia y toxicidad de difícil y/o lenta valoración
 - ✓ FM para los que existe una clara relación concentración- respuesta

Grupo Terapéutico	Fármaco	Margen terapéutico
Agentes cardíacos	Lidocaína	1-6µg/mL
	Quinidina	1-4µg/mL
	Digoxina	0,8-2,2µg/mL
Antibióticos	Amicacina	3-5µg/mL
	Gentamicina	1-2µg/mL
	Vancomicina	5-10µg/mL
	Cloranfenicol	10-25µg/mL
Antiepilépticos	Ácido Valproico	50-100µg/mL
	Fenobarbital	15-40µg/mL
	Fenitoína	10-20µg/mL
Inmunosupresores	Ciclosporina	100-150ng/mL
	Tacrolimus	10-20ng/mL

- Ej. de monitorización de FM citotóxicos: metrotexato, 5-Fluorouracilo, Busulfán o 6-Mercaptopurina.
- Otros casos de monitorización, no incluidos en la práctica clínica habitual: ITK (imatinib, dasatinib...)

2. Práctica clínica asistencial → Monitorización METROTEXATO



ÁCIDO
FOLÍNICO

- MTX es antimetabolito análogo del ácido fólico que inhibe la síntesis de ADN.
- Leucemias linfoblásticas agudas, linfoma no Hodgkiniano, cáncer de cabeza y cuello, mama, sarcomas y tumores epidermoides.
- MTX agente inespecífico que para evitar sus efectos citotóxicos es necesario administrar un rescate con AF, en función de los niveles plasmáticos de MTX en las 24 o 48h post administración.

Monitorización MTX como
factor predictivo de toxicidad

- Monitorización MTX como **factor predictivo de respuesta**

- Osteosarcomas, $MTX > 1000 \mu M$ se relacionan con \uparrow probabilidad de respuesta y mejor supervivencia
- LLA infantiles, $MTX > 16 \mu M$ se relacionan con menor recaída hematológica

Farmacocinética

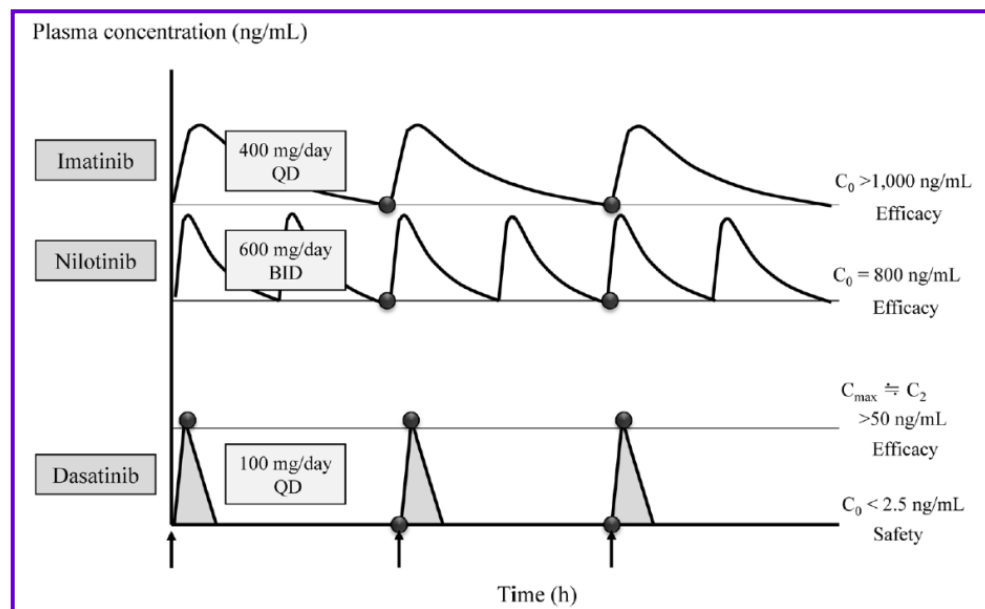
2. Práctica clínica asistencial → Monitorización **IMATINIB**

- Imatinib es un FM dirigido que inhibe de manera selectiva la actividad tirosin quinasa de la proteína de fusión BCR-ABL y de otros receptores con actividad tirosin quinasa, bloqueando la transducción de señales celulares.
- Tratamiento de varios tipos de leucemias (LCM Ph+, LLA Ph +) y tumores del estroma gastrointestinal (GIST).
- FM con gran variabilidad PK
- Para dosis estándar de 400mg/24h:

- IM ≥ 1000 ng/mL (LMC Ph+)
- IM ≥ 1100 ng/mL (GIST)

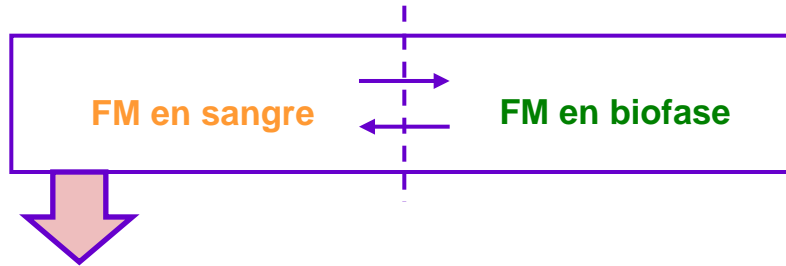


↑ **PROBABILIDAD DE RESPUESTA**



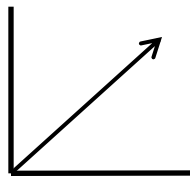
Procesos LADME

- En general, lo que determinará la intensidad y duración del efecto farmacológico de un FM es su concentración en su lugar de acción, es decir, el medio o biofase donde interactúa con sus receptores.
- Esta biofase suele ser un lugar de difícil acceso y que puede estar distribuida por todo el organismo.
- Hipótesis PK: Relación CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA ↔ BIOFASE del FM



Determinación de las concentraciones de los FM y sus metabolitos a nivel de sangre, plasma o suero:

FM en plasma

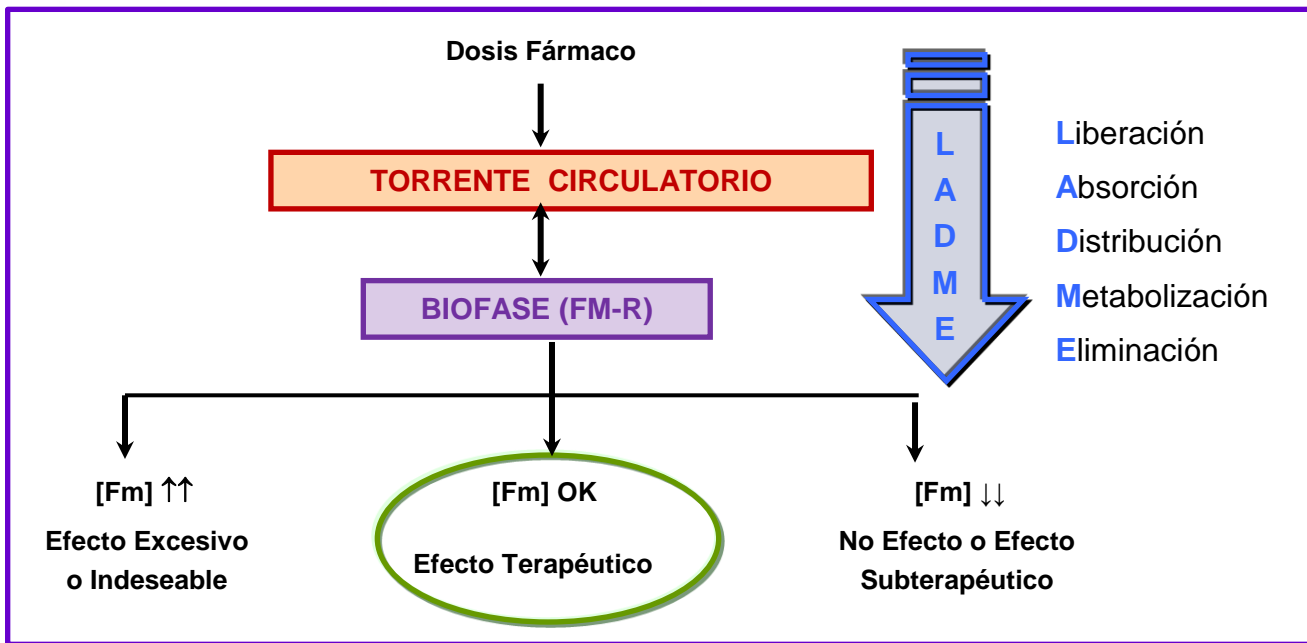


FM en Biofase

- ✓ Fluidos biológicos de fácil acceso
- ✓ Están en contacto directo con los receptores celulares de los FM
- ✓ Se asume una relación proporcional lineal: cualquier variación en las concentraciones obtenidas a nivel de sangre o plasma reflejarán los cambios que se produzcan a nivel de la biofase del FM.

Farmacocinética

Procesos LADME



▪ Los procesos LADME son el conjunto de procesos que un FM puede experimentar en su paso por el organismo, desde el momento de su administración hasta su total eliminación.

▪ Son procesos de cinética:

Cinética orden cero

La velocidad del proceso es constante, independiente de la cantidad del FM

$$V = K$$

Cinética primer orden

La velocidad del proceso depende de la cantidad del FM

$$V = K \times FM$$

Cinética mixta (Michaelis-Menten)

Para ↑ cantidades del FM, la cinética es saturable

$$V = \frac{V_{\text{máx}} \times FM}{K + FM}$$

↓ FM; $V = K \times FM$

↑ FM; $V = V_{\text{máx}}$

Procesos LADME: Liberación

- Conjunto de procesos que describen la salida del principio activo de la forma farmacéutica en la que ha sido administrado: disolución, disgregación, etc.
- El principio activo de un FM debe estar disperso y disuelto en medio acuoso para poder difundir y atravesar las diferentes membranas biológicas.
- Proceso condicionado por la forma farmacéutica: recubrimiento, fuerza de compactación, excipientes, etc.
- Proceso que afecta a todos los FM.
- Proceso pasivo : la velocidad depende de la [FM] → Excepto forma farmacéuticas de liberación controlada: velocidad constante
 - Formas sólidas de liberación retardada: MST Continus[®], Durogesic Matrix[®], etc.
 - Formas líquidas de liberación retardada, orales y parenterales: Zoladex[®], etc.
 - Macromoléculas de Transporte (Liposomas, etc.): Caelyx[®], Ambisome[®], etc.



