

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

3. RESULTADOS

INDICE

3.1 VALIDACIONES ANALITICAS	173
3.1.1 PERFIL DE PRECISION DE LA CURVA ESTÁNDAR.....	173
3.1.2 DETERMINACION DEL LIMITE DE CUANTIFICACION (LOQ)	174
3.1.3 DETERMINACION DEL PARALELISMO	176
3.1.4 DETERMINACION DE LA EXACTITUD	178
3.1.5 DETERMINACION DE LA PRECISION	178
3.1.6 EFECTO MATRIZ	179
3.1.7 ESTABILIDAD	180
3.1.7.1 CICLOS DE CONGELACION - DESCONGELACION	180
3.1.7.2 ESTABILIDAD A +4°C Y +20°C.....	181
3.1.7.3 ESTABILIDAD A -20°C.....	183
3.1.8 RESUMEN VALIDACION	184
3.2 ESTUDIOS FARMACOCINETICOS.....	185
3.2.1 ESTUDIOS FARMACOCINETICOS EN LA RATA	185
3.2.1.1 DOSIS UNICA BOLUS INTRAVENOSO	185
3.2.1.1.1 Solución de administración	185
3.2.1.1.2 Niveles de lanreótida	186
3.2.1.2 DOSIS UNICA POR VIA SUBCUTANEA	192
3.2.1.2.1 Solución de administración	192
3.2.1.2.2 Niveles de lanreótida.....	193
3.2.1.3 DOSIS MÚLTIPLE POR VÍA SUBCUTÁNEA.....	199
3.2.1.3.1 Solución de administración	199
3.2.1.3.2 Niveles de lanreótida	203
3.2.1.4 ANALISIS POBLACIONAL.....	212
3.2.1.4.1 Exploración de Datos	212
3.2.1.4.2 Modelo Estructural Básico.....	215
3.2.1.4.3 Modelo de Covariables.....	224
3.2.1.4.4 Modelo Final.....	226
3.2.1.4.5 Validación del Modelo	240
3.2.1.4.6 Exploración del Modelo Final	242
3.2.2 ESTUDIOS FARMACOCINETICOS EN EL PERRO.....	246
3.2.2.1 DOSIS UNICA BOLUS INTRAVENOSO.....	246
3.2.2.1.1 Solución de administración	246
3.2.2.1.2 Niveles de lanreótida	247
3.2.2.2 DOSIS ÚNICA POR VÍA SUBCUTÁNEA	254
3.2.2.2.1 Solución de administración	254
3.2.2.2.2 Niveles de lanreótida	255
3.2.2.3 DOSIS MÚLTIPLE POR VÍA SUBCUTÁNEA.....	261
3.2.2.3.1 Solución de administración	261
3.2.2.3.2 Niveles de lanreótida	262
3.2.2.4 INFUSION INTRAVENOSA	271
3.2.2.4.1 Solución de administración	271
3.2.2.4.2 Niveles de lanreótida	271
3.2.2.5 ANALISIS POBLACIONAL.....	278
3.2.2.5.1 Exploración de datos	278
3.2.2.5.2 Modelo Estructural Básico.....	282
3.2.2.5.3 Modelo de Covariables.....	290

3.2.2.5.4	Modelo Final	293
3.2.2.5.5	Validación del Modelo	308
3.2.2.5.6	Exploración del Modelo Final	312
3.2.3	ESTUDIOS FARMACOCINETICOS EN EL CERDO	319
3.2.3.1	DOSIS UNICA BOLUS INTRAVENOSO	319
3.2.3.1.1	Solución de administración	319
3.2.3.1.2	Niveles de lanreótida	319
3.2.3.2	DOSIS UNICA POR VIA INTRAMUSCULAR.....	322
3.2.3.2.1	Solución de administración	322
3.2.3.2.2	Niveles de lanreótida	322
3.2.3.3	ANALISIS POBLACIONAL.....	325
3.2.3.3.1	Exploración de datos	325
3.2.3.3.2	Modelo Estructural Básico.....	328
3.2.3.3.3	Modelo de Covariables.....	332
3.2.3.3.4	Modelo Final.....	334
3.2.3.3.5	Validación del Modelo	342
3.2.3.3.6	Exploración del Modelo Final	344
3.2.4	ESTUDIOS FARMACOCINETICOS EN EL HOMBRE	346
3.2.4.1	DOSIS UNICA BOLUS INTRAVENOSO	346
3.2.4.1.1	Solución de administración	346
3.2.4.1.2	Niveles de lanreótida	346
3.2.4.2	DOSIS UNICA POR VIA SUBCUTANEA	350
3.2.4.2.1	Solución de administración	350
3.2.4.2.2	Niveles de lanreótida	350
3.2.4.3	INFUSION INTRAVENOSA	356
3.2.4.3.1	Solución de administración	356
3.2.4.3.2	Niveles de lanreótida	356
3.2.4.4	ANALISIS POBLACIONAL.....	363
3.2.4.4.1	Exploración de datos	363
3.2.4.4.2	Modelo Estructural Básico.....	366
3.2.4.4.3	Modelo de Covariables.....	374
3.2.4.4.4	Modelo Final.....	377
3.2.4.4.5	Validación del Modelo	389
3.2.4.4.6	Exploración del Modelo Final	392
3.2.5	ESCALADO ENTRE ESPECIES.....	394
3.2.5.1	ALOMETRIA	394
3.2.5.1.1	Exploración de datos	394
3.2.5.1.2	Modelo Alométrico Final.....	402
3.2.5.1.3	Validación del Modelo Alométrico Final	436
3.2.5.1.4	Exploración del Modelo Alométrico Final	441
3.2.5.1.5	Predicción en el Hombre	450
3.2.5.2	TIEMPOS FARMACOCINETICOS	453
3.2.5.2.1	Exploración de datos	453
3.2.5.2.2	Tiempo cronológico	456
3.2.5.2.3	Tiempo equivalente	463
3.2.5.2.4	Kallynochron.....	471
3.2.5.2.5	Apolysichron.....	479
3.2.5.2.6	Selección Tiempo Farmacocinético	487
3.2.5.3	COMPARACION METODOS ALOMETRICOS.....	490
3.2.5.4	ALOMETRIA CON DOS ESPECIES	492
3.3	REFERENCIAS	496

TABLAS

Tabla 1. Perfil de precisión de la curva estándar para todas las matrices.	173
Tabla 2. Intervalos de la concentración de lanreótida establecidos como aceptables para cada matriz biológica.	174
Tabla 3. Parámetros medios de unión de la curva estándar para cada matriz biológica.	175
Tabla 4. Valores de concentración teóricos junto con los valores medios de unión relativa al anticuerpo (B/B ₀) de la curva estándar para cada matriz biológica.	176
Tabla 5. Valores medios de concentración y unión (B/B ₀) de los controles utilizados para realizar la curva de controles para cada matriz biológica.	176
Tabla 6. Valores medios de la exactitud (%) para cada matriz biológica.	178
Tabla 7. Resultados de la precisión expresados en CV% para todas las matrices biológicas.	178
Tabla 8. Valores medios de la concentración de lanreótida encontrada para cada control de calidad utilizando diferentes sujetos y para cada matriz biológica ensayada.	179
Tabla 9. Valores medios de los controles de estabilidad tras 3 ciclos de congelación y descongelación.	180
Tabla 10. Valores medios de los controles de estabilidad después de 24 horas a +4°C.	181
Tabla 11. Valores medios de los controles de estabilidad después de 24 horas a +20°C.	182
Tabla 12. Valores medios de los controles de estabilidad a -20°C.	183
Tabla 13. Intervalos de precisión y exactitud para todas las matrices biológicas ensayadas.	184
Tabla 14. Soluciones de administración y las correspondientes dosis administradas mediante bolus intravenoso en la rata.	185
Tabla 15. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 80 µg/kg en la rata.	186
Tabla 16. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 80 µg/kg en la rata.	187
Tabla 17. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 200 µg/kg en la rata.	188
Tabla 18. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 200 µg/kg en la rata.	189
Tabla 19. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 2000 µg/kg en la rata.	190
Tabla 20. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 2000 µg/kg en la rata.	191
Tabla 21. Soluciones de administración y las correspondientes dosis tras la administración por vía subcutánea en régimen de dosis única en la rata.	192
Tabla 22. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración subcutánea de 80 µg/kg en la rata. ...	193
Tabla 23. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de 80 µg/kg en la rata.	194
Tabla 24. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración subcutánea de 200 µg/kg en la rata. .	195
Tabla 25. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de 200 µg/kg en la rata.	196
Tabla 26. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración subcutánea de 2000 µg/kg en la rata.	197
Tabla 27. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de 2000 µg/kg en la rata.	198
Tabla 28. Soluciones de administración y las correspondientes dosis administradas en régimen de dosis múltiple por vía subcutánea en la rata a una dosis teórica de 80 µg/kg/día.	200

Tabla 29. Soluciones de administración y las correspondientes dosis administradas en régimen de dosis múltiple por vía subcutánea en la rata a una dosis teórica de 200 µg/kg/día.....	201
Tabla 30. Soluciones de administración y las correspondientes dosis administradas en régimen de dosis múltiple por vía subcutánea en la rata a una dosis teórica de 2000 µg/kg/día.....	202
Tabla 31. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración subcutánea en régimen dosis múltiples de 80 µg/kg/día en la rata.....	204
Tabla 32. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 80 µg/kg/día en la rata.....	205
Tabla 33. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 200 µg/kg/día en la rata.....	206
Tabla 34. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 200 µg/kg/día en la rata.....	207
Tabla 35. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 2000 µg/kg/día en la rata.....	208
Tabla 36. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 2000 µg/kg/día en la rata.....	209
Tabla 37. Exploración de datos para cada vía y dosis en la rata.....	212
Tabla 38. Desarrollo del modelo en la rata (1ª Parte).....	215
Tabla 39. Desarrollo del modelo en la rata (2ª parte).....	216
Tabla 40. Desarrollo del modelo en la rata (3ª parte).....	217
Tabla 41. Parámetros farmacocinéticos poblacionales en la rata (modelo estructural básico).....	219
Tabla 42. Parámetros farmacocinéticos poblacionales en la rata.....	227
Tabla 43. Parámetros farmacocinéticos poblacionales expresados en microconstantes y macroconstantes en la rata.....	227
Tabla 44. Resumen de los parámetros farmacocinéticos Bayesianos individuales obtenidos por el modelo poblacional final en la rata.....	232
Tabla 45. Valores de MPE y MAPE obtenidos durante el proceso de simulación.....	240
Tabla 46. Resultados de la validación cruzada.....	241
Tabla 47. Estimaciones iniciales para la detección del mínimo local.....	242
Tabla 48. Parámetros finales determinados en la detección del mínimo local.....	242
Tabla 49. Soluciones de administración y las correspondientes dosis administradas en régimen de dosis única por bolus intravenoso en el perro.....	247
Tabla 50. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 80 µg/kg en el perro.....	248
Tabla 51. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 80 µg/kg en el perro.....	249
Tabla 52. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 200 µg/kg en el perro.....	250
Tabla 53. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 200 µg/kg en el perro.....	251
Tabla 54. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 2000 µg/kg en el perro.....	252
Tabla 55. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 2000 µg/kg en el perro.....	253
Tabla 56. Soluciones de administración y las correspondientes dosis administradas en régimen de dosis única por vía subcutánea en el perro.....	254
Tabla 57. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración subcutánea de 80 µg/kg en el perro.....	255
Tabla 58. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de 80 µg/kg en el perro.....	256
Tabla 59. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración subcutánea de 200 µg/kg en el perro.....	257

