

Las Matemáticas en el I+D galénico



Matías Llabrés Martínez

Catedrático de Farmacia y Tecnología Farmacéutica
Departamento de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica
Universidad de La Laguna

Resumen

Tal como hoy lo conocemos, el medicamento es fruto del desarrollo científico del siglo XX. Es durante este período cuando el empirismo que sustentaba la búsqueda de nuevos fármacos y su empleo en el tratamiento de las enfermedades empieza a dar paso al conocimiento científico, y cuando la preparación artesanal da paso a la manufactura industrial.

Si tuviéramos que sintetizar las características del I+D en el sector farmacéutico actual, no dudaríamos en resaltar la rápida incorporación de los avances científicos al desarrollo de nuevos fármacos. Dos datos para avalar esta hipótesis: en el informe de la OCDE *Knowledge Based Economy*, la industria farmacéutica se incluye dentro del grupo de alta tecnología, junto con la industria aerospacial, computadoras y ofimática, y electrónica y comunicaciones; el desarrollo de un nuevo fármaco supone una inversión de unos 500 millones de euros y 11 años de investigación.

Sin embargo, detrás del coste de desarrollo de un nuevo fármaco se esconde la historia de un fracaso: tan sólo 1 de cada 2000 nuevas moléculas ensayadas llegan finalmente al mercado, y es precisamente la constatación de este fracaso la que está promoviendo nuevos métodos para el desarrollo de fármacos. No es de extrañar por tanto que las nuevas estrategias primen los requisitos relacionados con la absorción y la biodistribución, y en segundo lugar con la toxicidad, así como el uso de modelos teóricos que permitan diferenciar las moléculas aceptables como fármacos de aquellas que no lo son.

Mi experiencia personal se ha centrado en la evaluación de la biodisponibilidad y bioequivalencia, centro de la disciplina conocida con el nombre de Biofarmacia. Esta parcela del desarrollo galénico nos permite diseñar formas de dosificación de medicamentos para modular la velocidad de absorción, comparar la biodisponibilidad de dos o más formulaciones o estudiar el efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad, por citar algunos ejemplos representativos. Este tipo de ensayo está estrechamente relacionado con la evaluación de la calidad de los medicamentos, y sujeto a normas legales tanto en Europa, a través de la Agencia Europea para la Evaluación de los Medicamentos, como en los EEUU, a través de la Food and Drug Administration.

En Europa todavía es de aplicación el método clásico para la evaluación de la bioequivalencia, basado en un diseño experimental cruzado y en la interpretación de los resultados mediante el análisis de la varianza. En el año 2001 entró en vigor en EEUU una nueva directiva en la que se especifica el uso de estadísticos no lineales basados en los componentes de la varianza. La evaluación de la absorción de formulaciones de cesión modificada se basa en el empleo de modelos lineales y en la aplicación de las técnicas de convolución y de deconvolución. Ambos grupos de técnicas serán analizados sobre los datos

obtenidos en el Laboratorio de Farmacia Galénica de la Universidad de La Laguna a lo largo de los últimos años.

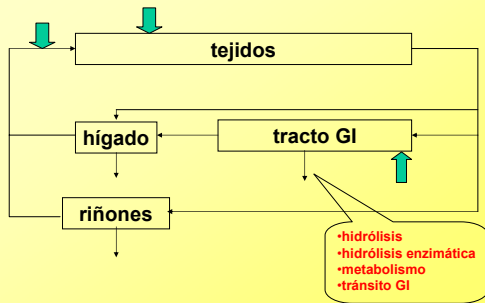
LA MATEMÁTICA EN EL I+D GALÉNICO

Matías Lladrés
 Dpto. de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica
 Facultad de Farmacia