Formas sólidas

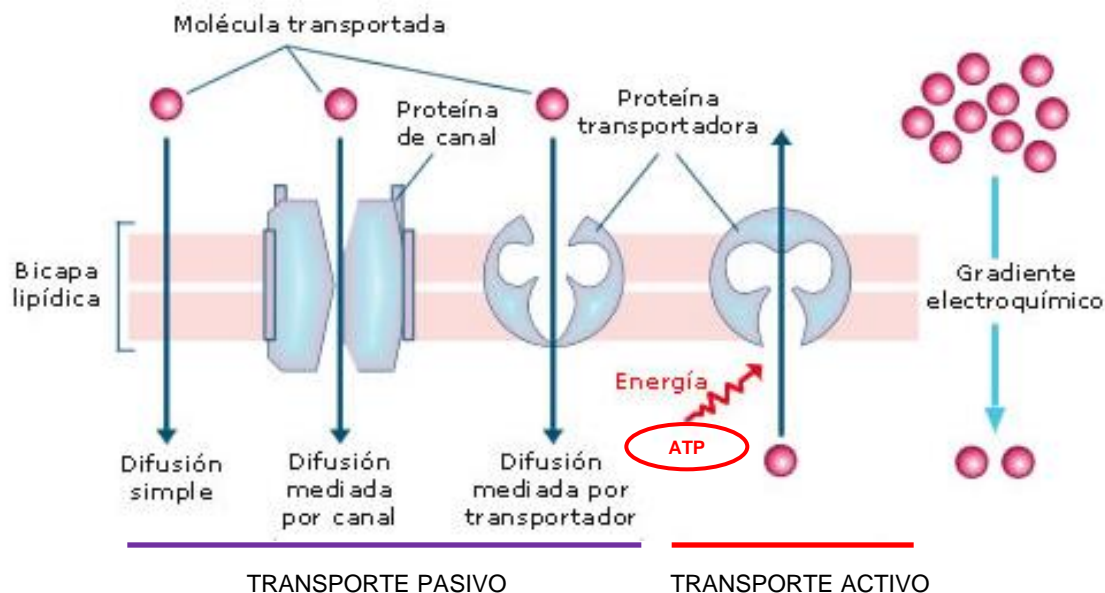


Formas líquidas

Farmacocinética

Procesos LADME: Absorción

- Describe el acceso del FM inalterado a circulación sistémica, mediante el paso a través de membranas biológicas próximas al lugar de administración.
- Proceso que afecta a todos los FM, excepto los administrados por vía intravenosa.
- Proceso de velocidad variable, en función del tipo de transporte a través de membrana: difusión simple, difusión mediada por canal o transportador pasivo, transportadores activos saturables.



La velocidad de difusión a través de la bicapa lipídica depende de:

- Tamaño de la molécula
- Liposolubilidad
- Grado de ionización

Farmacocinética

Procesos LADME: Absorción

Tamaño de la molécula	Pequeñas	Grandes	Pequeñas	Grandes
Grado de ionización	No ionizada	No ionizada	+++ Ionizada	+++ Ionizada
Carga eléctrica	No tiene	No tiene	+/-	+/-
Polares/no polares	Polares	Polares	No polares	No polares
Liposolubilidad	Liposoluble	Liposoluble	No liposoluble	No liposoluble
Atraviesa la barrera lipídica	Atraviesa	Atraviesa	No atraviesa	No atraviesa
Atraviesa por	Difusión rápida	Difusión lenta	A favor del gradiente electroquímico (poros y canales)	

Las moléculas pequeñas y no polares son las que difunden con mayor rapidez.

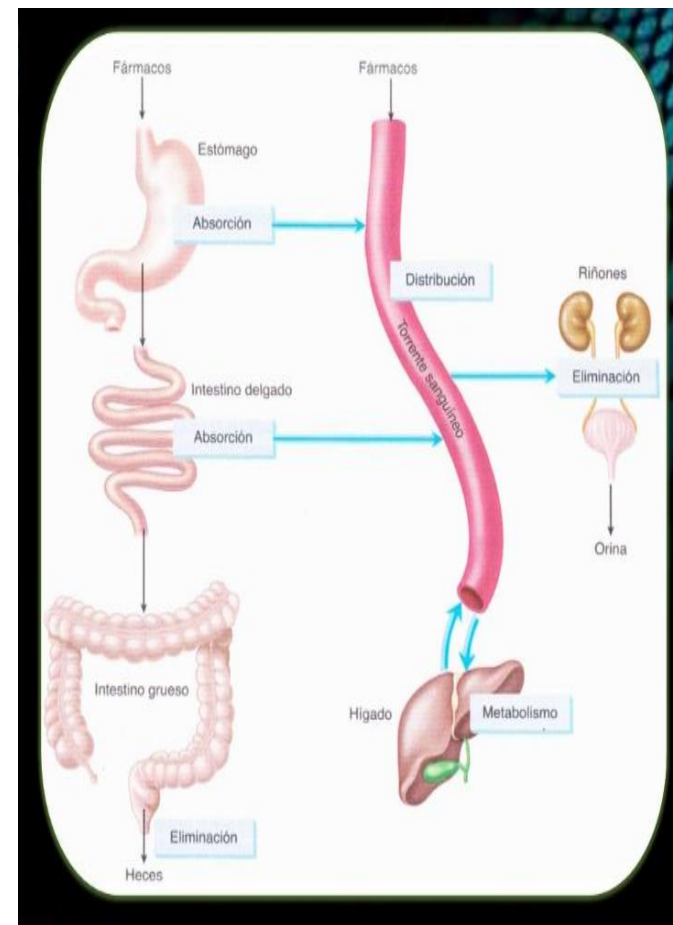
Las moléculas ionizadas, por pequeñas que sean, no atraviesan la barrera lipídica.

Farmacocinética

Procesos LADME: Absorción

Factores condicionantes del proceso de absorción:

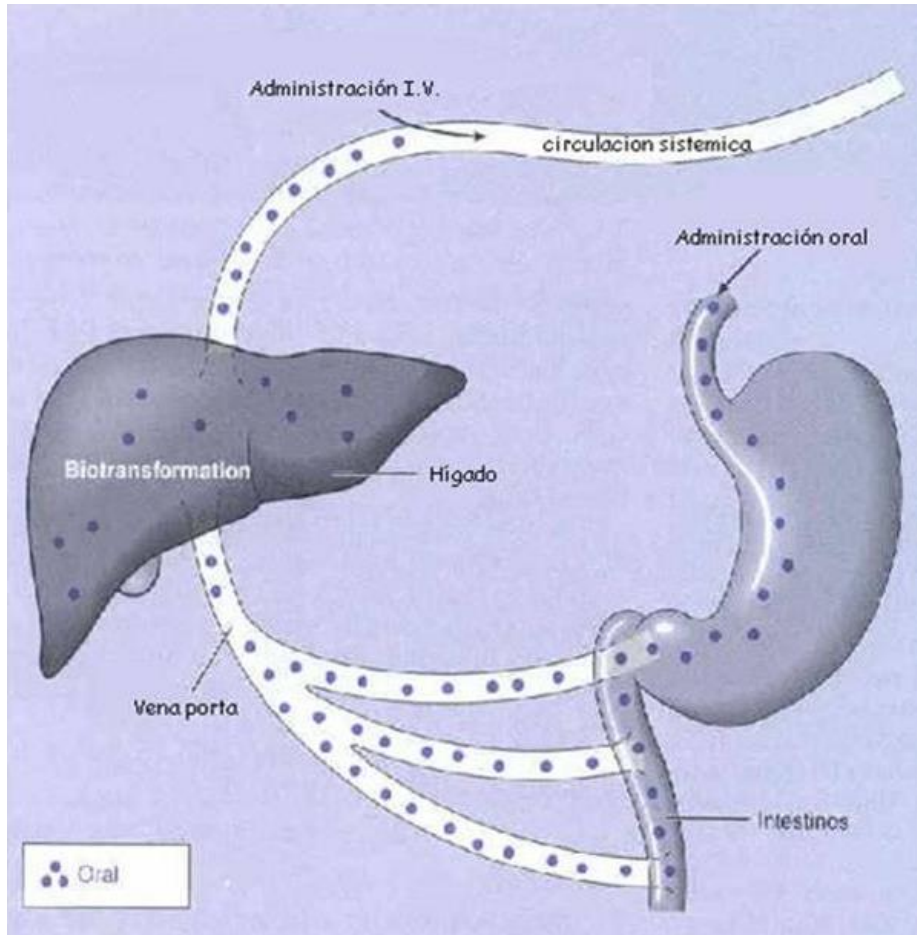
- PM, liposolubilidad y grado de ionización del principio activo.
- Lugar de absorción:
 - Espesor de la membrana celular,
 - Presencia o ausencia de bombas de expulsión de FM (ABC, MDR-1, Glp-P, etc...)
 - Flujo sanguíneo local , motilidad GI
 - pH: FM ácidos mejor absorción en estómago
FM básicos en intestino.
- Interacciones con medicación concomitante o alimentos
- Eliminación pre-sistémica o “Fenómeno de Primer Paso”.
consiste en la degradación de parte del FM administrado antes de alcanzar la circulación sistémica y afecta a gran número de FM antineoplásicos.
 - Por vía IM, metabolización tisular
 - Por vía OR, degradación ácida o enzimas digestivas del estómago, enzimas o bacterias intestinales, etc. Importante: Efecto de Primer Paso Hepático! !



Farmacocinética

Procesos LADME: Absorción

Efecto de Primer Paso Hepático



El FM absorbido a nivel GI es metabolizado en el hígado antes de llegar a la circulación sistémica.

Ej: Ara-C
Doxorubicina
Daunorubicina
Docetaxel
Paclitaxel
Ac Monoclonales
Propranolol
Lidocaína
...etc...

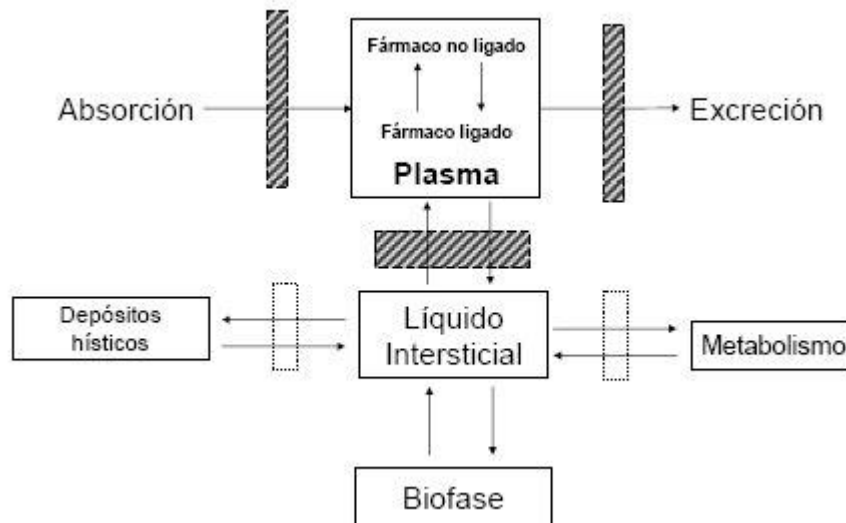
Farmacocinética

Procesos LADME: Distribución

- Describe la incorporación de un FM desde circulación sistémica hasta diferentes órganos y tejidos corporales (biofase), así como su retorno a circulación sistémica.