Tabla 60. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de 200 µg/kg en el perro.....	258
Tabla 61. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración subcutánea de 2000 µg/kg en el perro.	259
Tabla 62. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de 2000 µg/kg en el perro.....	260
Tabla 63. Soluciones de administración en régimen de dosis múltiple por vía subcutánea en el perro a las dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg/día (40, 100 y 1000 µg/kg/12h).	261
Tabla 64. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 80 µg/kg/día en el perro.....	263
Tabla 65. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 80 µg/kg/día en el perro.....	264
Tabla 66. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 200 µg/kg/día en el perro.....	265
Tabla 67. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 200 µg/kg/día en el perro.....	266
Tabla 68. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 2000 µg/kg/día en el perro.	267
Tabla 69. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 2000 µg/kg/día en el perro.....	268
Tabla 70. Soluciones de administración y las correspondientes dosis administradas mediante infusión intravenosa continua en el perro a las dosis teóricas de 100, 200 y 400 µg/kg durante 24 horas.	271
Tabla 71. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de una infusión intravenosa continua durante 24 h a la dosis teórica de 100 µg/kg en el perro.	272
Tabla 72. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de una infusión intravenosa continua durante 24 h a la dosis teórica de 100 µg/kg en el perro.	273
Tabla 73. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de una infusión intravenosa continua durante 24 h a la dosis teórica de 200 µg/kg en el perro.	274
Tabla 74. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de una infusión intravenosa continua durante 24 h a la dosis teórica de 200 µg/kg en el perro.	275
Tabla 75. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de una infusión intravenosa continua durante 24 h a la dosis teórica de 400 µg/kg en el perro.	276
Tabla 76. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de una infusión intravenosa continua durante 24 h a la dosis teórica de 400 µg/kg en el perro.	277
Tabla 77. Exploración de datos para cada vía y dosis en el perro.....	279
Tabla 78. Desarrollo del modelo global en el perro (1ª Parte).	283
Tabla 79. Desarrollo del modelo global en el perro (2ª parte).....	284
Tabla 80. Desarrollo del modelo global en el perro (3ª parte).....	285
Tabla 81. Desarrollo del modelo tras la administración de un bolus intravenoso en el perro.....	286
Tabla 82. Parámetros farmacocinéticos poblacionales en el perro (modelo estructural básico).....	289
Tabla 83. Parámetros farmacocinéticos poblacionales expresados en microconstantes y macroconstantes en el perro.	293
Tabla 84. Resumen de los parámetros farmacocinéticos Bayesianos individuales obtenidos por el modelo poblacional final en el perro.	298
Tabla 85. Valores medios de los parámetros farmacocinéticos Bayesianos individuales obtenidos por el modelo poblacional final en el perro.	298
Tabla 86. Valores de MPE y MAPE obtenidos durante el proceso de simulación.	308
Tabla 87. Resultados de la validación cruzada excluyendo uno a uno cada individuo incluido en el análisis (1ª Parte).....	309

Tabla 88. Resultados de la validación cruzada excluyendo uno a uno cada individuo incluido en el análisis (2ª Parte).....	309
Tabla 89. Resultados de la validación cruzada excluyendo una a una cada vía de administración ensayada (1ª Parte).....	310
Tabla 90. Resultados de la validación cruzada excluyendo una a una cada vía de administración ensayada (2ª Parte).....	310
Tabla 91. Estimaciones iniciales para la detección del mínimo local.	311
Tabla 92. Parámetros finales determinados en la detección del mínimo local.....	311
Tabla 93. Soluciones de administración y las correspondientes dosis administradas en régimen de dosis única por bolus intravenoso en el cerdo.	319
Tabla 94. Niveles plasmáticos de lanreótida obtenidos tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 7 µg/kg en el cerdo.....	320
Tabla 95. Concentraciones plasmáticas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis de 7 µg/kg en el cerdo.....	321
Tabla 96. Soluciones de administración y las correspondientes dosis tras la administración en régimen de dosis única de una solución intramuscular en el cerdo.	322
Tabla 97. Niveles plasmáticos de lanreótida obtenidos tras la administración de una solución intramuscular a la dosis teórica de 7 µg/kg en el cerdo.	323
Tabla 98. Concentraciones plasmáticas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de una solución intramuscular a la dosis teórica de 7 µg/kg en el cerdo.	324
Tabla 99. Exploración de datos para cada vía de administración en el cerdo.	325
Tabla 100. Desarrollo del modelo en el cerdo (1ª Parte).	328
Tabla 101. Desarrollo del modelo en el cerdo (2ª parte).....	329
Tabla 102. Parámetros farmacocinéticos poblacionales en el cerdo (estructural básico).....	331
Tabla 103. Parámetros farmacocinéticos poblacionales de la lanreótida expresados en microconstantes y macroconstantes en el cerdo.....	334
Tabla 104. Resumen de los parámetros farmacocinéticos Bayesianos individuales y medios obtenidos por el modelo poblacional final en el cerdo.....	339
Tabla 105. Valores de MPE y MAPE obtenidos durante el proceso de simulación.	342
Tabla 106. Resultados de la validación cruzada.....	343
Tabla 107. Estimaciones iniciales para la detección del mínimo local.	344
Tabla 108. Parámetros finales determinados en la detección del mínimo local.....	344
Tabla 109. Soluciones de administración y las correspondientes dosis administradas en régimen de dosis única por bolus intravenoso en el voluntario sano.....	346
Tabla 110. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 7 µg/kg en el voluntario sano (1ª Parte).	347
Tabla 111. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 7 µg/kg en el voluntario sano (2ª Parte).	348
Tabla 112. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 7 µg/kg en el voluntario sano.....	349
Tabla 113. Soluciones de administración y las correspondientes dosis administradas de una solución subcutánea en régimen de dosis única en el voluntario sano.	350
Tabla 114. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de una solución subcutánea a la dosis teórica de 7 µg/kg en el voluntario sano (1ª Parte).	351
Tabla 115. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de una solución subcutánea a la dosis teórica de 7 µg/kg en el voluntario sano (2ª Parte).	352
Tabla 116. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de una solución subcutánea a la dosis teórica de 7 µg/kg en el voluntario sano (3ª Parte).	353
Tabla 117. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de una solución subcutánea a la dosis teórica de 7 µg/kg en el voluntario sano (4ª Parte).	354

Tabla 118. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de una solución subcutánea a la dosis teórica de 7 µg/kg en el voluntario sano.....	355
Tabla 119. Soluciones de lanreótida administradas mediante una infusión intravenosa continua en régimen de dosis única en el voluntario sano.....	356
Tabla 120. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de una infusión intravenosa continua a la dosis teórica de 7 µg/kg durante 20 minutos en el voluntario sano (1ª Parte).....	357
Tabla 121. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de una infusión intravenosa continua a la dosis teórica de 7 µg/kg durante 20 minutos en el voluntario sano (2ª Parte).....	358
Tabla 122. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de una infusión intravenosa continua a la dosis teórica de 7 µg/kg durante 20 minutos en el voluntario sano (3ª Parte).....	359
Tabla 123. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de una infusión intravenosa continua a la dosis teórica de 7 µg/kg durante 20 minutos en el voluntario sano (4ª Parte).....	360
Tabla 124. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de una infusión intravenosa continua a la dosis teórica de 7 µg/kg durante 20 minutos en el voluntario sano.....	361
Tabla 125. Exploración de datos para cada vía de administración en el voluntario sano.....	363
Tabla 126. Desarrollo del modelo en el voluntario sano (1ª Parte).....	367
Tabla 127. Desarrollo del modelo en el voluntario sano (2ª parte).....	368
Tabla 128. Desarrollo del modelo en el voluntario sano (3ª parte).....	369
Tabla 129. Desarrollo del modelo en el voluntario sano (4ª parte).....	370
Tabla 130. Parámetros farmacocinéticos poblacionales en el voluntario sano del modelo estructural básico....	373
Tabla 131. Parámetros farmacocinéticos poblacionales expresados en microconstantes y macroconstantes en el voluntario sano.....	377
Tabla 132. Resumen de los parámetros farmacocinéticos Bayesianos individuales del modelo poblacional final en el voluntario sano.....	382
Tabla 133. Valores medios de los parámetros farmacocinéticos Bayesianos individuales del modelo poblacional final en el voluntario sano.....	383
Tabla 134. Valores de MPE y MAPE obtenidos durante el proceso de simulación.....	389
Tabla 135. Resultados de la validación cruzada.....	390
Tabla 136. Estimaciones iniciales para la detección del mínimo local.....	391
Tabla 137. Parámetros finales determinados en la detección del mínimo local.....	391
Tabla 138. Principales características demográficas y parámetros farmacocinéticos para cada especie ensayada.....	398
Tabla 139. Desarrollo del modelo alométrico (Parte 1).....	402
Tabla 140. Desarrollo del modelo alométrico (Parte 2).....	403
Tabla 141. Parámetros farmacocinéticos poblacionales alométricos.....	407
Tabla 142. Parámetros farmacocinéticos poblacionales medios determinados por el modelo alométrico.....	408
Tabla 143. Comparación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales medios determinados por el modelo alométrico y para cada especie por separado.....	409
Tabla 144. Resumen de los parámetros farmacocinéticos Bayesianos individuales en la rata del modelo poblacional alométrico final.....	416
Tabla 145. Resumen de los parámetros farmacocinéticos Bayesianos individuales en el perro y el cerdo del modelo poblacional alométrico final.....	417
Tabla 146. Resumen de los parámetros farmacocinéticos Bayesianos medios obtenidos por el modelo poblacional alométrico final, para cada especie animal.....	417
Tabla 147. Comparación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales alométricos típicos y los parámetros medios individuales (Bayesianos) para cada especie por separado.....	418
Tabla 148. Valores de MPE y MAPE obtenidos durante el proceso de simulación.....	436
Tabla 149. Resultados de la validación cruzada excluyendo una a una cada especie animal incluida en el análisis (1ª Parte).....	437

Tabla 150. Resultados de la validación cruzada excluyendo una a una cada especie animal incluida en el análisis (2ª Parte).	437
Tabla 151. Resultados del volumen del compartimento central (V2) obtenidos en la validación cruzada excluyendo una a una cada especie animal incluida en el análisis.	438
Tabla 152. Resultados de la validación cruzada excluyendo una a una cada dosis y vía de administración ensayada (1ª Parte).	439
Tabla 153. Resultados de la validación cruzada excluyendo una a una cada dosis y vía de administración ensayada (2ª Parte).	439
Tabla 154. Estimaciones iniciales para la detección del mínimo local.	440
Tabla 155. Parámetros finales determinados en la detección del mínimo local.	440
Tabla 156. Comparación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales medios predichos por el modelo alométrico y por el modelo estructural básico en el hombre.	450
Tabla 157. Valor medio de peso y dosis utilizados para realizar las simulaciones del perfil farmacocinético medio en el hombre en las distintas vías de administración.	451
Tabla 158. Desarrollo del modelo alométrico utilizando el tiempo cronológico.	457
Tabla 159. Parámetros farmacocinéticos poblacionales alométricos utilizando el tiempo cronológico.	458
Tabla 160. Desarrollo del modelo alométrico utilizando el tiempo equivalente.	464
Tabla 161. Parámetros farmacocinéticos poblacionales alométricos utilizando el tiempo equivalente.	466
Tabla 162. Desarrollo del modelo alométrico utilizando "kallynochron" como unidad de tiempo.	472
Tabla 163. Parámetros farmacocinéticos poblacionales alométricos utilizando kallynochron como unidad de tiempo.	474
Tabla 164. Desarrollo del modelo alométrico utilizando "Apolysichron" como unidad de tiempo.	480
Tabla 165. Parámetros farmacocinéticos poblacionales alométricos utilizando apolysichron como unidad de tiempo.	482
Tabla 166. Parámetros farmacocinéticos alométricos utilizando las diferentes unidades de tiempo y los parámetros farmacocinéticos poblacionales en el hombre.	489
Tabla 167. Tabla comparativa de los parámetros farmacocinéticos en el hombre estimados por el modelo poblacional estructural básico, el modelo alométrico y el modelo alométrico utilizando el tiempo equivalente como unidad de tiempo.	491
Tabla 168. Parámetros farmacocinéticos poblacionales alométricos utilizando sólo dos especies animales (rata y perro).	493
Tabla 169. Comparación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales medios predichos por el modelo alométrico en dos especies, por el modelo estructural básico y por el modelo alométrico completo en el hombre.	493

FIGURAS

Figura 1. Representación gráfica del perfil de precisión de la curva estándar para todas las matrices.	173
Figura 2. Representación gráfica de los parámetros ED ₂₀ y ED ₈₀ en una curva estándar.	175
Figura 3. Representación gráfica de las dos curvas utilizadas para determinar el paralelismo en cada matriz biológica.	177
Figura 4. Representación gráfica de la estabilidad después de tres ciclos de congelación y descongelación del control de calidad de 0.1 ng/ml para cada matriz biológica.	180
Figura 5. Representación gráfica de la estabilidad a +4°C del control de calidad de 0.1 ng/ml para cada matriz biológica.	181
Figura 6. Representación gráfica de la estabilidad a +20°C del control de calidad de 0.1 ng/ml para cada matriz biológica.	182