Desarrollo de un nuevo medicamento

AREA	PRE - CLÍNICA	CLÍNICA	POST-COMERCIALIZACION	
	FASE I	FASE II	FASE III FASE IV	
TOXICOLÓGICA	<ul style="list-style-type: none"> • toxicidad aguda • mutagenicidad 	<ul style="list-style-type: none"> • toxicidad sub-aguda • toxicidad aguda 		
ANALÍTICA	<ul style="list-style-type: none"> • desarrollo métodos analíticos 	<ul style="list-style-type: none"> • validación métodos analíticos 		
CLÍNICA		<ul style="list-style-type: none"> • toxicidad subcrónica • dosis máxima tolerada 	<ul style="list-style-type: none"> • eficacia y seguridad 	<ul style="list-style-type: none"> • eficacia y seguridad clínica • reacciones adversas
METABOLISMO Y FARMACOCINETICA		<ul style="list-style-type: none"> • disposición (Vd, Cl, t_{1/2}) • biodisponibilidad • ADME (t^oC, H) 	<ul style="list-style-type: none"> • variabilidad farmacocinética • linealidad • ADME en régimen de dosis múltiple 	<ul style="list-style-type: none"> • bioequivalencia • linealidad • alimentos • Farmacocinética de poblaciones: edad, insuficiencia renal, insuficiencia hepática • interacciones
FARMACOTÉCNICA	<ul style="list-style-type: none"> • preformulación • desarrollo galénico 	<ul style="list-style-type: none"> • selección formas de dosificación 	<ul style="list-style-type: none"> • elaboración a escala piloto • especificaciones técnicas y capacidad del proceso • sistemas de control de calidad • coste del proceso 	<ul style="list-style-type: none"> • validación (cada 2 años) • SUPAC (Scale-up and Post Approval Changes)

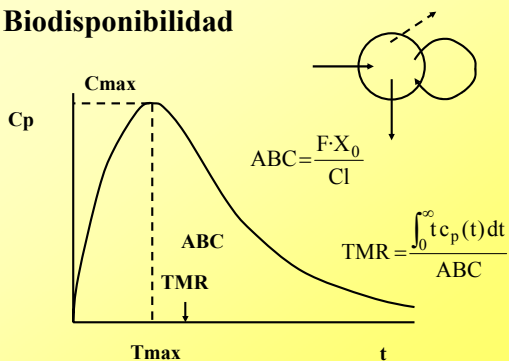
Biodistribución de fármacos



Biodisponibilidad y Bioequivalencia. I

- **Biodisponibilidad.** Velocidad y extensión en que la sustancia activa o principio terapéutico se absorbe a partir de una forma farmacéutica y alcanza el lugar de acción. (CPMP, 1998)

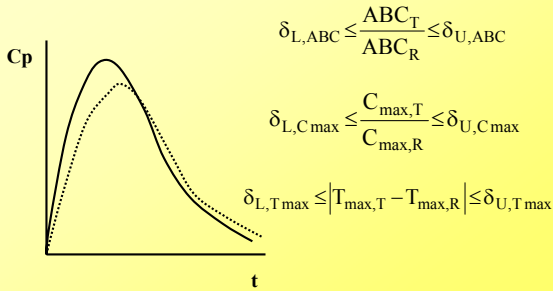
Biodisponibilidad



Biodisponibilidad y Bioequivalencia. II

- **Bioequivalencia.** Dos medicamentos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, y si sus biodisponibilidades (velocidad y extensión) después de la administración en igual dosis molar son similares de tal forma que sus efectos – eficacia y seguridad – son esencialmente los mismos.

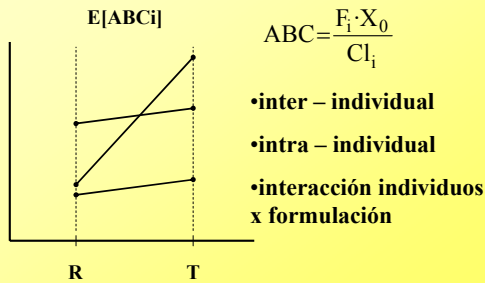
Bioequivalencia



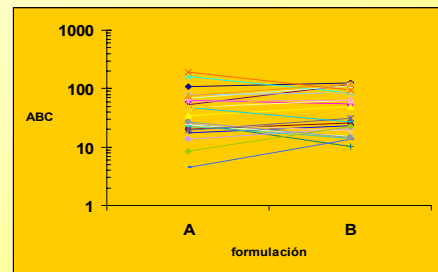
Evaluación de la Bioequivalencia

- La biodisponibilidad no es un parámetro unidimensional ni es directamente mensurable.
- Debe considerarse la tendencia central y la dispersión de los parámetros utilizados.
- La hipótesis estadística debe formular la equivalencia entre ambos medicamentos.
- Debe declararse el riesgo del paciente (probabilidad de aceptar la bioequivalencia cuando es falsa).