En general, para los FM antineoplásicos: Biofase=medio intracelular

- Proceso que afecta a todos los FM.
- Especialmente importante para FM antineoplásicos, antimicrobianos y psicofármacos.



Proceso dinámico regulado por diferentes constantes de equilibrio, de tipo pasivo.

Es el único proceso LADME reversible:
salida ↔ retorno.

Procesos LADME: Distribución

Factores condicionantes del proceso de distribución:

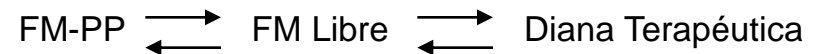
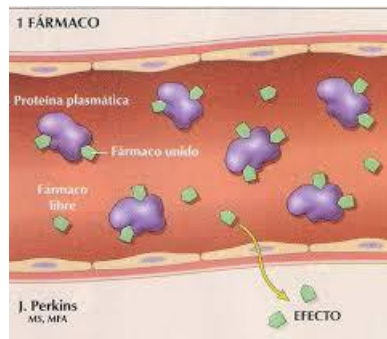
- Características del FM: PM, liposolubilidad y grado de ionización.
- Flujo sanguíneo del órgano o tejido, de la luz del capilar y características del endotelio capilar.
- Existencia de bombas de entrada o expulsión de FM a nivel tumoral (Ej: gemcitabina, MTX, etc.)
- Existencia de barreras de características especiales: BHE, BP....
- Afinidad del FM de unión a proteínas plasmáticas y tisulares → acumulación o reservorio de FM

FM ácidos y neutros:

albúmina

FM básicos:

α 1-ác.glicoproteína



Sólo la fracción de FM libre puede difundir pasivamente a través de las membranas y llegar hasta la diana terapéutica.

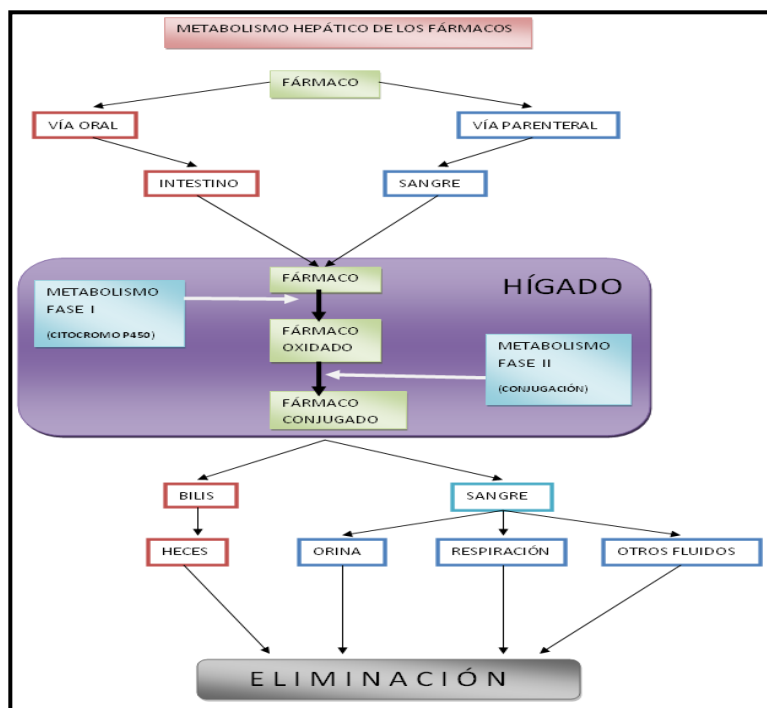
La fracción de FM libre es la fracción activa y responsable del efecto terapéutico

Importancia clínica: FM con >80% de unión a proteínas

Un FM que se une fuertemente a proteínas puede desplazar a otros FM unidos a proteína, por lo que aumentará la fracción libre de otros FM, aumentando así tanto su efecto farmacológico como sus efectos secundarios.

Procesos LADME: Metabolización

- Conjunto de procesos enzimáticos por los cuales un FM sufre diferentes biotransformaciones que originan la formación de metabolitos, activos o inactivos, de mayor solubilidad para favorecer su eliminación del organismo.
- Proceso continuo desde el inicio de la distribución del FM hasta su completa eliminación del organismo.



- Procesos enzimáticos saturables, pero a las dosis habituales no suele alcanzarse la fase de saturación, por lo que suelen seguir una cinética de primer orden ($V = K \times FM$): la velocidad de metabolización es directamente proporcional a la concentración del FM.
- Incluye metabolización hepática, intestinal, renal, pulmonar, intracelular, etc.
- M.hepático afecta a la mayoría de FM antineoplásicos:

Reacciones de fase I: oxidación, reducción o hidrólisis
Sistema microsomal oxidativo: Citocromo P450

Reacciones de fase II: reacciones de conjugación, transfiriendo grupos altamente polares (sulfatos, glutation, metilos, etc) a las moléculas del FM y/o metabolito obtenido en las reacciones de fase I.



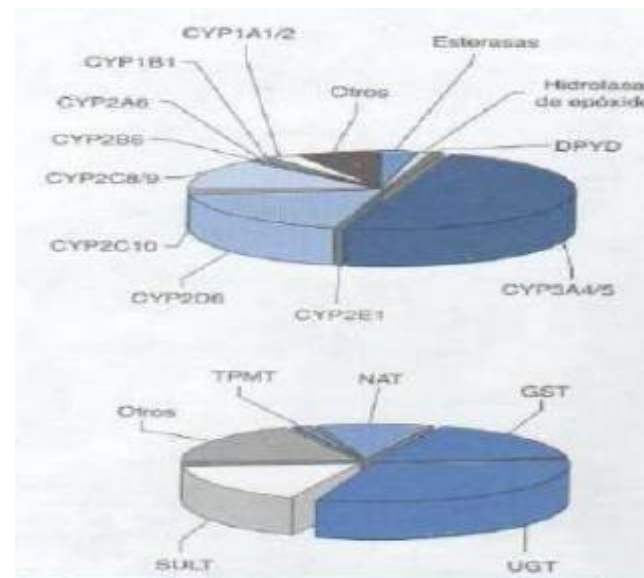
Objetivo: ↑ polaridad, ↑ hidrosolubles, ↓ liposolubles

Reducir la unión a proteínas, la difusión en barreras biológicas y la reabsorción renal para facilitar su eliminación

Farmacocinética

Procesos LADME: Metabolización

- El citocromo P450 es todo un grupo de isoenzimas responsables de la metabolización de la mayoría de FM.
- Muchos FM son sustratos de más de una isoenzima CYP.
- Las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5 son las responsables de metabolizar aprox. el 50% de los FM.



- Los FM pueden actuar como inductores o inhibidores de determinadas isoenzimas CYPs
 - Importantes interacciones farmacológicas → toxicidad o fracaso terapéutico!!**
 - FM inductores: fenitoína, rifampicina, fenobarbital, etc.
 - FM inhibidores: ketoconazol, itraconazol, omeprazol, cimetidina, etc.
- Gran número de polimorfismos en las isoenzimas CYP450 y en las enzimas de las reacciones de conjugación → **Importante variabilidad intra-interindividual!!**

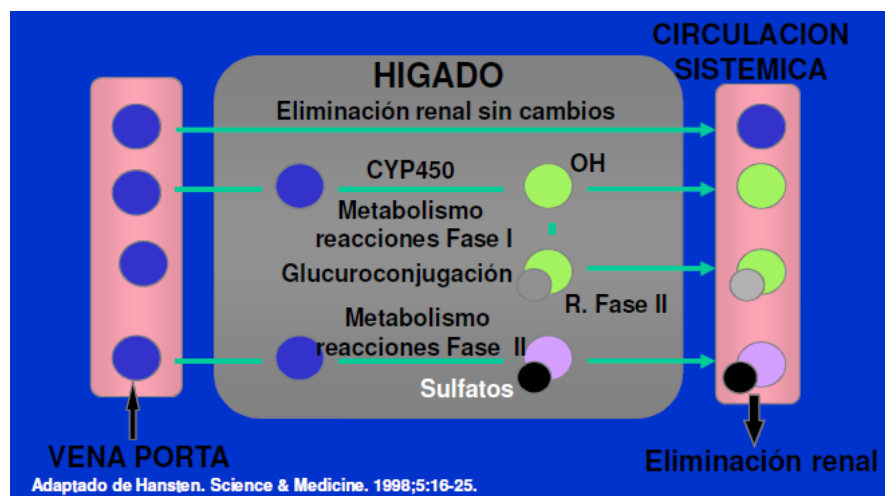
Farmacocinética

Procesos LADME: Metabolización

La metabolización de FM origina la formación de metabolitos que pueden ser inactivos/activos y pueden tener propiedades tóxicas:

- **Metabolitos inactivos**, sin actividad farmacológica
Ejemplo: Bortezomib, cisplatino, etc.
- **Metabolitos activos**, con actividad farmacológica, de menor o mayor grado.
Ejemplo: Irinotecán y su metabolito SN-38 (100 veces más potente), cabazitaxel, fludarabina, etc.
- **Pro-fármacos**: aquellos FM inactivos, sin actividad farmacológica, que son activados al ser metabolizados por el organismo.

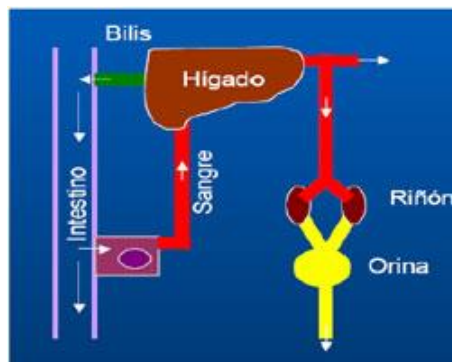
Ejemplo: Ciclofosfamida, ifosfamida



Procesos LADME: Eliminación

- Proceso que describe la eliminación de un FM inalterado o de sus metabolitos del organismo.
- Proceso continuo desde el inicio de la distribución del FM hasta su completa eliminación del organismo.
- Generalmente, proceso pasivo
- Incluye eliminación renal, biliar, salivar, respiratoria, epidérmica, etc.

Importante: **Ciclo enterohepático en la eliminación biliar.**



Los metabolitos conjugados son eliminados por la vía biliar y llegan al intestino, donde la flora bacteriana puede tener un efecto hidrolítico y liberar el grupo conjugado.