Figura 7. Representación gráfica de la estabilidad a -20°C del control de calidad de 0.1 ng/ml para cada matriz biológica.....	183
Figura 8. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 80 µg/kg en la rata.....	187
Figura 9. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 200 µg/kg en la rata.....	189
Figura 10. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 2000 µg/kg en la rata.....	191
Figura 11. Representación gráfica de las concentraciones séricas medias de lanreótida tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg en la rata.....	192
Figura 12. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de 80 µg/kg en la rata.....	194
Figura 13. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de 200 µg/kg en la rata.....	196
Figura 14. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de 2000 µg/kg en la rata.....	198
Figura 15. Representación gráfica de las concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea a las dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg en la rata.....	199
Figura 16. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 80 µg/kg/día en la rata.....	205
Figura 17. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 200 µg/kg/día en la rata.....	207
Figura 18. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 2000 µg/kg/día en la rata....	209
Figura 19. Representación gráfica de las concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple de 80, 200 y 2000 µg/kg/día en la rata.	210
Figura 20. Representación gráfica comparativa de las concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de una dosis única y el último bucle en estado de equilibrio estacionario (dosis múltiple) a tres niveles teóricos de dosis: 80, 200 y 2000 µg/kg/día en la rata.....	211
Figura 21. Distribución de los tiempos de muestreo para cada una de las ratas integrantes del estudio.....	213
Figura 22. Perfiles de concentración de lanreótida normalizados por la dosis tras un bolus iv a tres niveles teóricos de dosis (80, 200 y 2000 µg/kg) en función del tiempo en la rata.....	214
Figura 23. Histograma de la variable demográfica peso (WGT) en la rata.....	214
Figura 24. Perfiles de concentración séricas de lanreótida tras la administración de un bolus iv a tres niveles de dosis (80, 200 y 2000 µg/kg) en función del tiempo en la rata.....	218
Figura 25. Modelo farmacocinético tricompartmental.....	218
Figura 26. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas por el modelo estructural básico vs tiempo tras la administración de un bolus intravenoso a tres dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg en la rata.....	221
Figura 27. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas por el modelo estructural básico vs tiempo tras la administración de una solución subcutánea en régimen de dosis única a tres dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg en la rata..	222
Figura 28. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas por el modelo estructural básico vs tiempo tras la administración de una solución subcutánea en régimen de dosis múltiple a tres dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg/día en la rata.....	223
Figura 29. Relación de los parámetros Bayesianos individuales CL y KA vs las covariables WGT y DOS.....	225
Figura 30. Esquema del modelo tricompartmental expresado en microconstantes.....	228
Figura 31. Gráficas de bondad de ajustado para el modelo final en la rata.....	229

Figura 32. Representación gráfica de los valores individuales predichos (IPRED) frente los valores observados (DV), por intervalos de concentración predicha para el modelo final.	230
Figura 33. Distribución de los estimados Bayesianos individuales que conforman la variabilidad interindividual en el aclaramiento (ETACL) y en la constante de absorción (ETAKA).	231
Figura 34. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todas las ratas tras la administración de un bolus intravenoso o la administración subcutánea a la dosis teórica de 80 µg/kg.	234
Figura 35. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todas las ratas tras la administración de un bolus intravenoso o la administración subcutánea a la dosis teórica de 200 µg/kg.	235
Figura 36. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todas las ratas tras la administración de un bolus intravenoso o la administración subcutánea a la dosis teórica de 2000 µg/kg.	236
Figura 37. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todas las ratas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple a la dosis teórica de 80 µg/kg/día.	237
Figura 38. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todas las ratas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple a la dosis teórica de 200 µg/kg/día.	238
Figura 39. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todas las ratas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple a la dosis teórica de 2000 µg/kg/día.	239
Figura 40. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, tras la administración de un bolus intravenoso a tres dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg en la rata.	243
Figura 41. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, tras la administración de una solución subcutánea en régimen de dosis única a tres dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg en la rata.	244
Figura 42. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, tras la administración de una solución subcutánea en régimen de dosis múltiple a tres dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg/día en la rata.	245
Figura 43. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 80 µg/kg en el perro.	249
Figura 44. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 200 µg/kg en el perro.	251
Figura 45. Representación gráfica de las concentraciones séricas medias de lanreótida tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 2000 µg/kg en el perro.	253
Figura 46. Representación gráfica de las concentraciones séricas medias de lanreótida tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg en el perro.	254
Figura 47. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de 80 µg/kg en el perro.	256
Figura 48. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de 200 µg/kg en el perro.	258
Figura 49. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de 2000 µg/kg en el perro.	260
Figura 50. Representación gráfica de las concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de tres niveles teóricos de dosis de 80, 200 y 2000 µg/kg en el perro.	261
Figura 51. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida de la primera y última dosis tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 80 µg/kg/día en el perro.	264
Figura 52. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida de la primera y última dosis tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 200 µg/kg/día en el perro.	266

Figura 53. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida de la primera y última dosis tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 2000 µg/kg/día en el perro.....	268
Figura 54. Representación gráfica de las concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de 80, 200 y 2000 µg/kg/día en el perro.	269
Figura 55. Representación gráfica comparativa de las concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de una dosis única y la última administración en régimen de dosis múltiple a tres niveles teóricos de dosis: 80, 200 y 2000 µg/kg/día en el perro.	270
Figura 56. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración de una infusión intravenosa continua durante 24 h a la dosis teórica de 100 µg/kg en el perro.....	273
Figura 57. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración de una infusión intravenosa continua durante 24 h a la dosis teórica de 200 µg/kg en el perro.....	275
Figura 58. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración de una infusión intravenosa continua durante 24 h a la dosis teórica de 400 µg/kg en el perro.....	277
Figura 59. Representación gráfica de las concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de una infusión intravenosa continua a las dosis teóricas de 50, 100 y 200 µg/h (100, 200 y 400 µg/kg) en el perro.	278
Figura 60. Distribución de los tiempos de muestreo en cada tratamiento para cada uno de los perros integrantes del estudio.	280
Figura 61. Perfiles de concentración séricos normalizados por el valor de la dosis de lanreótida administrada tras la administración de un bolus intravenoso a tres niveles teóricos de dosis (80, 200 y 2000 µg/kg) en función del tiempo en el perro.....	281
Figura 62. Histogramas de las covariables peso y sexo recogidas en el estudio en el perro.	282
Figura 63. Perfiles de concentración de lanreótida tras la administración de un bolus intravenoso a tres niveles de dosis (80, 200 y 2000 µg/kg) en función del tiempo en el perro.....	287
Figura 64. Modelo farmacocinético tricompartmental.	287
Figura 65. Relación de los parámetros Bayesianos individuales CL, V2 V3, Q4 y F1 vs la covariable WGT....	291
Figura 66. Relación de los parámetros Bayesianos individuales CL, V2 V3, Q4 y F1 vs la covariable DOS.....	292
Figura 67. Esquema del modelo tricompartmental expresado en microconstantes.....	294
Figura 68. Gráficas de bondad de ajustado para el modelo final en el perro.	295
Figura 69. Representación gráfica de los valores individuales predichos (IPRED) frente los valores observados (DV), por intervalos de concentración predicha para el modelo final.	296
Figura 70. Distribución de los estimados Bayesianos individuales que conforman la variabilidad interindividual en el CL (ETA_CL), V2 (ETA_V2), V3 (ETA_V3), Q4 (ETA_Q4) y KA (ETA_KA).....	297
Figura 71. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración de un bolus intravenoso y la administración subcutánea a la dosis teórica de 80 µg/kg.	299
Figura 72. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración de un bolus intravenoso y la administración subcutánea a la dosis teórica de 200 µg/kg.	300
Figura 73. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración de un bolus intravenoso y la administración subcutánea a la dosis teórica de 2000 µg/kg.....	301
Figura 74. Representación gráfica correspondiente a los bucles estudiados de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple a la dosis teórica de 80 µg/kg/día.	302
Figura 75. Representación gráfica correspondiente a los bucles estudiados de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple a la dosis teórica de 200 µg/kg/día.	303

Figura 76. Representación gráfica correspondiente a los bucles estudiados de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple a la dosis teórica de 2000 µg/kg/día.	304
Figura 77. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración de una infusión intravenosa continua durante 24 horas a la dosis teórica de 100 µg/kg.	305
Figura 78. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración de una infusión intravenosa continua durante 24 horas a la dosis teórica de 200 µg/kg.	306
Figura 79. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración de una infusión intravenosa continua durante 24 horas a la dosis teórica de 400 µg/kg.	307
Figura 80. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, tras la administración de un bolus intravenoso a 3 dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg en el perro.	313
Figura 81. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, tras la administración de una solución subcutánea en régimen de dosis única (DU) a 3 dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg en el perro.....	314
Figura 82. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, en la última dosis tras la administración de una solución subcutánea en régimen de dosis múltiple (DM) a 3 dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg/día en el perro.	315
Figura 83. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, tras la administración de una infusión intravenosa durante 24 horas a 3 dosis teóricas de 100, 200 y 400 µg/kg en el perro.	316
Figura 84. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas por el proceso de simulación frente al tiempo, tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 2000 µg/kg.....	318
Figura 85. Representación gráfica de las concentraciones plasmáticas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 7 µg/kg en el cerdo.	321
Figura 86. Representación gráfica de las concentraciones plasmáticas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración de una solución intramuscular a la dosis teórica de 7 µg/kg en el cerdo.....	324
Figura 87. Distribución de los tiempos de muestreo para cada cerdo.	326
Figura 88. Perfiles de concentración plasmáticas normalizadas por la dosis tras administración de una solución im y de un bolus iv a la dosis de 7 µg/kg en función del tiempo.	327
Figura 89. Histogramas de las covariables peso y sexo recogida en el estudio en el cerdo.	327
Figura 90. Perfiles de concentración de lanreótida tras la administración de un bolus iv de 7 µg/kg en función del tiempo en el cerdo.	330
Figura 91. Modelo farmacocinético tricompartmental.	330
Figura 92. Relación de los parámetros Bayesianos individuales CL, V4 y KA vs las covariables SEX y DOS..	333
Figura 93. Esquema del modelo tricompartmental expresado en microconstantes.....	334
Figura 94. Gráficas de bondad de ajustado para el modelo final en el cerdo.....	336
Figura 95. Representación gráfica de los valores individuales predichos (IPRED) frente los valores observados (DV), por intervalos de concentración predicha para el modelo final.	337
Figura 96. Distribución de los estimados Bayesianos individuales que conforman la variabilidad interindividual en el CL (ETA_{CL}), Q4 (ETA_{Q4}) y en KA (ETA_{KA}).....	338
Figura 97. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los cerdos tras la administración de un bolus intravenoso de 7 µg/kg.	340
Figura 98. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los cerdos tras la administración intramuscular de 7 µg/kg.....	341

Figura 99. Representación gráfica de las concentraciones plasmáticas de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, tras la administración intramuscular y de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 7 µg/kg en el cerdo.	345
Figura 100. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 7 µg/kg en el voluntario sano.	349
Figura 101. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración de una solución subcutánea a la dosis de 7 µg/kg en el voluntario sano.	355
Figura 102. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración de una infusión intravenosa continua a la dosis teórica de 7 µg/kg durante 20 minutos en el voluntario sano.	361
Figura 103. Representación gráfica comparativa de las concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso y una dosis única subcutánea a la dosis teórica de 7 µg/kg en el voluntario sano.	362
Figura 104. Representación gráfica comparativa de las concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso y una infusión intravenosa continua a la dosis teórica de 7 µg/kg en el voluntario sano.	362
Figura 105. Distribución de los tiempos de muestreo para cada voluntario sano integrante del estudio.	364
Figura 106. Perfiles de concentración séricas normalizada por el valor de la dosis real de lanreótida administrada tras la administración de un bolus iv, una infusión iv y una administración sc a la dosis teórica de 7 µg/kg en función del tiempo en el voluntario sano.	365
Figura 107. Histogramas de las variables demográficas peso, edad y sexo recogidas durante el estudio en el voluntario sano.	366
Figura 108. Perfiles de concentración de lanreótida tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 7 µg/kg en función del tiempo en el voluntario sano.	371
Figura 109. Modelo farmacocinético tricompartmental.	372
Figura 110. Relación de los parámetros Bayesianos individuales KA, CL, V2, V3, Q4 y V4 vs la covariable peso (WGT).	375
Figura 111. Relación de los parámetros Bayesianos individuales CL, V2, Q3, V3, Q4 y F1 vs la covariable sexo (SEX).	376
Figura 112. Esquema del modelo tricompartmental expresado en microconstantes.	378
Figura 113. Gráficas de bondad de ajustado para el modelo final en el voluntario sano.	379
Figura 114. Representación gráfica de los valores individuales predichos (IPRED) versus los valores observados (DV), por intervalos de concentración para el modelo final en el voluntario sano.	380
Figura 115. Distribución de los estimados Bayesianos individuales que conforman la variabilidad interindividual en el CL (ETA_CL), V2 (ETA_V2), y KA (ETA_KA) y ALAG1 (ETA_ALAG1).	381
Figura 116. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los voluntarios sanos tras la administración de un bolus intravenoso de 7 µg/kg.	384
Figura 117. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para los primeros 12 voluntarios sanos tras la administración subcutánea de 7 µg/kg.	385
Figura 118. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para los siguientes 12 voluntarios sanos tras la administración subcutánea de 7 µg/kg.	386
Figura 119. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para los 12 primeros voluntarios sanos tras la administración de una infusión iv de 7 µg/kg durante 20 minutos.	387
Figura 120. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para los 13 siguientes voluntarios sanos tras la administración de una infusión iv de 7 µg/kg durante 20 minutos.	388
Figura 121. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, tras la administración de un bolus intravenoso, solución subcutánea e infusión intravenosa a la dosis teórica de 7 µg/kg en el voluntario sano.	393