Origen de la variabilidad y criterios de bioequivalencia



Bioequivalencia individual: ganisetrón (Cupissol y cols., 1993)



Evaluación de la bioequivalencia. Comparación de promedios. I

		per.	
		1	2
sec	1	R	T
	2	T	R

$$x_{ijk} = \tilde{\mu} \tilde{S}_{ik} \tilde{P}_j \tilde{F}_{(j,k)} \tilde{e}_{ijk}$$

$$y_{ijk} = \ln(x_{ijk}) = \mu + S_{ik} + P_j + F_{(j,k)} + e_{ijk}$$

$$S_{ik} \sim N(0, \sigma_S^2); e_{ijk} \sim N(0, \sigma_R^2) \text{ ó } N(0, \sigma_T^2)$$

Evaluación de la bioequivalencia. Comparación de promedios. I

$$w_{ik} = \left(\frac{x_{i2k}}{x_{i1k}} \right)^{1/2}; d_{ik} = \frac{1}{2}(y_{i2k} - y_{i1k})$$

$$E(d_{ik}) = \begin{cases} \frac{1}{2}[(P_2 - P_1) + (F_T - F_R)], & k=1 \\ \frac{1}{2}[(P_2 - P_1) + (F_R - F_T)], & k=2 \end{cases}$$

$$\sigma_d^2 = \frac{1}{4}(\sigma_R^2 + \sigma_T^2)$$

Evaluación de la bioequivalencia: tipos de ensayos (CPMP, 1995)

- ensayos para probar la superioridad

$$H_0: \mu_T - \mu_P = 0$$

$$H_1: \mu_T - \mu_P > \Delta$$

- ensayos para probar la equivalencia

$$H_{10}: \mu_T - \mu_R \leq \Delta_{INF} \text{ vs } H_{11}: \mu_T - \mu_R > \Delta_{INF}$$

$$H_{11}: \mu_T - \mu_R \geq \Delta_{SUP} \text{ vs } H_{11}: \mu_T - \mu_R < \Delta_{SUP}$$

Doble prueba test – t (CPMP, 2001; FDA, 2001)

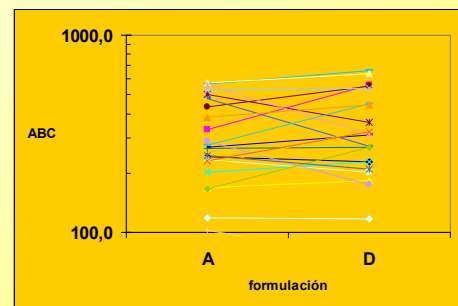
$$t_{INF} = \frac{(\bar{y}_T - \bar{y}_R) - \Delta_{INF}}{s_d}$$

$$t_{SUP} = \frac{(\bar{y}_T - \bar{y}_R) - \Delta_{SUP}}{s_d}$$

Bioequivalencia individual: diseño experimental

sec.	período			
	1	2	3	4
1	R	T	R	T
2	T	R	T	R
3	R	T	T	R
4	T	R	R	R

Bioequivalencia individual: verapamilo (Esinhart y Chinchilli, 1994)



Origen de la variabilidad y criterios de bioequivalencia

- Bioequivalence and interchangeability (Hwang et al. 1978)
- 75/75 Rule (Fed. Register, 1978)
- Comparación de dos formulaciones de amoxicilina según un falso cuadrado latino (Llabrés y cols. 1979)
- The subject-by-formulation interaction as a criterion of interchangeability of drugs (Ekbohom and Melander, 1989)

Criterios de bioequivalencia (Anderson and Hauck, 1990)

- Bioequivalencia poblacional.** El producto ensayado es bioequivalente con el de referencia para una gran proporción de la población (*prescripción*).
- Bioequivalencia individual.** La probabilidad de bioequivalencia para un individuo particular es elevada (*intercambio*).

**Bioequivalencia individual:
variabilidad intra - individual**

⇒ valores esperados:

$$\text{var}[\mu_{T,j} - \mu_{R,j}] = \sigma_D^2$$

⇒ valores actuales:

$$\text{var}[y_{T,j} - y_{R,j}] = \sigma_D^2 + \sigma_{w,T}^2 + \sigma_{w,R}^2$$

**Bioequivalencia individual:
procedimientos**

categoria	referencias
interac. ind. x form.	Ekbohm y Melander (1989)
intervalos de tolerancia	Anderon y Hauck (1990), Esinhart y Chinchille (1994)
momentos de segundo orden	Scheiner (1992), Schall y Luus (1993), Holder y Hsuan (1993), Endrenyi (1994), Llabrés (1997)
probabilísticos	Schall (1995)