El FM libre puede volver a ser absorbido y retornar a circulación sistémica.

Ej: Docetaxel, paclitaxel, SN-38, MTX, Antraciclinas, etc.

- Factores que condicionan la eliminación:

- Edad
- Insuficiencia renal y/o hepática
- Modificaciones del pH de la orina
- Disminución de la perfusión renal (ej. Insuficiencia cardíaca)

Dosificaciones de Lenalidomida en Insuficiencia Renal	
Función Renal (CICr)	Posologías Recomendadas
IR Leve: CICr \geq 50 mL/min	25mg/día
IR Moderada: 50 > CICr \geq 30 mL/min	10mg/día
IR Grave: CICr < 30 mL/min, sin diálisis	15 mg en días alternos
IR Terminal: CICr < 30mL/min, con diálisis	15 mg 3 veces/semana después de diálisis

Farmacocinética

Procesos LADME y Parámetros PK

Los procesos LADME son el conjunto de procesos que un FM puede experimentar a lo largo de su paso por el organismo, es decir, describen el comportamiento farmacocinético de los FM.

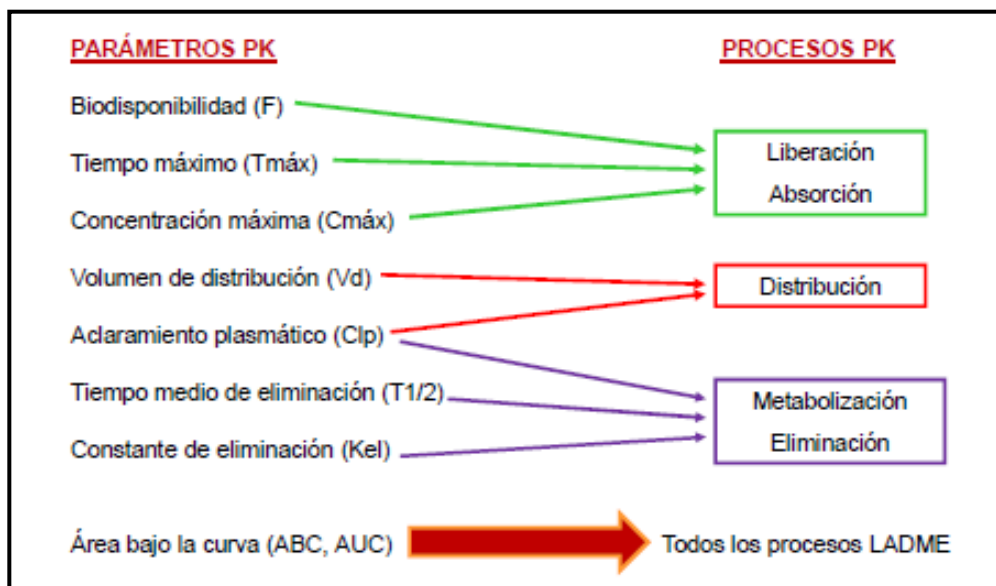
Para poder cuantificar este comportamiento de los FM se utilizan los **parámetros farmacocinéticos**

Permiten cuantificar las variables que controlan cada uno de los procesos LADME, permitiendo definir así características individuales de los FM.

Los parámetros PK son propios y característicos de cada FM, no obstante, sus valores pueden ser diferentes de un paciente a otro (**variabilidad interindividual**) y en un mismo pacientes (**variabilidad intraindividual**).

Dependen de:

- Propiedades físico-químicas del FM
- Forma farmacéutica (FF)
- Vía de administración

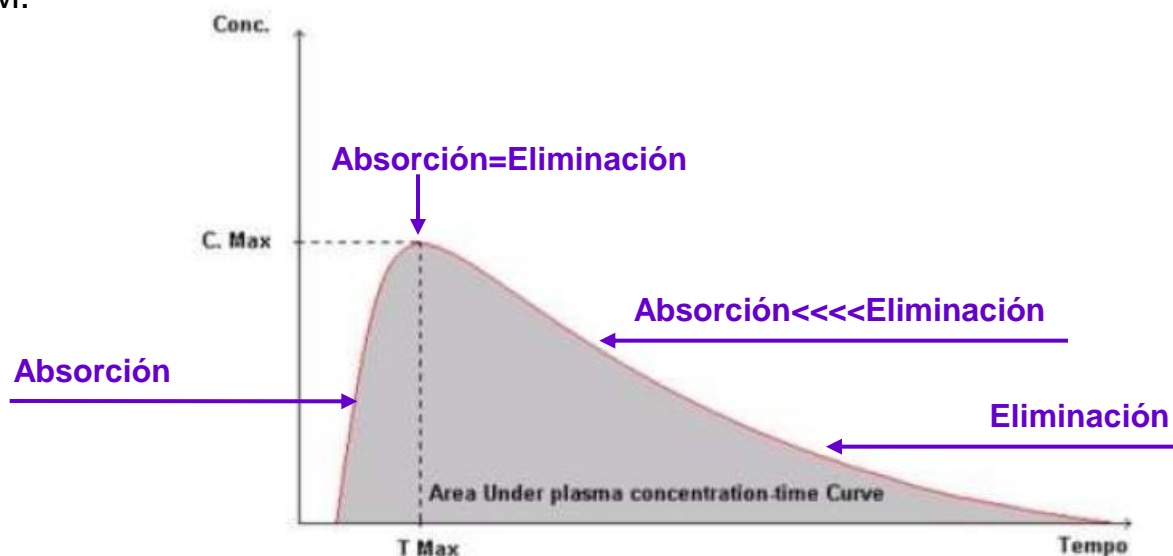


Farmacocinética

Parámetros PK: Área Bajo la Curva (AUC o ABC)

Representación gráfica de las concentraciones plasmáticas del FM y/o metabolitos en función del tiempo para una administración determinada.

Proporciona información sobre la evolución de la concentración del FM en el tiempo \Rightarrow Exposición global al FM.



ADMINISTRACIÓN EXTRAVASCULAR

Extracciones de muestras de sangre post administración: 6-10 extracciones si el FM es de eliminación rápida y >10 extracciones si el FM es de eliminación lenta.

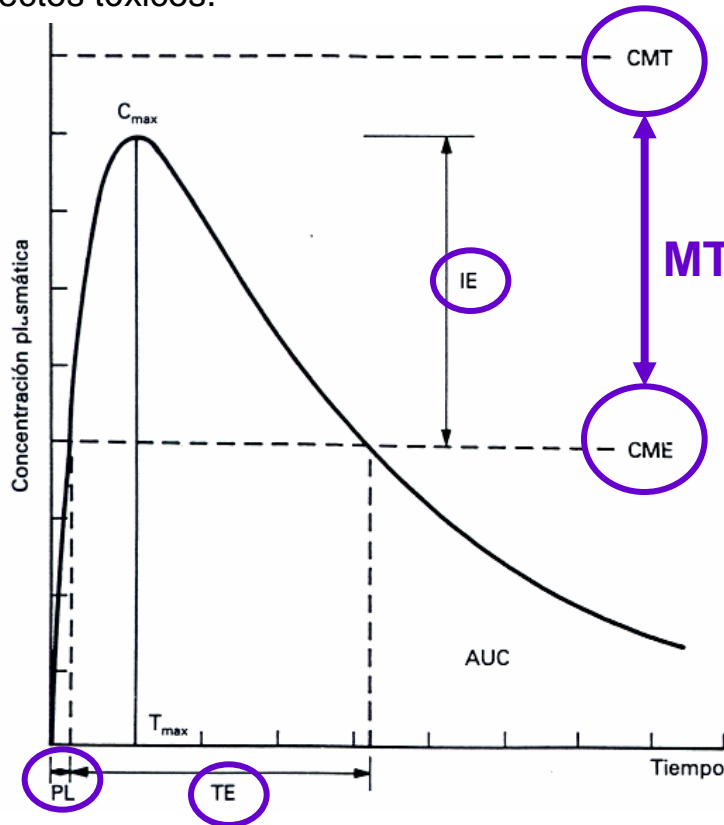
- Ej: 0 (pre-adm.), 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 horas post administración.
- Ej: 0 (pre-adm.), 1, 3, 6, 10, 12, 24, 30, 48, 60, 72 horas post adm...incluso 7-14 días post-adm.

Farmacocinética

Parámetros PK: Área Bajo la Curva (AUC o ABC)

Concentración Mínima Eficaz (CME), concentración plasmática que proporciona la mínima concentración en la biofase necesaria para observar efectos farmacológicos. Indica que hay suficiente FM en el lugar de acción.

Concentración Máxima Tolerada (CMT), concentración plasmática por encima de la cual se observan efectos tóxicos.



Margen Terapéutico (MT), relación CMT-CME, que define el intervalo de concentraciones plasmáticas que presenta una elevada probabilidad de conseguir la máxima eficacia terapéutica con la mínima toxicidad asociada, en la mayoría de pacientes tratados.

↓MT → ↓Probabilidad efectos terapéuticos sin toxicidad

Período de Latencia (PL), tiempo transcurrido desde la administración del FM hasta la aparición de efecto farmacológico.

Duración del Efecto (TE), periodo de tiempo durante el cual el FM mantiene concentraciones plasmáticas por encima de la CME (eficaces farmacológicamente).

Intensidad del Efecto (IE), diferencia entre C_{max} y CME.

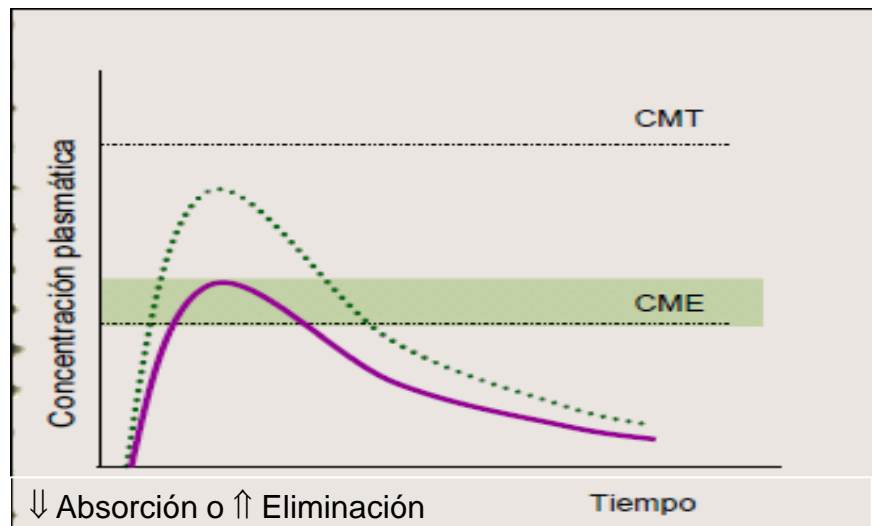
Farmacocinética

Parámetros PK: Área Bajo la Curva (AUC o ABC)

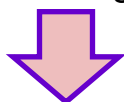
Permite observar diferente nivel de exposición en pacientes que reciben la misma dosis de un FM, normalizada por peso o SC, según diferencias en los procesos LADME.