Figura 122. Concentraciones observadas de lanreótida normalizadas por la dosis y el peso tras la administración de un bolus intravenoso y una solución extravasal en cada una de las especies ensayadas.....	395
Figura 123. Concentraciones predichas de lanreótida normalizadas por la dosis y el peso tras la administración de un bolus intravenoso y de una solución extravasal de lanreótida, después del análisis poblacional con NONMEM en cada una de las especies ensayadas.	396
Figura 124. Relación en escala doble logarítmica (log-log) entre el peso corporal individual (WGT) y los parámetros farmacocinéticos individuales (Bayesianos) para todas las especies ensayadas.	399
Figura 125. Relación en escala doble logarítmica (log-log) entre el peso corporal medio (WGT) y los parámetros farmacocinéticos poblacionales medios para todas las especies ensayadas.	400
Figura 126. Relación en escala doble logarítmica (log-log) entre el peso corporal medio (WGT) y el aclaramiento poblacional medio multiplicado por la esperanza de vida máxima (MLP) o por el peso del cerebro (BW) para todas las especies ensayadas.....	401
Figura 127. Perfiles de concentración de lanreótida tras la administración de un bolus intravenoso en las tres especies ensayadas (rata, perro y cerdo) en función del tiempo.	404
Figura 128. Modelo farmacocinético tricompartmental.	404
Figura 129. Representación gráfica de los valores de los parámetros y las predicciones individuales (IPRED) obtenidos mediante el modelo alométrico utilizando FO como método de estimación (#707) vs modelo alométrico utilizando FOCE como método de estimación (#710).....	406
Figura 130. Relación alométrica del modelo final entre los distintos parámetros farmacocinéticos poblacionales medios y el peso corporal medio (WGT) para cada especie.	410
Figura 131. Relación alométrica del modelo final entre los distintos parámetros farmacocinéticos poblacionales individuales (Bayesianos) y el peso corporal individual (WGT) para cada especie.....	411
Figura 132. Gráficas de bondad de ajustado para el modelo alométrico final.	413
Figura 133. Representación gráfica de los valores individuales predichos (IPRED) frente a los valores observados (DV) por intervalos de concentración para el modelo alométrico final.	414
Figura 134. Distribución de los estimados Bayesianos individuales que conforman la variabilidad interindividual en el CL (ETA_CL), V2 (ETA_V2), Q4 (ETA_Q4) y KA (ETA_KA).....	415
Figura 135. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todas las ratas tras la administración de un bolus intravenoso o la administración subcutánea a la dosis teórica de 80 µg/kg.	419
Figura 136. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todas las ratas tras la administración de un bolus intravenoso o la administración subcutánea a la dosis teórica de 200 µg/kg.	420
Figura 137. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todas las ratas tras la administración de un bolus intravenoso o la administración subcutánea a la dosis teórica de 2000 µg/kg.	421
Figura 138. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todas las ratas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple a la dosis teórica de 80 µg/kg/día.	422
Figura 139. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todas las ratas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple a la dosis teórica de 200 µg/kg/día.	423
Figura 140. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todas las ratas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple a la dosis teórica de 2000 µg/kg/día.	424
Figura 141. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración de un bolus intravenoso o la administración subcutánea a la dosis teórica de 80 µg/kg.	425
Figura 142. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración de un bolus intravenoso o la administración subcutánea a la dosis teórica de 200 µg/kg.	426
Figura 143. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración de un bolus intravenoso o la administración subcutánea a la dosis teórica de 2000 µg/kg.	427
Figura 144. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple a la dosis teórica de 80 µg/kg/día.	428

Figura 145. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple a la dosis teórica de 200 µg/kg/día.....	429
Figura 146. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple a la dosis teórica de 2000 µg/kg/día.....	430
Figura 147. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración de una infusión intravenosa a la dosis teórica de 100 µg/kg.....	431
Figura 148. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración de una infusión intravenosa a la dosis teórica de 200 µg/kg.....	432
Figura 149. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración de una infusión intravenosa a la dosis teórica de 400 µg/kg.....	433
Figura 150. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los cerdos tras la administración de un bolus intravenoso de 7 µg/kg.	434
Figura 151. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los cerdos tras la administración intramuscular de 7 µg/kg.....	435
Figura 152. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones simuladas predichas frente al tiempo, tras la administración de un bolus intravenoso a tres dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg en la rata.	442
Figura 153. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones simuladas predichas frente al tiempo, tras la administración de una solución subcutánea en régimen de dosis única a tres dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg en la rata.	443
Figura 154. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones simuladas predichas frente al tiempo, tras la administración de una solución subcutánea en régimen de dosis múltiple a tres dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg/día en la rata.	444
Figura 155. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, tras la administración de un bolus intravenoso a 3 dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg en el perro.	445
Figura 156. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, tras la administración de una solución subcutánea en régimen de dosis única (DU) a 3 dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg en el perro.....	446
Figura 157. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, en la última dosis tras la administración de una solución subcutánea en régimen de dosis múltiple (DM) a 3 dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg/día en el perro.	447
Figura 158. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, tras la administración de una infusión intravenosa durante 24 horas a 3 dosis teóricas de 100, 200 y 400 µg/kg en el perro.	448
Figura 159. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, tras la administración intramuscular y de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 7 µg/kg en el cerdo.....	449
Figura 160. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, tras la administración de un bolus intravenoso, solución subcutánea e infusión intravenosa a la dosis de 7 µg/kg en el voluntario sano.	452
Figura 161. Representación gráfica de las concentraciones predichas de lanreótida normalizadas por la dosis y el peso tras la administración de un bolus intravenoso de lanreótida (obtenidas después del análisis con NONMEM en cada especie), frente al tiempo cronológico (panel superior) y frente al tiempo/peso ^{0.25} (panel inferior, denominado gráfico "elemental de Dedrick").	455
Figura 162. Gráficas de bondad de ajustado para el modelo alométrico utilizando el tiempo cronológico.	459
Figura 163. Representación gráfica de los valores individuales predichos (IPRED) frente los valores observados (DV), por intervalos de concentración predicha para el modelo alométrico utilizando el tiempo cronológico.	460

Figura 164. Distribución de los estimados Bayesianos individuales que conforman la variabilidad interindividual en CL (ETA_CL), V2 (ETA_V2) y V4 (ETA_V4) para el modelo alométrico utilizando el tiempo cronológico.	461
Figura 165. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida para cada una de las especies ensayadas y las concentraciones predichas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 80 y 200 µg/kg frente al tiempo cronológico.	462
Figura 166. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida para cada una de las especies ensayadas y las concentraciones predichas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 2000 y 7 µg/kg frente al tiempo cronológico.	463
Figura 167. Gráficas de bondad de ajustado para el modelo alométrico utilizando el tiempo equivalente.	467
Figura 168. Representación gráfica de los valores individuales predichos (IPRED) frente los valores observados (DV), por intervalos de concentración predicha para el modelo alométrico utilizando el tiempo equivalente.	468
Figura 169. Distribución de los estimados Bayesianos individuales que conforman la variabilidad interindividual en CL (ETA_CL), V2 (ETA_V2), V3 (ETA_V3) y V4 (ETA_V4) para el modelo alométrico utilizando el tiempo equivalente.	469
Figura 170. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida para cada una de las especies ensayadas y las concentraciones predichas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teóricas de 80 y 200 µg/kg frente al tiempo equivalente.	470
Figura 171. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida para cada una de las especies ensayadas y las concentraciones predichas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teóricas de 2000 y 7 µg/kg frente al tiempo equivalente.	471
Figura 172. Gráficas de bondad de ajustado para el modelo alométrico utilizando kallynochron como unidad de tiempo.	475
Figura 173. Representación gráfica de los valores individuales predichos (IPRED) frente los valores observados (DV), por intervalos de concentración predicha para el modelo alométrico utilizando kallynochron como unidad de tiempo.	476
Figura 174. Distribución de los estimados Bayesianos individuales que conforman la variabilidad interindividual en CL (ETA_CL), V2 (ETA_V2), V3 (ETA_V3) y V4 (ETA_V4) para el modelo alométrico utilizando kallynochron como unidad de tiempo.	477
Figura 175. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida para cada una de las especies ensayadas y las concentraciones predichas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 80 y 200 µg/kg frente al tiempo (kallynochron).	478
Figura 176. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida para cada una de las especies ensayadas y las concentraciones predichas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 2000 y 7 µg/kg frente al tiempo (kallynochron).	479
Figura 177. Gráficas de bondad de ajustado para el modelo alométrico utilizando apolysichron como unidad de tiempo.	483
Figura 178. Representación gráfica de los valores individuales predichos (IPRED) frente los valores observados (DV), por intervalos de concentración predicha para el modelo alométrico utilizando apolysichron como unidad de tiempo.	484
Figura 179. Distribución de los estimados Bayesianos individuales que conforman la variabilidad interindividual en CL (ETA_CL), V2 (ETA_V2) y V4 (ETA_V4) para el modelo alométrico utilizando apolysichron como unidad de tiempo.	485
Figura 180. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida para cada una de las especies ensayadas y las concentraciones predichas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 80 y 200 µg/kg frente al tiempo (apolysichron).	486
Figura 181. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida para cada una de las especies ensayadas y las concentraciones predichas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 2000 y 7 µg/kg frente al tiempo (apolysichron).	487

- Figura 182.** Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida obtenidas para el hombre y los perfiles típicos de un individuo para cada tiempo farmacocinético, tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 7 µg/kg frente al tiempo. **488**
- Figura 183.** Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida obtenidas para el hombre y los perfiles típicos de un individuo para cada tiempo farmacocinético, tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 7 µg/kg frente al tiempo. **491**
- Figura 184.** Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas por el proceso de simulación del modelo alométrico con dos especies, tras la administración de un bolus iv, solución sc e infusión iv a la dosis de 7 µg/kg en el voluntario sano. **495**

3.1 VALIDACIONES ANALITICAS

A continuación se detallan los resultados obtenidos durante las validaciones de la determinación de la lanreótida mediante la técnica del radioinmunoensayo (RIA) en las siguientes matrices biológicas: suero de rata, de perro y humano, y en plasma humano y de cerdo.

Para todas las matrices biológicas ensayadas se ha realizado una validación completa con el objetivo de comprobar si el método era suficientemente preciso y exacto, con la excepción del plasma de cerdo, donde no se dispuso de matriz biológica suficiente para realizar la validación completa.

3.1.1 PERFIL DE PRECISION DE LA CURVA ESTÁNDAR

Durante la determinación del perfil de precisión de la curva estándar, se utilizaron los valores de precisión de cada estándar obtenidos en seis curvas para cada una de las cinco matrices biológicas utilizadas. Los valores medios del CV% obtenidos para cada estándar y cada una de las matrices biológicas ensayadas se muestran a modo de resumen en la Tabla 1 y Figura 1.

Estándar		Suero Rata	Suero Perro	Suero Humano	Plasma Humano	Plasma Cerdo
ng/ml	n	CV%	CV%	CV%	CV%	CV%
0.0195	6	26.59	42.15	20.96	16.58	-
0.0391	6	39.52	38.39	42.36	24.04	11.98
0.0781	6	7.01	6.13	10.98	6.14	7.95
0.1563	6	9.32	8.70	10.39	6.94	3.48
0.3125	6	3.79	7.38	4.42	2.29	3.67
0.625	6	12.22	11.36	12.55	12.46	8.26
1.25	6	16.93	4.98	11.18	11.72	11.32

Tabla 1. Perfil de precisión de la curva estándar para todas las matrices.

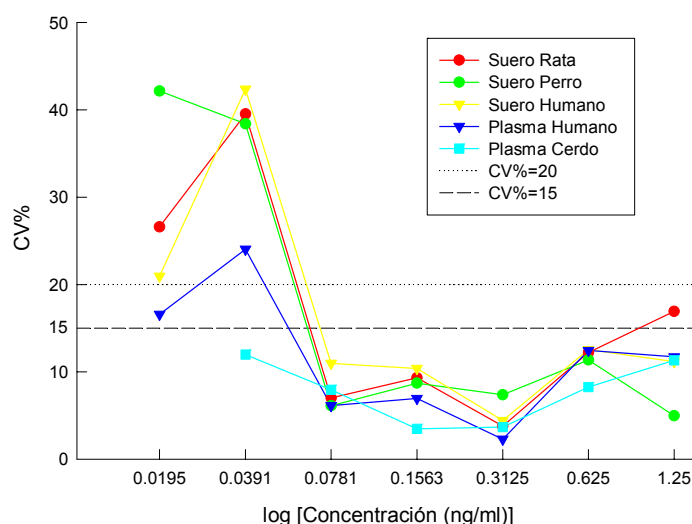


Figura 1. Representación gráfica del perfil de precisión de la curva estándar para todas las matrices.