**Evaluación de la bioequivalencia individual
(Williams, 1997; FDA, 2001)**

$$\Theta_S = \frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + C_1 \cdot \sigma_D^2 + C_2 \cdot (\sigma_{w,T}^2 - \sigma_{w,R}^2)}{\sigma_{w,R}^2} \leq M_{ms}$$

$$M_{ms} = \begin{cases} M_{\mu} & \sigma_{w,R}^2 \leq \sigma_{w,0}^2 \\ M_{\mu} \frac{\sigma_{w,R}^2}{\sigma_{w,0}^2} & \sigma_{w,R}^2 > \sigma_{w,0}^2 \end{cases}$$

Furosemida

Ekbohm y Melander (1989)

	$C_1 = 1$	$C_1 = 1$
	$C_2 = 1$	$C_2 = 0$
LC sup 95%	0,112	0,0952
$\sigma_{w,R}^2$	0,0404	0,0417
	valores críticos	
$\sigma_{w,0}^2 = 0,15^2$	0,0894	0,0922
$\sigma_{w,R}^2 = 0,20^2$	0,0503	0,0519

Expectativas y logros en el diseño de formas farmacéuticas de cesión modificada para administración oral

Matías Lladrés
Facultad de Farmacia
Universidad de La Laguna
VI Congreso de la
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA INDUSTRIAL Y
GALÉNICA
3ª Jornadas de Tecnología Farmacéutica
ASOCIACIÓN DE FARMACÉUTICOS DE LA INDUSTRIA
Granada, 9-11 de Febrero de 2003

Terminología

- Cesión modificada (*modified release*):
 - cesión diferida (*delayed release*, EMEA, FDA),
 - cesión prolongada (*prolongued release*, EMEA; *extended release*, FDA).

Diseño racional de formulaciones de cesión sostenida

- Criterios para la selección del principio activo.
- Criterios para la selección de la forma de dosificación.
- Evaluación, control de calidad, cambio de escala y modificaciones posteriores a la autorización (SUPAC).

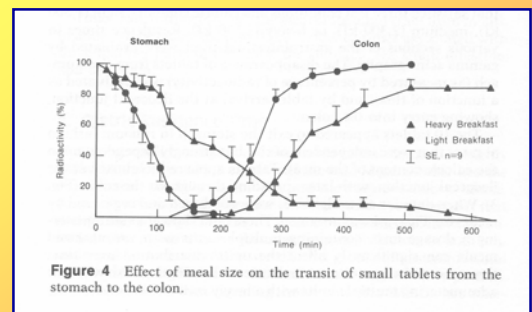
Criterios de selección del fármaco

- CPMP/EWP/280/96, Jul 1999
- ADME / toxicidad
- Absorción:
 - Absorción por difusión pasiva.
 - Velocidad de absorción alta para mantener la condición de sumidero a lo largo de todo el tránsito intestinal.
 - No metabolismo pre-sistémico.

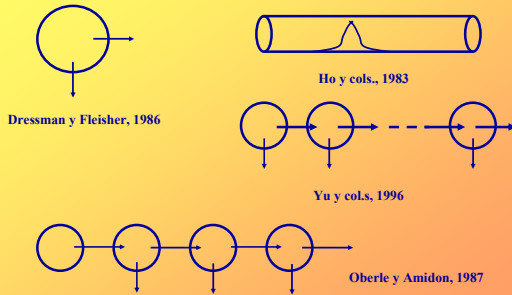
Criterios de selección del fármaco (continuación)

- Biodisponibilidad formas orales de cesión modificada:
 - solubilidad y velocidad de cesión,
 - permeabilidad,
 - tránsito gastro – intestinal de la forma de dosificación y tiempo de residencia en el área de absorción

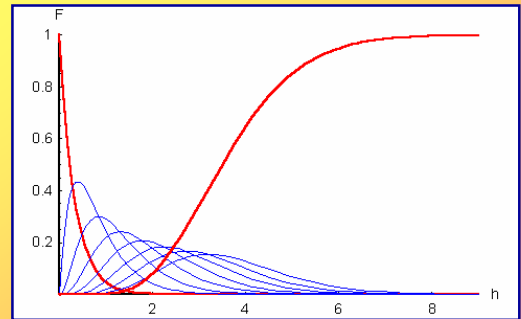
Tránsito gastro – intestinal y tiempo de residencia en el área de absorción