- Respuestas diferentes a = D.

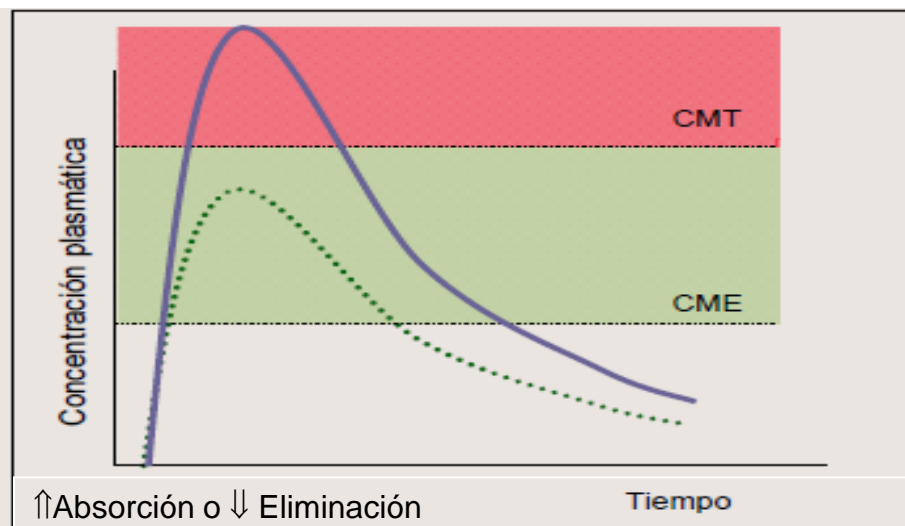
Alteraciones en LADME \Rightarrow Variación en concentración del FM \Rightarrow Variación respuesta



Menor intensidad y duración del efecto farmacológico



INFRATRATAMIENTO



Mayor intensidad y duración del efecto farmacológico
Toxicidad relacionada con la D



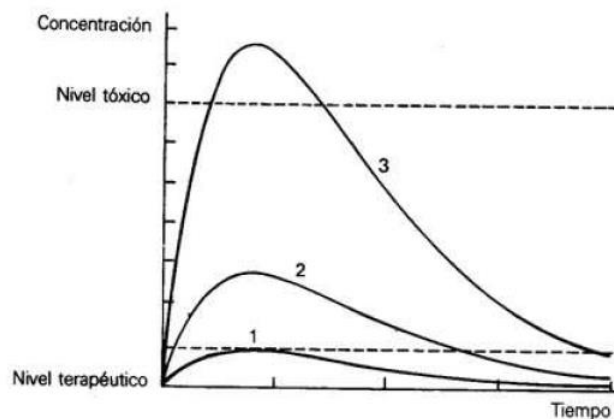
SOBRETREATAMIENTO

Farmacocinética

Parámetros PK: Área Bajo la Curva (AUC o ABC)

Permite determinar el comportamiento del FM administrado a diferentes D.

- Cinética Lineal: $\uparrow D \Rightarrow \uparrow AUC$ proporcional. Ej: Imatinib.



FM de cinética lineal administrado a 3 dosis:

Curva 1: 10mg

Curva 2: 30mg

Curva 3: 100mg

- Cinética no Lineal: $\uparrow D \Rightarrow \uparrow \uparrow \uparrow AUC$ superior al esperado. Ej: Fenitoína.

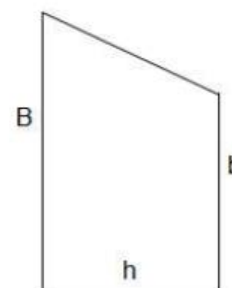
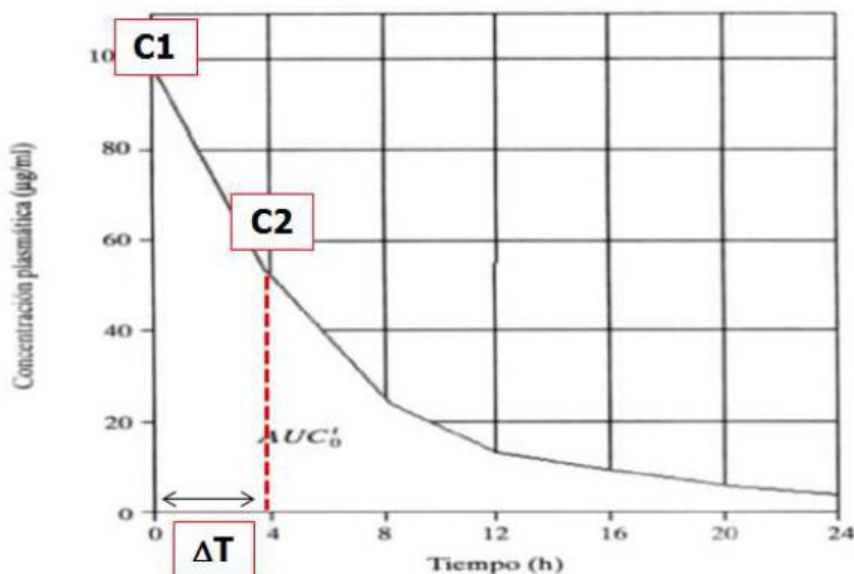


Farmacocinética

Parámetros PK: Área Bajo la Curva (AUC o ABC)

Cálculo AUC mediante método de los trapezoides: suma de las áreas calculadas entre 2 puntos experimentales consecutivos de la curva de concentraciones que la forman.

Utiliza directamente datos reales de concentraciones y tiempo → $AUC_{(0-t)} = \sum_{0-t} \frac{\Delta T * (C_{t-1} + C_t)}{2}$



$$\text{Área} = \frac{((B+b) \times h)}{2}$$

$$AUC_{T2-T1} = \frac{((C1+C2) \times (T2-T1))}{2}$$

Unidades → mg·h/L, µg·h/mL, ng·h/mL

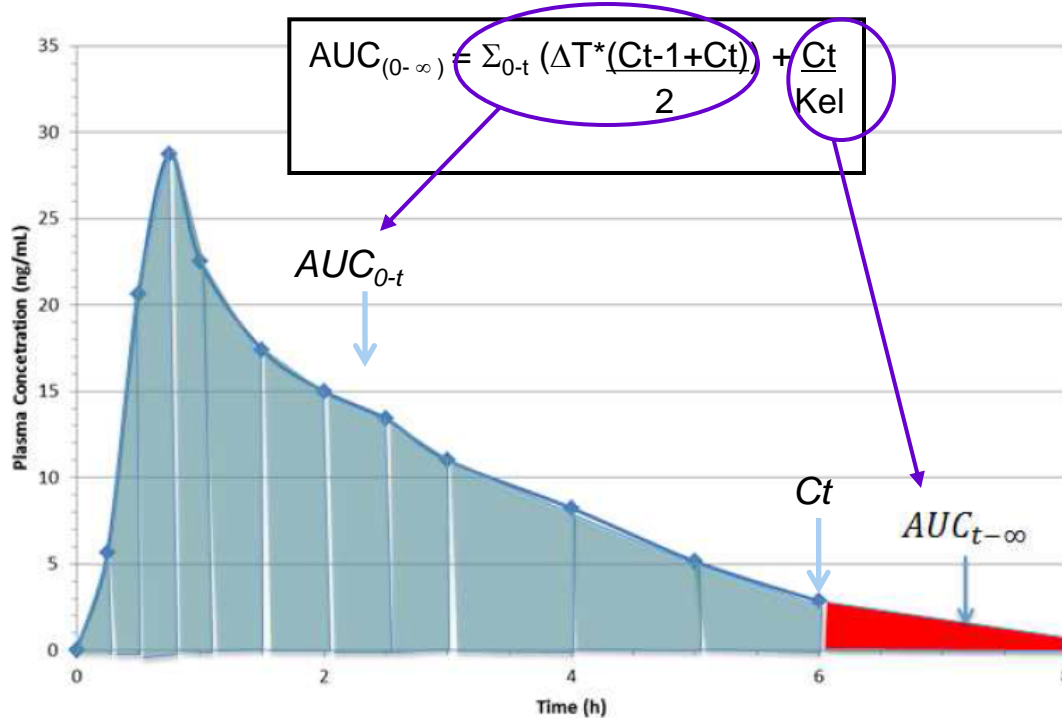
Farmacocinética

Parámetros PK: Área Bajo la Curva (AUC o ABC)

Área total bajo la curva → extrapolación a partir de la última tiempo de toma de muestras (C_t)

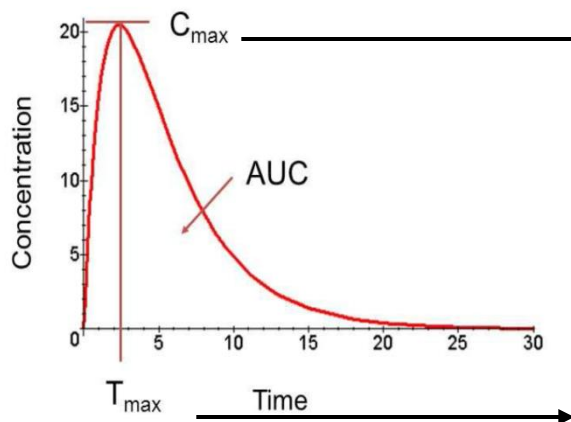
$$AUC_{(0-\infty)} = AUC_{(0-t)} + AUC_{(t-\infty)}$$

$$AUC_{(0-\infty)} = \sum_{0-t} \left(\frac{\Delta T * (C_{t-1} + C_t)}{2} \right) + \frac{C_t}{K_{el}}$$



Se recomienda que el valor extrapolado sea <20% del AUC total

Parámetros PK: C_{max} y T_{max}



Concentración máxima conseguida post administración de un FM

Depende de:

- Dosis administrada: $\uparrow D \rightarrow \uparrow C_{max}$
- Vía de administración

Tiempo necesario post adm. del FM en el cual se consigue la C_{max}

Depende de:

- Características del FM
- Forma farmacéutica
- Vía de administración

Vía extravascular $\rightarrow C_{max}$ y T_{max} dependen de la velocidad de absorción del FM

\downarrow Absorción FM $\rightarrow \downarrow C_{max}$ y $\uparrow T_{max}$

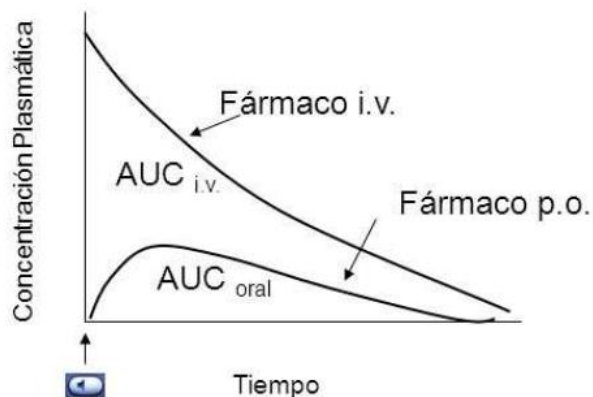
Vía intravenosa $\rightarrow C_{max}$ y T_{max} dependen del tiempo de infusión

\uparrow Tiempo de infusión $\rightarrow \downarrow C_{max}$

Farmacocinética

Parámetros PK: Biodisponibilidad (F)

Fracción de la dosis administrada de un FM que accede de forma inalterada a circulación sistémica.