Tal y como se muestra en la Tabla 2, en todas las matrices biológicas ensayadas, con la excepción del suero de rata y el plasma de cerdo, se estableció como intervalo de perfil de precisión aceptable el comprendido entre 0.0781 y 1.25 ng/ml, ya que entre estas concentraciones, los recalculados expresados en CV% no excedían de los límites aceptables del $\pm 15\%$ y del $\pm 20\%$ en el límite de cuantificación. Para la rata se estableció el límite superior en 0.625 ng/ml. En todas estas matrices biológicas la concentración de 0.0391 ng/ml presentaba un valor de CV% superior al 20%, con la excepción del plasma de cerdo. Por este motivo, en el caso del plasma de cerdo se estableció un intervalo de perfil de precisión entre 0.0391 a 1.25 ng/ml.

Matriz Biológica	Limite inferior ng/ml	Limite superior ng/ml
Suero Rata	0.0781	0.625
Suero Perro	0.0781	1.25
Suero Humano	0.0781	1.25
Plasma Humano	0.0781	1.25
Plasma Cerdo	0.0391	1.25

Tabla 2. Intervalos de la concentración de lanreótida establecidos como aceptables para cada matriz biológica.

3.1.2 DETERMINACION DEL LIMITE DE CUANTIFICACION (LOQ)

Se estableció el siguiente límite de cuantificación (LOQ) para la determinación de la lanreótida para todas las matrices biológicas ensayadas:

LOQ = 0.0781 ng/ml

Aunque en algunas matrices biológicas ensayadas (por ejemplo el plasma de cerdo) el límite de cuantificación podía fijarse en 0.0391 ng/ml (concentración más baja de la curva estándar que puede ser medida con una aceptable precisión y exactitud), no se utilizó este estándar como LOQ ya que esta concentración (0.0391 ng/ml) se encontraba por debajo del ED₈₀, que tiene un valor medio aproximado para todas las matrices biológicas de 0.05 ng/ml (ver Tabla 3).

Se justifica esta selección del límite de cuantificación por que es aproximadamente en la concentración del ED₈₀ donde en la curva estándar se produce un punto de inflexión entre la parte lineal y la parte curva (Figura 2); y no es recomendable fijar el límite de cuantificación en la zona curva (concentraciones por debajo del ED₈₀).

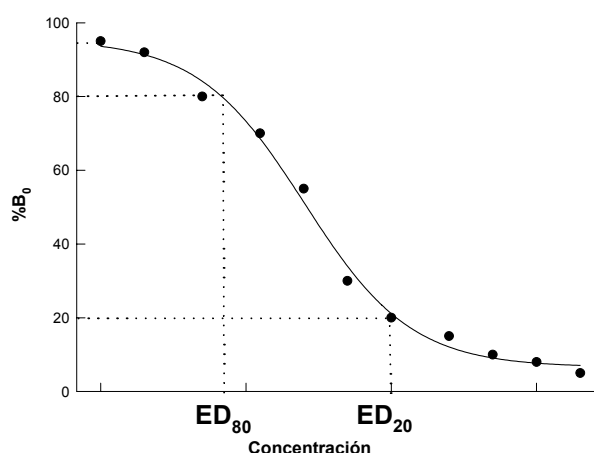


Figura 2. Representación gráfica de los parámetros ED_{20} y ED_{80} en una curva estándar.

En la Tabla 3 se muestran los valores medios obtenidos a partir de 6 curvas estándar de los principales parámetros característicos de la curva estándar para todas las matrices biológicas ensayadas.

Matriz	NSB	B_0	ED_{20}	ED_{50}	ED_{80}	A	B	C	D	n
Biológica	%	%	ng/ml	ng/ml	ng/ml					
Suero Rata	5.18	40.20	0.322	0.127	0.0508	4172.0	1.509	6.353	558.2	6
Suero Perro	5.54	46.30	0.391	0.140	0.0515	5117.1	1.368	6.992	738.9	6
Suero Humano	3.99	38.19	0.373	0.143	0.0557	3341.7	1.473	7.153	347.3	6
Plasma Humano	5.33	45.13	0.404	0.145	0.0494	5016.3	1.520	7.459	728.0	6
Plasma Cerdo	4.98	54.20	0.381	0.139	0.0512	5341.9	1.383	6.962	539.9	6

A,B,C,D: Parámetros de la ecuación logística de 4 parámetros (4PL)

Tabla 3. Parámetros medios de unión de la curva estándar para cada matriz biológica.

Basándose en los resultados obtenidos en los parámetros de la curva estándar, se estableció para todas las matrices biológicas ensayadas el siguiente margen de trabajo (MT, margen de concentraciones de un analito donde puede ser cuantificado con precisión y exactitud):

MT = 0.0781 a 0.480 ng/ml

A pesar de que en algunas matrices biológicas ensayadas el límite superior se podía fijar en 0.625 o 1.25 ng/ml, se estableció como límite superior 0.480 ng/ml ya que era la concentración más alta, que podía determinarse con suficiente precisión y exactitud y que se encuentra muy próximo al ED_{20} , que tiene un valor aproximado en todas las matrices biológicas de 0.4 ng/ml (ver Tabla 3).

Al igual que en el caso del ED_{80} , en la concentración del ED_{20} se produce un punto de inflexión entre la parte lineal y la parte curva (Figura 2), y no es recomendable fijar el límite superior en la zona curva (concentraciones muy por encima del ED_{20}).

3.1.3 DETERMINACION DEL PARALELISMO

Los resultados teóricos de concentración y los valores medios de unión relativa al anticuerpo (B/B_0) para todos los estándares de la curva para cada matriz biológica se muestran en la Tabla 4.

STD ng/ml	Suero Rata		Suero Perro		Suero Humano		Plasma Humano		Plasma Cerdo	
	B/B_0	n	B/B_0	n	B/B_0	n	B/B_0	n	B/B_0	n
0.0195	0.893	18	0.866	18	0.882	17	0.867	16	-	-
0.0391	0.837	18	0.798	17	0.820	18	0.771	18	0.843	18
0.0781	0.706	18	0.671	18	0.683	18	0.586	18	0.695	18
0.1563	0.556	18	0.526	17	0.539	18	0.416	18	0.505	16
0.3125	0.303	18	0.310	18	0.319	18	0.216	18	0.311	18
0.625	0.160	18	0.181	18	0.196	18	0.112	18	0.197	17
1.25	0.070	18	0.094	18	0.099	18	0.053	18	0.139	18

Tabla 4. Valores de concentración teóricos junto con los valores medios de unión relativa al anticuerpo (B/B_0) de la curva estándar para cada matriz biológica.

Los resultados medios de concentración y de unión (B/B_0) para los controles de calidad utilizados para realizar la curva de controles, se muestran en la Tabla 5.

QC ng/ml	Suero Rata			Suero Perro			Suero Humano			Plasma Humano			Plasma Cerdo		
	Conc.	B/B_0	n	Conc.	B/B_0	n	Conc.	B/B_0	n	Conc.	B/B_0	n	Conc.	B/B_0	n
0.8	0.770	0.125	144	0.739	0.154	144	0.820	0.148	36	0.795	0.086	144	-	-	-
0.4	0.412	0.246	144	0.382	0.275	144	0.411	0.272	36	0.402	0.178	144	0.411	0.261	24
0.2	0.205	0.452	144	0.199	0.448	144	0.214	0.439	36	0.204	0.328	144	-	-	-
0.1	0.097	0.675	144	0.094	0.641	144	0.106	0.629	36	0.102	0.528	144	0.107	0.618	24

Tabla 5. Valores medios de concentración y unión (B/B_0) de los controles utilizados para realizar la curva de controles para cada matriz biológica.

La representación gráfica del paralelismo de ambas curvas (curva estándar y curva de controles) para cada una de las matrices biológicas ensayadas se muestra en la Figura 3.

El test "t-Student" indicó que en todas las matrices biológicas ensayadas (con excepción del plasma de cerdo, donde al sólo disponer de 2 controles no se pudo aplicar dicha comparación), las dos curvas (la curva estándar y la curva de controles) eran paralelas. En otras palabras, las pendientes de las dos curvas no son significativamente distintas entre sí a un nivel de probabilidad del 95%, demostrando que no existen sustancias interferentes en las matrices biológicas que invaliden el ensayo.

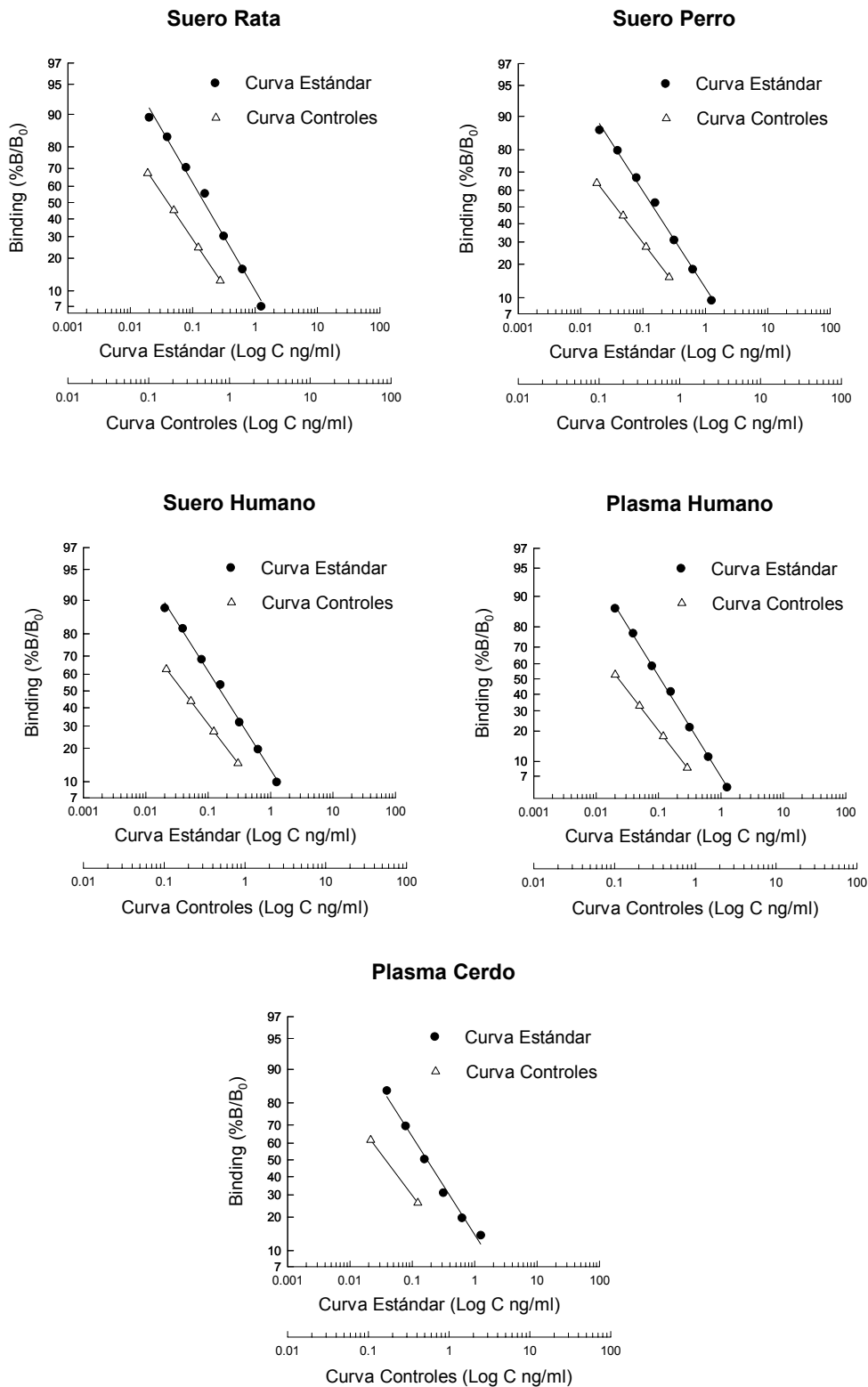


Figura 3. Representación gráfica de las dos curvas utilizadas para determinar el paralelismo en cada matriz biológica.

3.1.4 DETERMINACION DE LA EXACTITUD

Los resultados de exactitud encontrados para cada concentración teórica (1.0, 0.8, 0.4, 0.2 y 0.1 ng/ml) para cada una de las matrices biológicas ensayadas se describen en la Tabla 6.

Conc. ng/ml	Suero Rata		Suero Perro		Suero Humano		Plasma Humano		Plasma Cerdo	
	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
1	-	-	-	-	-	-	-	-	88.11	24
0.8	96.26	144	92.33	144	102.43	36	99.37	144	-	-
0.4	102.94	144	95.55	144	102.62	36	100.61	144	102.81	24
0.2	102.31	144	99.32	144	106.90	36	102.15	144	-	-
0.1	96.79	144	94.33	144	105.86	36	102.34	144	106.92	24

Tabla 6. Valores medios de la exactitud (%) para cada matriz biológica.

La media de los valores de recuperación para todos los niveles de concentración ensayados en todas las matrices biológicas estudiadas se encontraron dentro del margen del $\pm 15\%$ (85% - 115%), indicando que todos los niveles de concentración ensayados fueron determinados con exactitud aceptable.