Predicción de la biodisponibilidad



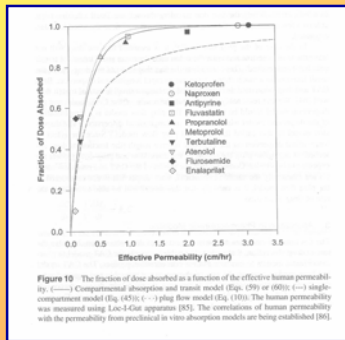
Modelo de tanques en serie



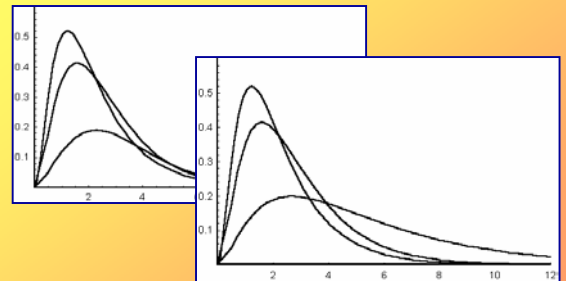
Predicción de la biodisponibilidad

$$F = 1 - \left(1 + \frac{2P_{\text{eff}} \bar{T}_{\text{si}}}{7R} \right)^{-7}$$

Yu y cols., 2000



Tránsito GI y biodisponibilidad



Biodisponibilidad intra - colon

Fármaco	ref.	F %
Furosemida	po	3
ciprofloxacina	po	7
nitrendipina	po	72
Teofilina	ig	86
	po	91
Metoprolol	ig	109

Antonin, 1993

Europa. EMEA

- Note for guidance on quality of modified release products: A: Oral dosage forms. B: Transdermal dosage forms. Section I (Quality) (CPMP/QWP/604/96). Jul 1999
- Note for guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: Section II (Pharmacokinetic and clinical evaluation) (CPMP/EWP/280/96). Jul 1999

USA. FDA: Guidances for Industry

- Extended release oral dosage forms: Development, evaluation, and application of in vitro / in vivo correlations. (BP2, Sep 1977)
- SUPAC – MR: Modified release solid oral dosage forms. (CMC8, Sep 1997)
- SUPAC IR/MR: Immediate release and modified release solid oral dosage forms. Manufacturing equipment addendum. (CMC9 Rev. 1, 1999)

USA. FDA: Guidances for Industry Continuación

- Guidance for Industry. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug product – General considerations. CDER, BP, Oct 2000. Sección 5D
- Statistical approaches to establishing bioequivalence. CDER, Jan 2001

Objetivos documento BP2 (CDER, 1997):

- Métodos para desarrollar una IVIVC y evaluar su predictabilidad.
- Utilizar una IVIVC para fijar las especificaciones del test de velocidad de disolución.
- Aplicar una IVIVC para sustituir un ensayo de bioequivalencia durante el proceso de aprobación y en SUPAC



Categorías IVIVC

Nivel	Descripción / Comentarios
A	Punto – punto entre la curva de disolución in vitro y la de cesión in vivo.
B	Momentos estadísticos de la curva de disolución y la curva de niveles plasmáticos
C	Punto- parámetro
D	Más de un punto – más de un parámetro

IVIVC – Nivel A. Procedimientos FDA – CDER BP 2, 1007, sección III A

- Deconvolución y verificación de la correlación entre la cantidad cedida *in vivo* y la cantidad cedida *in vitro*.
- Convolución y verificación de la correlación entre la respuesta observada y la respuesta predicha.

Integral de convolución

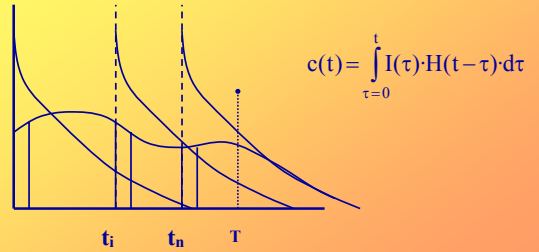


$$H(t) = \sum_{i=1}^m a_i e^{-\lambda_i t}$$

$$c(t) = \int_{\tau=0}^t I(\tau) \cdot H(t-\tau) \cdot d\tau$$

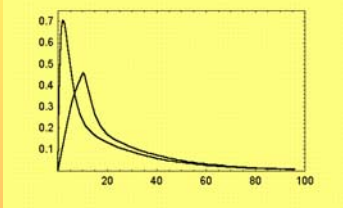
Integral de Convolución

$$c(T) = I_0 \cdot \Delta t \cdot H(T) + \dots + I_i \cdot \Delta t \cdot H(T-t_i) + \dots + I_n \cdot \Delta t \cdot H(T-t_n)$$