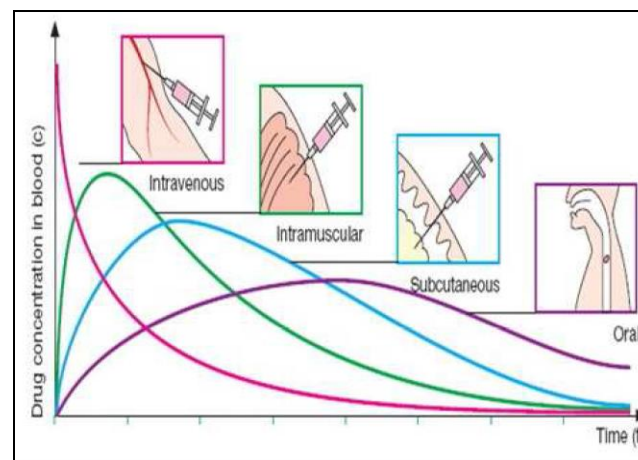
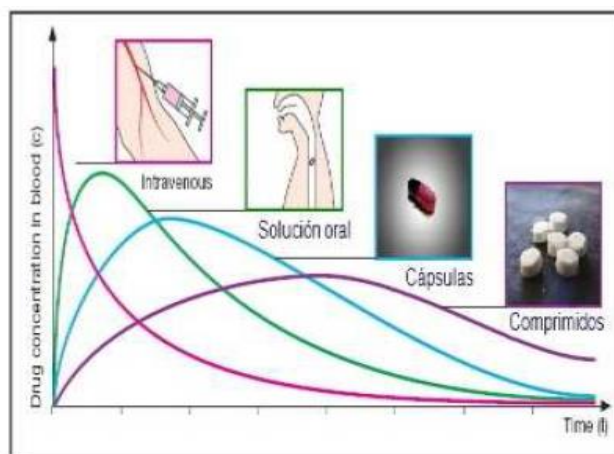
$$F = \frac{AUC_{EV}}{AUC_{IV}}$$

FM administrado por vía extravascular
FM administrado por vía intravenosa

F de la administración IV (bolus) = 100%

Depende de:

- Características del FM
- Forma farmacéutica
- Vía de administración



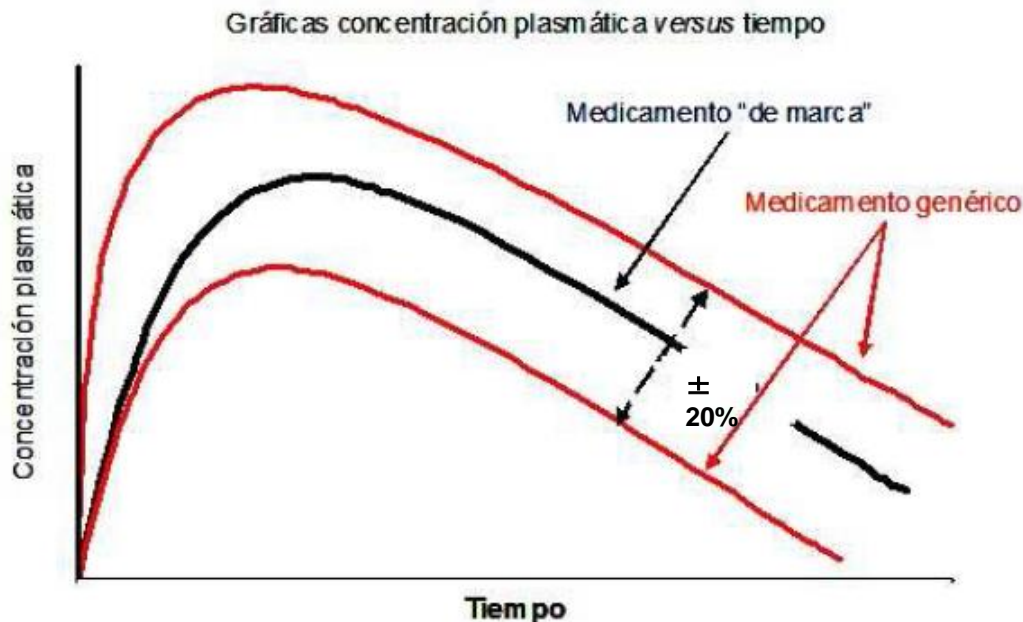
Administración de una =D de un FM en ≠ formas farmacéuticas y ≠ vías de administración.

Farmacocinética

Parámetros PK: Biodisponibilidad (F)

Parámetro muy importante en los estudios de bioequivalencia.

Fármacos genéricos que además de presentar la misma formulación y principio activo respecto al FM ya comercializado, debe ser bioequivalente: **= AUC, = C_{máx}, = T_{máx}**



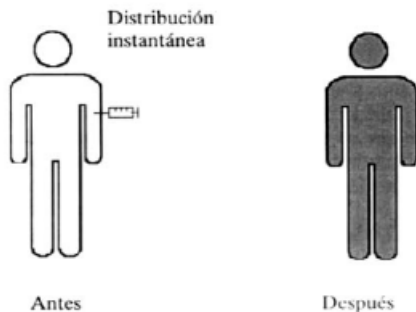
Farmacocinética

Parámetros PK: Volumen de distribución (Vd)

Concepto teórico que expresa la capacidad de distribución de un FM en los diferentes tejidos y líquidos corporales.

El volumen de distribución en el organismo es un volumen aparente, no se trata de un valor real sino de un parámetro farmacocinético que proporciona un valor matemático indicativo del grado de distribución tisular del fármaco.

Relaciona la dosis o cantidad de FM administrada y la concentración plasmática obtenida, considerando el organismo como un único compartimento homogéneo en el que el FM se distribuye instantáneamente



$$Vd = \frac{Qt}{C_{pt}}$$

Cantidad de FM en el organismo en un momento determinado (t)
Concentración plasmática del FM en un momento determinado (t)

C_{pt}= concentración plasmática total= FM-libre y FM-Proteínas

Parámetro característico de cada FM y que depende de:

- Características físico-químicas del FM
- Factores fisiológicos y patológicos: edad, SC, concentración de PP, etc
- Afinidad de unión a proteínas plasmáticas y tisulares

↓ Unión a Proteínas plasmáticas → ↑ Fracción FM libre → ↑ Vd

Farmacocinética

Parámetros PK: Volumen de distribución (Vd)

Organismo humano: 40% Materia Seca + 60% Agua

Individuo 70kg \Rightarrow 42 L Volumen acuoso corporal total

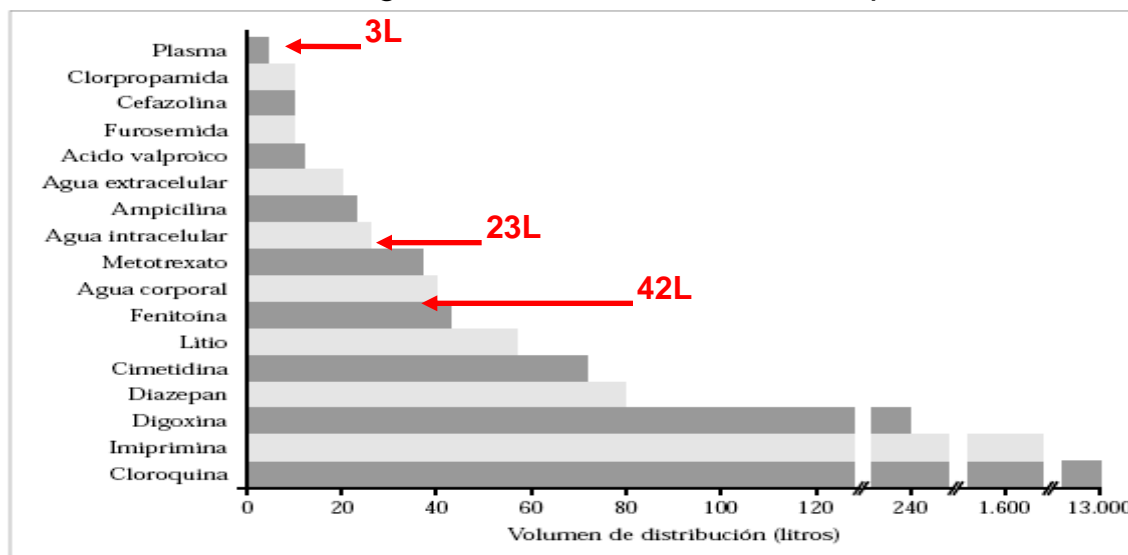


Figura 2
Volumen de distribución de algunos fármacos

Vd <3-15 L \rightarrow FM sin distribución a tejidos y/o gran afinidad a PP

Vd >100-500 L \rightarrow FM con amplia distribución a tejidos

En general, los FM antineoplásicos presentan $\uparrow\uparrow$ Vd: Docetaxel=113L; Doxorubicina=800-3500L/m².

Farmacocinética

Parámetros PK: Aclaramiento plasmático (Clp)

Describe el volumen plasmático de un FM por unidad de tiempo que el organismo es capaz de depurar.

Parámetro que refleja los procesos del organismo implicados en la eliminación de un FM, incluyendo todos los mecanismos de eliminación (renal, hepático, etc)

$$Clp = Cl_{\text{renal}} + Cl_{\text{hepático}} + Cl_{\text{otros}}$$

Parámetro importante y característico de cada FM.

En oncología clínica, tiene gran relevancia ya que relaciona la D de FM administrada con el AUC.

$$Clp = \frac{\text{Dosis} \times F}{\text{AUC}} \text{ (L/h)}$$

$$Clp = Vd \times Kel \text{ (L/h)}$$

Para una = Dosis: $\uparrow Clp \rightarrow \downarrow AUC$

D dentro del intervalo de linealidad de un FM \rightarrow Clp se mantendrá constante

D que provoque saturación de la eliminación de un FM \rightarrow Clp disminuirá.