3.1.5 DETERMINACION DE LA PRECISION

Las estimas para la precisión intra- e inter-ensayo para cada nivel de concentración en cada una de las matrices biológicas ensayadas se muestran en la Tabla 7.

Matriz Biológica	Conc. ng/ml	Intra-ensayo CV%	Inter-ensayo CV%	n
Suero Rata	10	6.87	2.38	144
	1	8.68	1.84	144
	0.8	13.36	7.11	144
	0.25	6.88	3.47	144
	0.1	11.43	8.04	144
Suero Perro	10	6.79	3.65	144
	1	7.71	11.25	144
	0.8	7.75	5.52	144
	0.25	9.74	6.68	144
	0.1	14.00	9.40	144
Suero Humano	10	5.53	5.00	36
	1	7.39	2.26	36
	0.8	11.71	4.23	36
	0.25	5.75	2.34	36
	0.1	13.64	-	36
Plasma Humano	10	6.26	3.98	144
	1	7.70	4.87	144
	0.8	10.24	7.30	144
	0.25	8.13	4.49	144
	0.1	9.56	6.92	144
Plasma Cerdo	1	4.63	10.21	24
	0.4	7.79	8.06	24
	0.1	8.42	9.10	24

Tabla 7. Resultados de la precisión expresados en CV% para todas las matrices biológicas.

Los resultados de precisión fueron obtenidos a través del análisis de los datos a cada nivel de concentración mediante el análisis de varianza de una vía (ANOVA).

Todos los valores obtenidos de precisión (intra-ensayo e inter-ensayo) para todas las matrices biológicas ensayadas se encontraron dentro del margen de aceptación del $\pm 15\%$, indicando que todos los niveles de concentración ensayados eran determinados con precisión aceptable.

3.1.6 EFECTO MATRIZ

Los valores medios de la concentración de lanreótida de los controles de calidad preparados con 5 diferentes sujetos (4 en el caso del suero de perro) y de los controles de referencia (control) para cada una de las matrices biológicas ensayadas (con excepción del plasma de cerdo) se muestran en la Tabla 8.

Para cada tipo de matriz biológica ensayada, los valores individuales fueron analizados mediante un análisis de covarianza para verificar que no existían diferencias entre los distintos sujetos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas a un nivel de probabilidad del 95%, utilizando el nivel de concentración como covariable.

Matriz Biológica	QC		Control ng/ml	Matriz A ng/ml	Matriz B ng/ml	Matriz C ng/ml	Matriz D ng/ml	Matriz E ng/ml
	ng/ml	n						
Suero Rata	0.0	3	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	0.15	3	0.164	0.144	0.164	0.154	0.166	0.138
	0.2	3	0.201	0.196	0.239	0.226	0.200	0.201
	0.4	3	0.371	0.378	0.353	0.433	0.413	0.400
	0.8	3	0.804	0.864	0.732	0.776	0.749	0.721
Suero Perro	0	3	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	-
	0.15	3	0.151	0.136	0.144	0.161	0.190	-
	0.2	3	0.205	0.215	0.188	0.222	0.231	-
	0.4	3	0.373	0.406	0.318	0.400	0.440	-
	0.8	3	0.678	0.764	0.693	0.788	0.797	-
Suero Humano	0	3	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	0.15	3	0.148	0.165	0.169	0.135	0.169	0.163
	0.2	3	0.214	0.216	0.213	0.212	0.206	0.204
	0.4	3	0.403	0.434	0.425	0.370	0.448	0.409
	0.8	3	0.770	0.858	0.607	0.693	0.874	0.856
Plasma Humano	0	3	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	0.15	3	0.133	0.164	0.149	0.147	0.148	0.167
	0.2	3	0.183	0.197	0.195	0.201	0.198	0.208
	0.4	3	0.416	0.413	0.413	0.419	0.410	0.437
	0.8	3	0.853	0.703	0.735	0.777	0.902	0.816

Tabla 8. Valores medios de la concentración de lanreótida encontrada para cada control de calidad utilizando diferentes sujetos y para cada matriz biológica ensayada.

3.1.7 ESTABILIDAD

Se realizaron tres pruebas a diferentes condiciones para determinar si el fármaco era estable en cada una de las distintas matrices biológicas ensayadas:

3.1.7.1 CICLOS DE CONGELACION - DESCONGELACION

La evolución de la concentración de lanreótida en las diferentes matrices biológicas (con la excepción del plasma de cerdo) que fueron sometidas a tres ciclos de congelación - descongelación se presenta en la Tabla 9. En la Figura 4, se muestra a modo de ejemplo la evolución del control de calidad de concentración más baja ensayado (0.1 ng/ml).

Las concentraciones estimadas para cada concentración teórica no se vieron afectadas por los tres ciclos de congelación-descongelación, ya que en general, los valores se encuentran dentro de la propia variabilidad del método analítico ($\pm 20\%$).

Matriz Biológica	Conc. Teórica		Antes de congelar ng/ml	1 ^{er} Ciclo ng/ml	2 ^o Ciclo ng/ml	3 ^{er} Ciclo ng/ml
	ng/ml	n				
Suero Rata	100	3	93.069	85.726	98.779	95.848
	10	3	9.217	9.811	10.203	10.176
	0.1	3	0.096	0.108	0.092	0.125
Suero Perro	1	3	1.108	1.043	1.001	0.928
	0.4	3	0.399	0.407	0.424	0.398
	0.1	3	0.111	0.104	0.117	0.113
Suero Humano	1	3	1.028	0.949	1.183	1.004
	0.4	3	0.367	0.392	0.423	0.397
	0.1	3	0.102	0.093	0.103	0.106
Plasma Humano	1	6	0.976	0.944	1.033	0.982
	0.4	6	0.391	0.396	0.403	0.361
	0.1	6	0.100	0.099	0.107	0.095

Tabla 9. Valores medios de los controles de estabilidad tras 3 ciclos de congelación y descongelación.

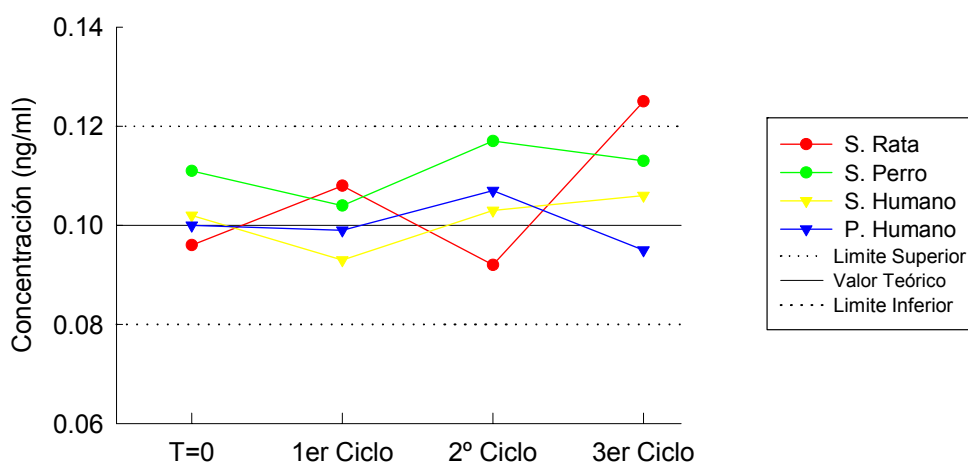


Figura 4. Representación gráfica de la estabilidad después de tres ciclos de congelación y descongelación del control de calidad de 0.1 ng/ml para cada matriz biológica.

3.1.7.2 ESTABILIDAD A +4°C Y +20°C

Los resultados de la estabilidad de la lanreótida en las diferentes matrices ensayadas (con excepción del plasma de cerdo) mantenidas durante 2, 6 y 24 horas (en el caso del plasma humano se realizó directamente a 24 horas) a +4°C y +20°C se muestran en la Tabla 10 y Tabla 11. En la Figura 5 y Figura 6, se muestran a modo de ejemplo la evolución del control de 0.1 ng/ml.

Matriz Biológica	Conc. Teórica		T=0 h	T=2 h	T=6 h	T=24 h
	ng/ml	n	ng/ml	ng/ml	ng/ml	ng/ml
Suero Rata	100	3	90.611	94.520	105.219	91.192
	10	3	9.341	9.380	10.692	10.371
	0.1	3	0.098	0.100	0.095	0.096
Suero Perro	1	3	1.002	1.064	1.097	0.998
	0.4	3	0.430	0.452	0.461	0.420
	0.1	3	0.100	0.104	0.105	0.101
Suero Humano	1	3	0.967	0.964	1.102	0.969
	0.4	3	0.384	0.447	0.464	0.413
	0.1	3	0.092	0.095	0.107	0.092
Plasma Humano	1	6	0.971	-	-	1.016
	0.4	6	0.385	-	-	0.391
	0.1	6	0.102	-	-	0.101

Tabla 10. Valores medios de los controles de estabilidad después de 24 horas a +4°C.

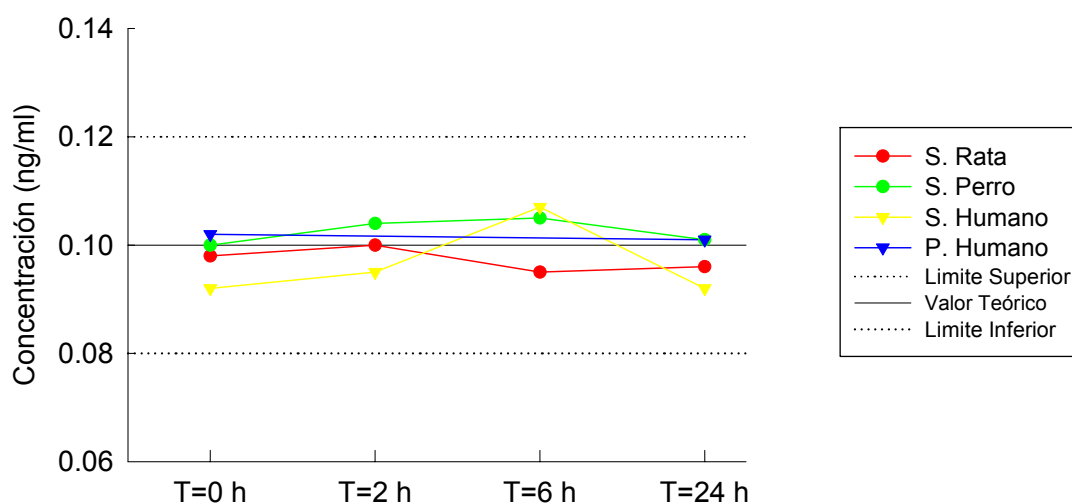


Figura 5. Representación gráfica de la estabilidad a +4°C del control de calidad de 0.1 ng/ml para cada matriz biológica.

Matriz Biológica	Conc. Teórica		T=0 h	T=2 h	T=6 h	T=24 h
	ng/ml	n	ng/ml	ng/ml	ng/ml	ng/ml
Suero Rata	100	3	91.901	90.629	91.112	101.325
	10	3	9.584	10.142	9.734	8.216
	0.1	3	0.102	0.098	0.098	0.109
Suero Perro	1	3	0.992	1.097	1.117	0.999
	0.4	3	0.421	0.436	0.447	0.390
	0.1	3	0.113	0.101	0.106	0.104
Suero Humano	1	3	0.984	1.013	1.130	0.979
	0.4	3	0.352	0.430	0.442	0.397
	0.1	3	0.110	0.109	0.120	0.109
Plasma Humano	1	6	0.959	-	-	0.991
	0.4	6	0.380	-	-	0.383
	0.1	6	0.102	-	-	0.098

Tabla 11. Valores medios de los controles de estabilidad después de 24 horas a +20°C.

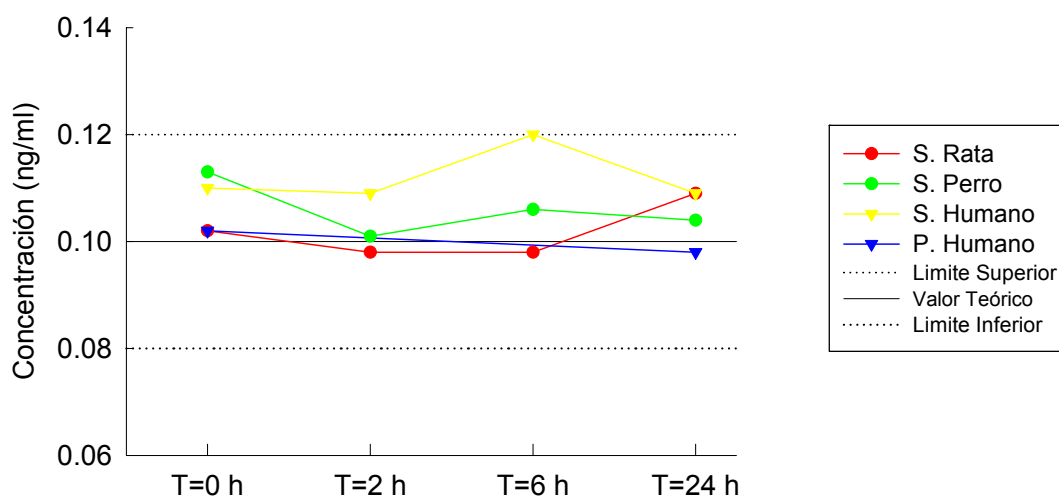


Figura 6. Representación gráfica de la estabilidad a +20°C del control de calidad de 0.1 ng/ml para cada matriz biológica.