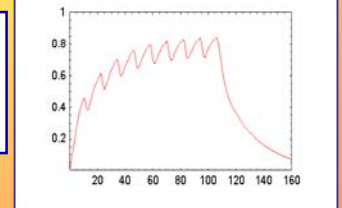
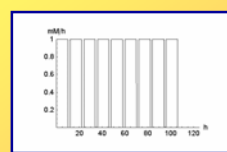
Convolución. Integración simbólica

```
M = - 0.540 Exp[- 0.6082 t] + 0.510 Exp[- 0.4615 t] +
0.030 Exp[- 0.0407 t];
R = 1 - UnitStep[t - 10];
H = FullSimplify[Chop[Integrate[R * (M /. t -> T - t), {t, 0, T}]]];
```

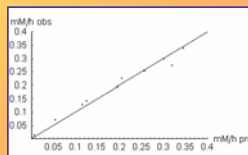
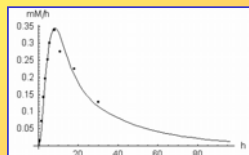
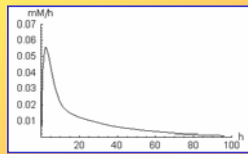
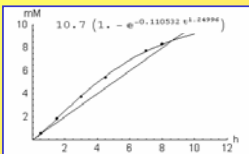


Convolución. Dosis múltiples

```
funR[tr_, tdos_List] := (1 - UnitStep[t - tr]) *
Sum[UnitStep[t - tdos[[i]] +
(1 - UnitStep[t - (tdos[[i]] + tr)]),
{i, 2, Length[tdos]}]
R = funR[10, {0, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96}]
```



IVIVC Nivel A - Método de convolución



Métodos de deconvolución.

Antecedentes

- Nelson – Schaldemose (1959)
- Wagner – Nelson (1963)
- Loo – Riegelman (1968)
- Resigno – Segre (1966)
- Vaughan – Denis (1978)
- Veng Pedersen (1980)
- Sparacino y cols. (2001)

Métodos de deconvolución.

Limitaciones

- Número de puntos experimentales reducido y distribuidos irregularmente en el tiempo
- Error experimental
- Variabilidad inter e intra individual de la función de ponderación

Métodos de deconvolución. I

$$c(s) = i(s) \cdot h(s)$$

$$\frac{1}{s} i(s) = c(s) \frac{1}{s \cdot h(s)}$$

$$\int_{0^+}^t I(\tau) d\tau = \int_{\tau=0}^t C(\tau) \cdot G(t-\tau) d\tau$$

$$G(t) = L^{-1} \left[\frac{1}{s \cdot h(s)} \right]$$

Métodos de deconvolución. II

$$c_p(t_j) = \sum_{i=1}^j \left(\int_0^{t_j - t_{i-1}} H(\tau) d\tau - \int_0^{t_j - t_i} H(\tau) d\tau \right) I(t_j)$$

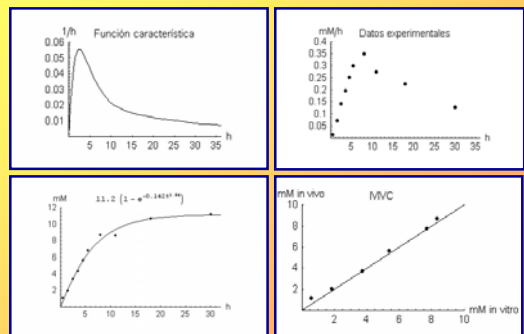
$$\mathbf{c} = \mathbf{G} \cdot \mathbf{I}$$

solución directa: $\mathbf{I} = \mathbf{G}^{-1} \cdot \mathbf{c}$

mínimos cuadrados: $\mathbf{I} = (\mathbf{G}^T \cdot \mathbf{G})^{-1} \cdot \mathbf{c}$

filtrado: $\mathbf{I} = (\mathbf{G}^T \cdot \mathbf{G} + \gamma \mathbf{P}^{-1})^{-1} \cdot \mathbf{G}^T \cdot \mathbf{c}$

IVIVC – Método de deconvolución



Conclusiones (I):

- Solubilidad y permeabilidad

Lipinski, 2000

Conclusiones (II):

- Permeabilidad colónica:
 - Alta: centrar el diseño en el control de la cesión
 - Baja: centrar el diseño en el control de la velocidad de tránsito gastro – intestinal y de la cesión.