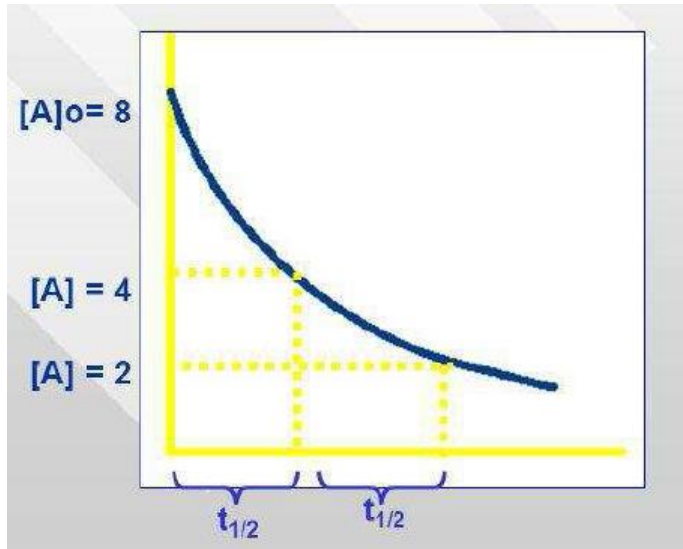
El Cl describe el proceso de eliminación de un FM, pero no expresa el tiempo en que es eliminado!!

Farmacocinética

Parámetros PK: Semivida de eliminación ($T_{1/2}$)

Parámetro que expresa el tiempo necesario para que la mitad del FM sea eliminado de la circulación sanguínea → Tiempo en el que se elimina el 50% de la concentración plasmática de un FM.

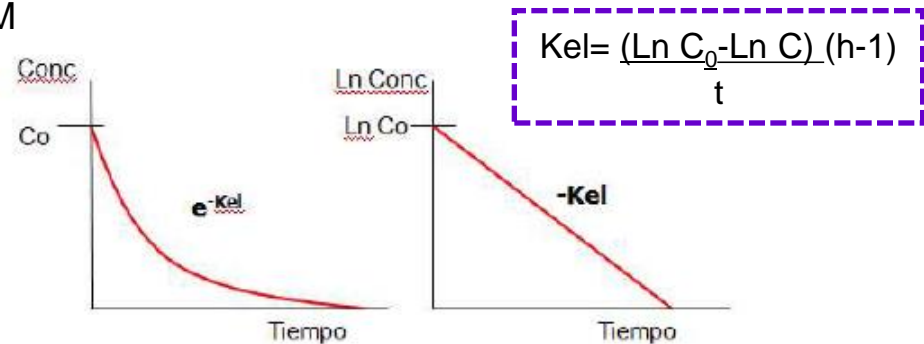
Parámetro que depende de las características físico-químicas del FM y de factores demográficos (edad, etc) y patológicos (insuficiencia renal, etc.)



$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{K_{el}} = \frac{0,693}{K_{el}} \text{ (h)}$$

Constante de eliminación (K_{el}) de un FM

Parámetro representativo de la velocidad de eliminación de un FM



↑ K_{el} → ↑ Velocidad de eliminación ⇨ ↓ $T_{1/2}$

Parámetros PK: K_{el} , $T_{1/2}$ y Cl_p

Constante de eliminación (K_{el})

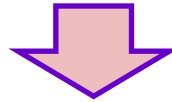
Velocidad a la que se elimina un FM

Vida media de eliminación o Semivida ($T_{1/2}$)

Tiempo necesario para eliminar la mitad del FM

Aclaramiento plasmático (Cl_p)

Volumen plasmático del FM que es depurado por unidad de tiempo



PROCESO DE ELIMINACIÓN DE UN FM

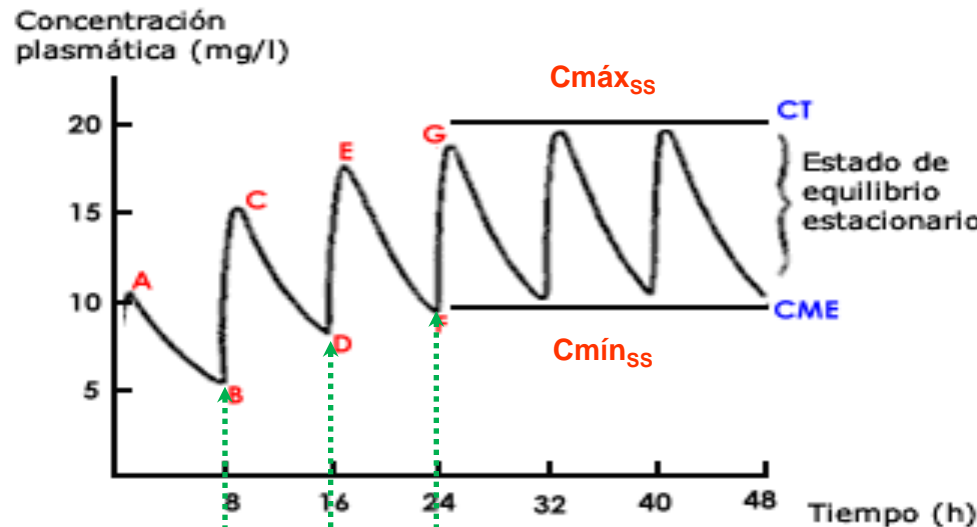
Farmacocinética

Parámetros PK: Estado de equilibrio estacionario (SS)

Momento en el que se alcanza el equilibrio de distribución entre sangre y resto de fluidos, órganos y tejidos.

Las concentraciones fluctúan de forma constante entre un valor máximo ($C_{\max_{SS}}$) y un valor mínimo ($C_{\min_{SS}}$) → las fluctuaciones son proporcionales al intervalo entre dosis- $T_{1/2}$ del FM.

Para D múltiples, el equilibrio estacionario se alcanza 5-7 veces el valor de $T_{1/2}$ del FM, independientemente de la dosificación del FM.



Interesa mantener controlada la fluctuación dentro del margen terapéutico (MT) del FM:

$$C_{\max_{SS}} < CMT$$

$$C_{\min_{SS}} > CME$$

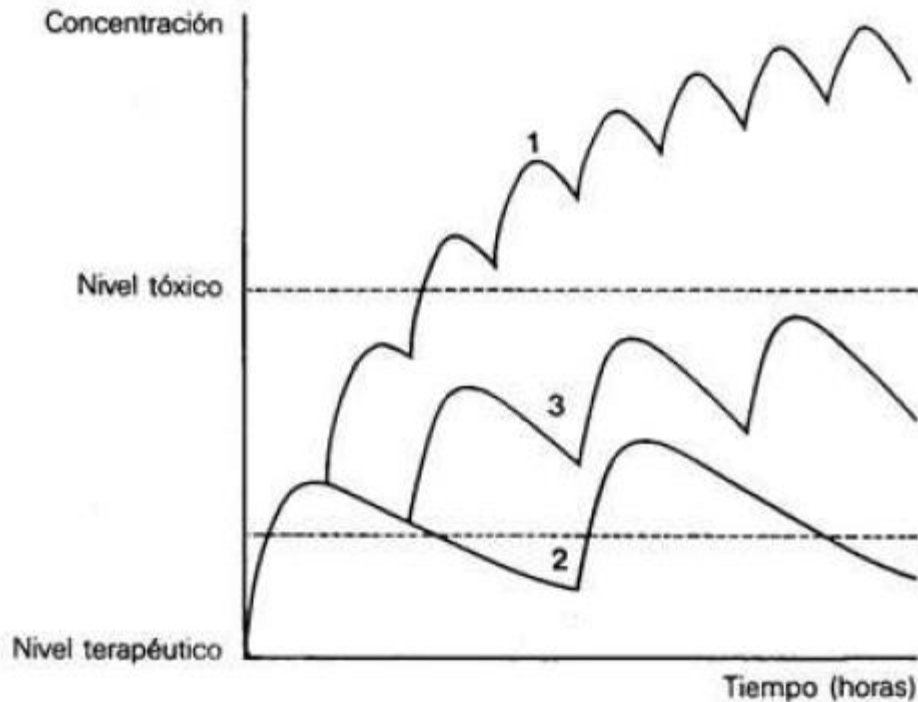
D D D
Posología cada 8 h

C_{SS} = Concentración promedio en estado de equilibrio estacionario
 $C_{SS} = AUC / \text{intervalo posológico}$

Farmacocinética

Parámetros PK: Estado de equilibrio estacionario (SS)

Evolución de la concentración plasmática de un FM según distintas pautas posológicas, estableciendo la frecuencia de administración en función de la $T_{1/2}$ del FM.



Curva 1: $0,5 \times T_{1/2}$

Curva 2: $2 \times T_{1/2}$

Curva 3: $1 \times T_{1/2}$

Perfil PK de un FM en humanos

Determinación de los principales parámetros PK
Establecer el perfil PK de nuevos FM o de la combinación de FM
Correlacionar el perfil PK vs respuesta-toxicidad

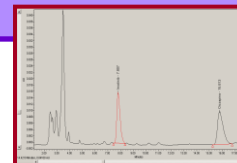
DISEÑO ESTUDIO PK
(CIRCUITO DE MUESTRAS)



DESARROLLO Y VALIDACIÓN
MÉTODO ANALÍTICO



ANÁLISIS DE MUESTRAS
INTERPRETACIÓN DE
RESULTADOS



- Esquema de dosificación y muestreo basado en resultados de estudios preclínicos:
 - 10-20 extracciones sanguíneas
 - Obtenidas pre-durante-post administración del FM en estudio → idealmente, hasta $5 \times T_{1/2}$
 - Administración IV por vía periférica → Extracciones sanguíneas en el brazo contralateral
 - Obtención de muestras de otras matrices biológicas: orina, LCR, etc
 - Métodos analíticos con gran sensibilidad → Límites de cuantificación lo más bajos posibles

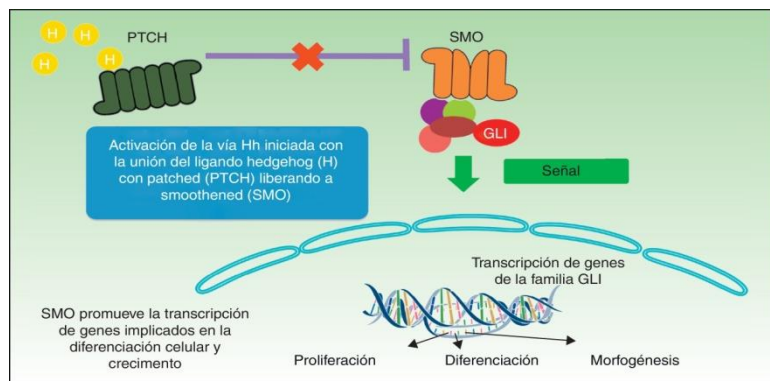
Estudios PK en Ensayos Clínicos III

Caso práctico: Estudio de la PK de la combinación de LDE225 y Docetaxel

Ensayo Fase Ib con escalada de dosis, abierto, multicéntrico para evaluar LDE225 en combinación con Docetaxel en pacientes con Cáncer de Mama Avanzado (CMA) Triple Negativo (TN).