En ambas estabilidades (+4 y +20°C), la mayoría de los niveles medios de lanreótida determinados después de 24 horas se encontraron dentro de la propia variabilidad del método analítico ($\pm 20\%$).

Por este motivo se concluye que la lanreótida es estable en las condiciones del ensayo en todas las matrices biológicas ensayadas, y parece ser estable durante un periodo de tiempo suficiente para permitir la manipulación de las muestras.

3.1.7.3 ESTABILIDAD A -20°C

Los resultados de la estabilidad de los diferentes controles de calidad ensayados en cada una de las diferentes matrices biológicas mantenidas durante periodos largos (meses) a una temperatura de -20°C, se muestran en la Tabla 12.

En la Figura 7, se muestra a modo de ejemplo la evolución temporal del control de calidad de nivel de concentración de lanreótida más bajo (0.1 ng/ml).

Matriz Biológica	Conc. Teórica		T=0	2 meses	6 meses	19 meses
	ng/ml	n				
Suero Rata	100	3	93.069	-	93.939	-
	10	3	9.217	-	9.855	-
	0.1	3	0.096	-	0.097	-
Suero Perro	1	3	1.107	-	1.061	-
	0.4	3	0.399	-	0.396	-
	0.1	3	0.111	-	0.119	-
Suero Humano	1	3	1.028	-	-	0.875
	0.4	3	0.367	-	-	0.322
	0.1	3	0.102	-	-	0.087
Plasma Humano	1	5	0.975	-	1.104	-
	0.4	5	0.391	-	0.388	-
	0.1	5	0.099	-	0.114	-
Plasma Cerdo	1	2	0.948	0.983	-	-
	0.4	2	0.425	0.410	-	-
	0.1	2	0.113	0.108	-	-

Tabla 12. Valores medios de los controles de estabilidad a -20°C.

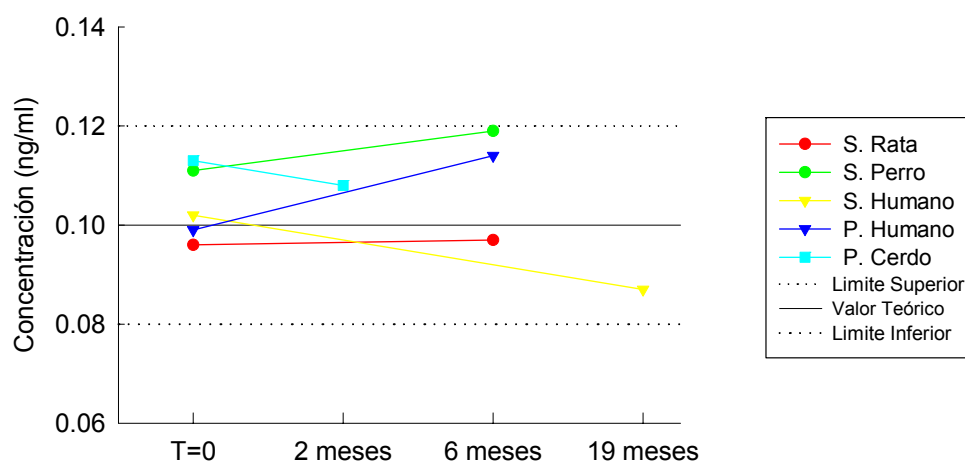


Figura 7. Representación gráfica de la estabilidad a -20°C del control de calidad de 0.1 ng/ml para cada matriz biológica.

La lanreótida es estable en todas las matrices biológicas durante al menos dos meses a -20°C, permitiendo asegurar que la lanreótida no se degrada durante el periodo de transición entre la extracción de las muestras y el análisis.

3.1.8 RESUMEN VALIDACION

Se ha realizado la validación de la determinación de lanreótida mediante la técnica del radioinmunoensayo (RIA) en 4 especies animales distintas, correspondientes a 5 matrices biológicas (suero de rata, suero de perro, suero humano, plasma humano y plasma de cerdo) utilizando el antisuero anti-lanreótida. Todas las metodicas analíticas validadas permitieron la determinación directa del péptido.

De acuerdo con a los resultados obtenidos durante la validación de todas las matrices biológicas, se concluye que:

- Todos los métodos analíticos validados en nuestras condiciones experimentales permiten la determinación de la lanreótida en muestras de suero de rata, suero de perro, suero humano, plasma humano y plasma de cerdo hasta un límite de cuantificación de 0.078 ng/ml.
- En la Tabla 13 se recogen los resultados (valor mínimo y máximo) de la precisión intra- e inter-ensayo (expresados en CV%) y la exactitud determinados durante la validación para cada matriz biológica ensayada:

Matriz Biológica	Precision intra-ensayo (%)	Precision inter-ensayo (%)	Exactitud (%)
Suero Rata	6.87 - 13.36	1.84 - 8.04	96.26 - 102.94
Suero Perro	6.79 - 14.00	3.65 - 11.25	92.33 - 99.32
Suero Humano	5.53 - 13.64	2.26 - 5.00	102.43 - 106.90
Plasma Humano	6.26 - 10.24	3.98 - 7.30	99.37 - 102.34
Plasma Cerdo	4.63 - 8.42	8.06 - 10.21	88.11 - 106.92

Tabla 13. Intervalos de precisión y exactitud para todas las matrices biológicas ensayadas.

- No se ha detectado efecto matriz en ninguna de las matrices biológicas ensayadas.
- Todas las matrices ensayadas no parecen tener sustancias que interfieran en la determinación de la lanreótida. Se ha observado un buen paralelismo entre la curva estándar y la curva de controles (diluciones seriadas de una muestra).
- Las concentraciones de lanreótida en las distintas matrices biológicas son estables tras tres ciclos de congelación y descongelación, tras 24 horas a temperatura ambiente (+20 °C) y al menos hasta 2 meses a -20°C.
- Se han cumplimentado las bases para el análisis en rutina. De acuerdo con lo expuesto en el capítulo de Material y Métodos (2.1.5), los resultados obtenidos en las validaciones de las metodicas analíticas, permiten concluir que cumplen las bases establecidas para llevar a cabo los análisis en rutina de muestras obtenidas en los estudios farmacocinéticos.

3.2 ESTUDIOS FARMACOCINETICOS

A continuación se detallan los resultados obtenidos tras la realización de los diferentes estudios farmacocinéticos para cada una de las especies ensayadas: rata, perro, cerdo y humano.

3.2.1 ESTUDIOS FARMACOCINETICOS EN LA RATA

En los apartados siguientes se muestran todas las concentraciones de lanreótida obtenidas tras realizar los estudios farmacocinéticos programados en la rata.

3.2.1.1 DOSIS UNICA BOLUS INTRAVENOSO

3.2.1.1.1 Solución de administración

En la Tabla 14, se exponen las concentraciones de lanreótida utilizadas para la administración de un bolus iv, acompañadas por las principales características demográficas (peso y sexo) para cada animal. Una vez analizada la concentración de la solución de administración, las dosis reales administradas expresadas en $\mu\text{g}/\text{kg}$ fueron de 63, 156 y 1572 en lugar de los 80, 200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ teóricos, a los que se referirán todos los resultados obtenidos.

Ident.	Sexo	Grupo Dosis	Dosis Teórica	Peso (kg)	Volumen Adm. (ml)	Conc. Sol. Adm. ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Dosis (μg)	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
1	Macho	1	Bolus iv 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0.229	0.23	63.382	14.51	63
2	Macho	1	Bolus iv 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0.232	0.23	63.382	14.70	63
3	Macho	1	Bolus iv 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0.222	0.22	63.382	14.07	63
5	Macho	1	Bolus iv 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0.225	0.23	63.382	14.26	63
6	Macho	1	Bolus iv 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0.239	0.24	63.382	15.15	63
7	Macho	1	Bolus iv 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0.230	0.23	63.382	14.58	63
4	Macho	2	Bolus iv 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0.288	0.29	155.758	44.86	156
5	Macho	2	Bolus iv 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0.285	0.29	155.758	44.39	156
6	Macho	2	Bolus iv 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0.296	0.30	155.758	46.10	156
7	Macho	2	Bolus iv 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0.286	0.29	155.758	44.55	156
8	Macho	2	Bolus iv 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0.284	0.28	155.758	44.24	156
10	Macho	2	Bolus iv 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0.310	0.31	155.758	48.28	156
1	Macho	3	Bolus iv 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0.332	0.33	1572.29	522.00	1572
2	Macho	3	Bolus iv 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0.320	0.32	1572.29	503.13	1572
3	Macho	3	Bolus iv 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0.318	0.32	1572.29	499.99	1572
6	Macho	3	Bolus iv 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0.322	0.32	1572.29	506.28	1572
9	Macho	3	Bolus iv 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0.344	0.34	1572.29	540.87	1572
10	Macho	3	Bolus iv 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0.313	0.31	1572.29	492.13	1572

Tabla 14. Soluciones de administración y las correspondientes dosis administradas mediante bolus intravenoso en la rata.

3.2.1.1.2 Niveles de lanreótida

De la Tabla 15 a la Tabla 20 se encuentran detallados todos los niveles individuales y medios de lanreótida determinados en todas las ratas ensayadas tras la administración de un bolus iv a los tres niveles teóricos de dosis de 80, 200 y 2000 µg/kg. Las representaciones gráficas del curso de las concentraciones séricas frente al tiempo en escala semilogarítmica se detallan de la Figura 8 a la Figura 10.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Rata 1	Tiempo (h)	Rata 2	Tiempo (h)	Rata 3
0.0000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	n.d.
0.0333	178.192	0.050	132.075	0.033	212.732
0.0833	72.166	0.083	100.152	0.083	74.055
0.2500	22.127	0.250	27.166	0.250	21.575
0.5000	9.307	0.500	11.250	0.500	10.557
1.0000	2.148	1.000	3.664	1.000	1.831
2.0000	0.410	2.000	1.313	2.000	0.413
4.0000	0.108	4.000	0.364	4.000	0.340
6.0000	<loq	6.000	0.126	6.117	<loq
8.0000	<loq	8.000	<loq	8.000	<loq

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Rata 5	Tiempo (h)	Rata 6	Tiempo (h)	Rata 7
0.0000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	n.d. [§]
0.0333	172.519	0.033	194.462	0.033	283.191
0.0833	75.016	0.083	91.456	0.083	82.982
0.2500	30.755	0.250	28.800	0.250	23.429
0.5000	10.744	0.500	9.049	0.500	9.843
1.0000	2.886	1.000	1.896	1.000	3.007
2.0000	0.571	2.000	0.405	2.000	1.826
4.0000	0.137	4.000	0.115	4.000	0.540
6.0000	0.094	6.000	<loq	6.000	0.138
8.0000	<loq	8.000	<loq	8.000	0.102

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

§: Resultado obtenido de un solo replicado

Tabla 15. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 80 µg/kg en la rata.

Tiempo (h)	Concentración (ng/ml)						n
	Media	D.E.	C.V.	Mediana	Min	Max	
0.0000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
0.0333	195.529	50.672	25.92	186.327	132.075	283.191	6
0.0833	82.638	11.190	13.54	78.999	72.166	100.152	6
0.2500	25.642	3.801	14.82	25.298	21.575	30.755	6
0.5000	10.125	0.865	8.54	10.200	9.049	11.250	6
1.0000	2.572	0.730	28.39	2.517	1.831	3.664	6
2.0000	0.823	0.604	73.37	0.492	0.405	1.826	6
4.0000	0.267	0.176	65.77	0.239	0.108	0.540	6
6.0000	0.060	0.067	231.28	0.047	0.000	0.138	6
8.0000	0.000	-	-	0.000	-	-	6

Tabla 16. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 80 µg/kg en la rata.