El objetivo principal es determinar la dosis máxima tolerada (DMT), la toxicidad limitante de dosis (TLD) y la dosis recomendada para el fase II (DRF2) de la combinación.

Dentro de los objetivos secundarios se contempla analizar la PK de la combinación de docetaxel con LDE225.



LDE225, potente y selectivo antagonista de Smo que actúa como inhibidor de la vía Hh, implicada en procesos de proliferación, diferenciación y supervivencia y que aparece alterada en varios tipos de cáncer.

Docetaxel, FM del grupo de los taxanos, que actúa bloqueando la división celular, provocando la muerte celular.

Esquema de tratamiento:

NIVEL DOSIS	LDE225	DOCETAXEL
1	400 mg/24h	75 mg/m ² D1/Ciclos 21 días
2	600 mg/24h	75 mg/m ² D1/Ciclos 21 días
3	800 mg/24h	75 mg/m ² D1/Ciclos 21 días
-1	400 mg/24h	60 mg/m ² D1/Ciclos 21 días

Ciclo 1	1	2	3	4	5	6	7
	8	9	10	11	12	13	14
	15	16	17	18	19	20	21
Ciclo 2	1	2	3	4	5	6	7
	8	9	10	11	12	13	14
	15	16	17	18	19	20	21
Ciclo 3	1	2	3	4	5	6	7
....	8	9	10	11	12	13	14
	15	16	17	18	19	20	21

Estudios PK en Ensayos Clínicos I/II

Caso práctico: Estudio de la PK de la combinación de LDE225 y Docetaxel

¿¿De que FM se deberían hacer las determinaciones PK??

¿¿ Se debe incluir la determinación PK de los principales metabolitos

¿¿ En qué días se deberían hacer las determinaciones PK??

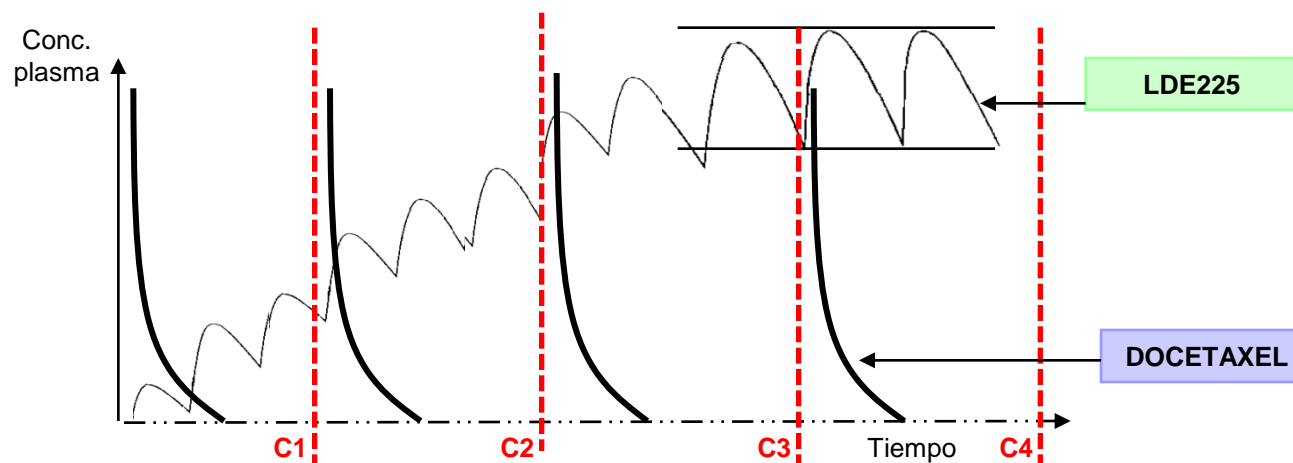
¿¿Cual sería el número total y los tiempos de extracción de muestras sanguíneas más idóneos??

PK	LDE225	DOCETAXEL
ADMINISTRACIÓN	Oral cada 24h PK lineal: intervalo dosis 100-400mg	Perfusión IV PK lineal intervalo dosis recomendado
ABSORCIÓN	T _{max} =2-4h Dieta rica en grasas: ↑C _{max} y ↑AUC	Perfusión IV
DISTRIBUCIÓN	↑Unión a proteínas >97% albúmina y AAGP V _d = 9170L	↑Unión a proteínas >95% AAGO, albúmina y lipoproteínas V _d = 113L
METABOLITZACIÓN	CYP3A4 Ppal metabolito en plasma inactivo	CYP3A4 y CYP3A45 4 metabolitos ↓activos
ELIMINACIÓN	93% heces; 2% orina T _{1/2} =28 días	75% heces; 6% orina T _{1/2} =11 horas Cl=21 L/h/m ² (50% variabilidad)

Estudios PK en Ensayos Clínicos I/II

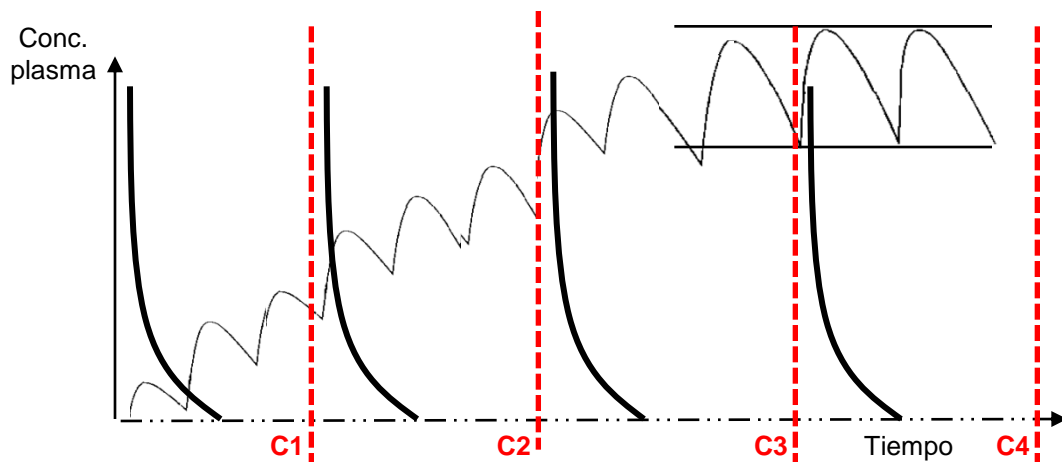
Caso práctico: Estudio de la PK de la combinación de LDE225 y Docetaxel

PK	LDE225	DOCETAXEL
ADMINISTRACIÓN	Oral cada 24h PK lineal: intervalo dosis 100-400mg	Perfusión IV PK lineal intervalo dosis recomendado
ABSORCIÓN	T _{max} =2-4h Dieta rica en grasas: ↑C _{max} y ↑AUC	Perfusión IV
DISTRIBUCIÓN	↑Unión a proteínas >97% albúmina y AAGP V _d = 9170L	↑Unión a proteínas >95% AAGO, albúmina y lipoproteínas V _d = 113L
METABOLITZACIÓN	CYP3A4 Ppal metabolito en plasma inactivo	CYP3A4 y CYP3A45 4 metabolitos ↓activos
ELIMINACIÓN	93% heces; 2% orina T _{1/2} =28 días	75% heces; 6% orina T _{1/2} =11 horas Cl=21 L/h/m ² (50% variabilidad)



Estudios PK en Ensayos Clínicos III

Caso práctico: Estudio de la PK de la combinación de LDE225 y Docetaxel



LDE225

Determinación PK: C_{\min} en el Día 1 de los Ciclos 2, 3, 4 y 5.

Tiempos de extracción: 0h, pre-dosis.

DOCETAXEL

Determinación PK: AUC(0-24h), en el Día 1 del Ciclo 1 y 2.

Tiempos de extracción: 0, 30min post-inicio infusión,

5-10min pre-final infusión,

0.5, 1.5, 4, 8 y 24h post final de la infusión.

Ciclo 1	1	2	3	4	5	6	7
	8	9	10	11	12	13	14
	15	16	17	18	19	20	21
Ciclo 2	1	2	3	4	5	6	7
	8	9	10	11	12	13	14
	15	16	17	18	19	20	21
Ciclo 3	1	2	3	4	5	6	7
	8	9	10	11	12	13	14
	15	16	17	18	19	20	21
Ciclo 4	1	2	3	4	5	6	7
	8	9	10	11	12	13	14
	15	16	17	18	19	20	21
Ciclo 5	1	2	3	4	5	6	7
	8	9	10	11	12	13	14
	15	16	17	18	19	20	21

Estudios PK en Ensayos Clínicos III

Caso práctico: Estudio de la PK de la combinación de LDE225 y Docetaxel

Efecto de LDE225 sobre la PK de Docetaxel:

En la evaluación de la potencial interacción de LDE225 sobre la PK de Docetaxel, el parámetro PK más relevante es el CI plasmático de docetaxel.

- CI promedio obtenido en D1C1: 48,76L/h
- CI promedio obtenido en D1C2: 42,67L/h

No se obtienen cambios significativos en el proceso de eliminación de docetaxel, tras recibir dosis diarias de LDE225

Efecto de Docetaxel sobre la PK de LDE225:

Análisis comparativo entre el valor promedio de Cmin obtenido en la población del estudio, en los pacientes tratados con la combinación de los 2FM, y el valor promedio de Cmin obtenido bajo condiciones de monoterapia, según los datos publicados.

Los resultados obtenidos muestran que con la coadministración de docetaxel, los valores de Cmin de LDE225 tienden a ser inferiores respecto a los valores obtenidos en condiciones de monoterapia, pero esta tendencia no resulta ser estadísticamente significativa.

Conclusiones:

En la población estudiada, pacientes con CMA TN en tratamiento con LDE225 en combinación con Docetaxel , no se obtienen interacciones farmacológicas significativas.

MUCHAS GRACIAS!!

Laboratorio de Farmacocinética. Farmacia ICO Metropolitana.

Hospital Duran i Reynals. Planta 0. Tlf. **93 260 70 42**

Nuri Quer: nquer@iconcologia.net

Carme Muñoz: cms@iconcologia.net

Núria Gonzalo: ngonzalo@iconcologia.net