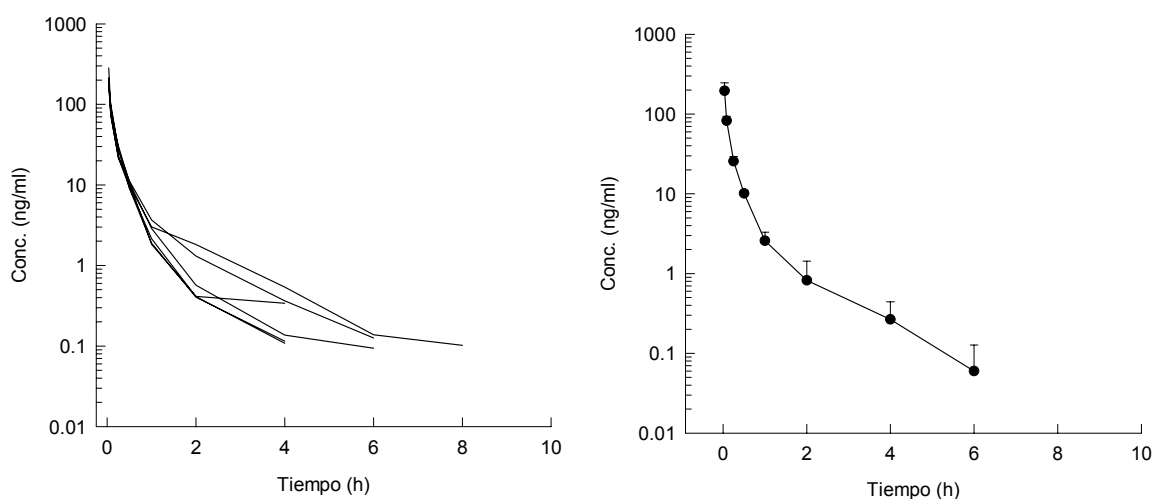


Figura 8. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 80 µg/kg en la rata.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Rata 4	Tiempo (h)	Rata 5	Tiempo (h)	Rata 6
0.0000	n.d.	0.0000	n.d.	0.0000	n.d.
0.0333	408.609	0.0333	c	0.0333	637.487
0.1167	182.899	0.0833	210.527	0.0833	299.060
0.2500	74.917	0.2500	92.955	0.2500	81.924
0.5000	32.802	0.5000	34.210	0.5000	31.483
1.0000	10.059	1.0000	7.898	1.0000	8.346
3.0000	0.618	3.0000	1.594	3.0000	1.937
6.0000	0.203 ^s	6.0000	0.355	6.0000	0.305
10.0000	0.195	10.0000	0.158	10.0000	0.133
14.0000	0.098	14.0000	0.166	14.0000	0.146
24.0000	n.d.	24.0000	n.d.	24.0000	<loq

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Rata 7	Tiempo (h)	Rata 8	Tiempo (h)	Rata 10
0.0000	n.d.	0.0000	n.d.	0.0000	n.d.
0.0500	286.339	0.0500	425.441	0.0667	353.471
0.0833	254.336	0.0833	365.463	0.1000	251.368
0.2500	72.747	0.2500	109.600	0.2500	109.691
0.5167	23.957	0.5000	54.913	0.5000	38.144
1.0000	6.708	1.0000	15.019	1.0000	10.282
3.0000	1.094	3.0000	1.416	3.0000	0.565
6.0000	0.274	6.0000	0.276	6.0000	0.186
10.0000	0.114 ^s	10.0000	0.115	10.0000	0.087 ^s
14.0000	0.079	14.9333	<loq	14.0000	<loq
24.0000	n.d.	24.0000	n.d.	24.0000	n.d.

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

^s: Resultado obtenido de un solo replicado

c: Insuficiente muestra para ser analizada

Tabla 17. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 200 µg/kg en la rata.

Concentración (ng/ml)							
Tiempo (h)	Media	D.E.	C.V.	Mediana	Min	Max	n
0.0000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
0.0333	422.269	132.028	31.27	408.609	286.339	637.487	5
0.1167	260.609	65.030	24.95	252.852	182.899	365.463	6
0.2500	90.306	16.556	18.33	87.440	72.747	109.691	6
0.5000	35.918	10.403	28.96	33.506	23.957	54.913	6
1.0000	9.719	2.925	30.10	9.203	6.708	15.019	6
3.0000	1.204	0.547	45.46	1.255	0.565	1.937	6
6.0000	0.267	0.063	23.72	0.275	0.186	0.355	6
10.0000	0.134	0.038	28.52	0.124	0.087	0.195	6
14.0000	0.082	0.071	86.52	0.089	0.000	0.166	6
24.0000	0.000	-	-	0.000	-	-	6

Tabla 18. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en la rata.

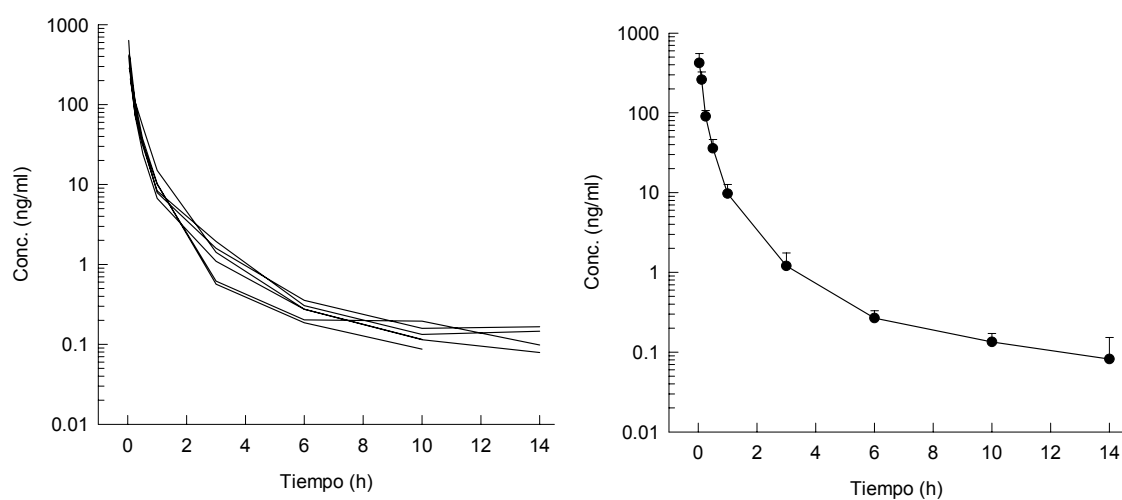


Figura 9. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en la rata.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Rata 1	Tiempo (h)	Rata 2	Tiempo (h)	Rata 3
0.0000	n.d.	0.0000	n.d. [§]	0.0000	n.d.
0.0750	3242.874	0.0333	10651.135	0.0333	4405.085
0.1333	1446.597	0.0833	5804.328	0.0833	2135.776
0.2667	630.865	0.2500	1618.243	0.2500	806.334
0.5000	253.230	0.5000	747.410	0.5000	469.143
1.0000	109.905	1.0000	194.407	1.0000	123.339
3.0000	16.551	3.0000	35.954	3.0000	15.246
6.0000	2.556	6.1500	8.575	6.0000	3.495
12.0000	0.984	12.1500	1.958	12.0000	1.051
24.0000	0.363	24.0000	0.619	24.0000	0.370
30.0000	0.294	30.0500	0.280	30.0500	0.194 [§]
36.0000	0.330	36.0000	0.370	36.1833	0.447
48.0500	0.124	47.9833	0.248	47.9667	0.135

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Rata 6	Tiempo (h)	Rata 9	Tiempo (h)	Rata 10
0.0000	n.d.	0.0000	n.d.	0.0000	n.d.
0.0333	4807.152	0.0333	6666.978	0.0333	6288.915
0.0833	1714.981	0.0833	2778.554	0.0833	2659.638
0.2500	651.449	0.1667	897.992	0.2500	c
0.5000	293.636	0.5000	427.827	0.5000	494.237
1.0000	102.807	1.0000	121.817	1.0000	100.234
3.0000	34.286	3.0000	9.208	3.0000	7.435
6.0000	10.885	6.0000	2.209	6.0000	6.857
12.0000	1.120	12.0000	0.740	12.0000	0.899
24.0000	0.367	24.2667	0.880	24.0000	0.284
30.2000	1.776	30.0000	0.716 [§]	30.0000	0.187
36.1000	1.521	36.0000	0.429 [§]	36.0000	0.126
48.1500	0.131	48.0000	0.112	48.0000	0.079

n.d.: No detectado

§: Resultado obtenido de un solo replicado

c: Insuficiente muestra para ser analizada

Tabla 19. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 2000 µg/kg en la rata.

Tiempo (h)	Concentración (ng/ml)						n
	Media	D.E.	C.V.	Mediana	Min	Max	
0.0000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
0.0750	6010.357	2597.273	43.21	5548.034	3242.874	10651.135	6
0.1333	2756.646	1580.192	57.32	2397.707	1446.597	5804.328	6
0.2667	920.977	405.173	43.99	806.334	630.865	1618.243	5
0.5000	447.581	175.727	39.26	448.485	253.230	747.410	6
1.0000	125.418	35.108	27.99	115.861	100.234	194.407	6
3.0000	19.780	12.387	62.62	15.899	7.435	35.954	6
6.0000	5.763	3.561	61.79	5.176	2.209	10.885	6
12.0000	1.125	0.429	38.09	1.018	0.740	1.958	6
24.0000	0.481	0.226	47.12	0.369	0.284	0.880	6
30.0000	0.575	0.620	107.98	0.287	0.187	1.776	6
36.0000	0.537	0.496	92.25	0.400	0.126	1.521	6
48.0000	0.138	0.057	41.59	0.128	0.079	0.248	6

Tabla 20. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 2000 µg/kg en la rata.

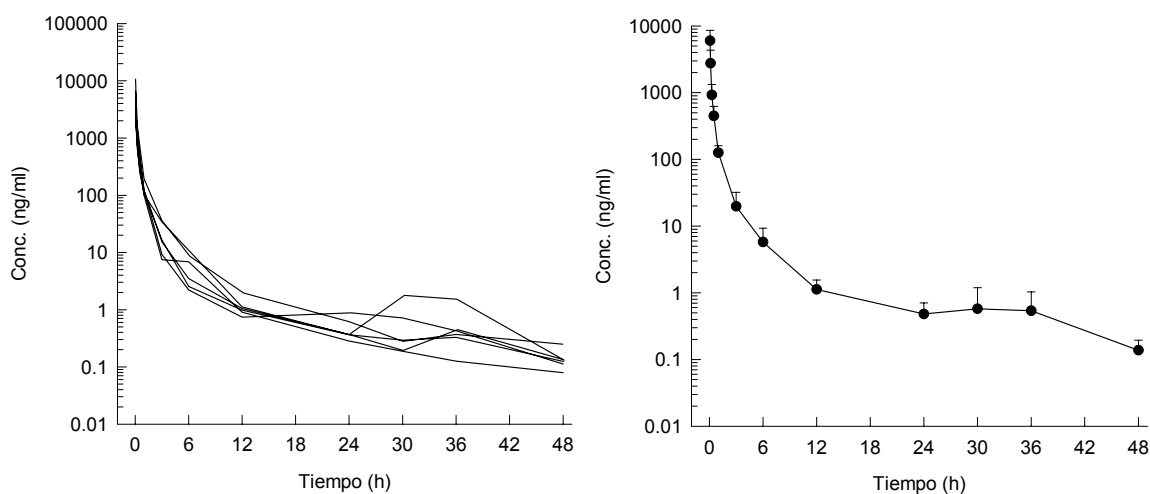


Figura 10. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 2000 µg/kg en la rata.

En la Figura 11, se comparan gráficamente los perfiles farmacocinéticos medios de la rata en función del tiempo, obtenidos tras la administración mediante un bolus intravenoso a las tres dosis teóricas de lanreótida de 80, 200 y 2000 µg/kg.

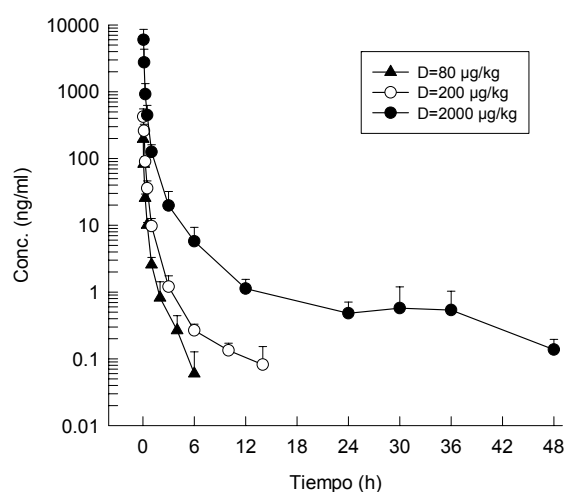


Figura 11. Representación gráfica de las concentraciones séricas medias de lanreótida tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg en la rata.

3.2.1.2 DOSIS UNICA POR VIA SUBCUTANEA

3.2.1.2.1 Solución de administración

En la Tabla 21, se recogen las concentraciones de las soluciones de lanreótida utilizadas para la administración subcutánea de una dosis única, acompañadas de las características demográficas (peso y sexo) para cada animal incluido en este estudio. Una vez analizada la concentración de la solución de administración, las dosis reales administradas expresadas en µg/kg fueron de 63, 156 y 1572 en lugar de los 80, 200 y 2000 µg/kg teóricos.

Ident.	Sexo	Grupo Dosis	Dosis Teórica	Peso (kg)	Volumen Adm. (ml)	Conc. Sol. Adm. (µg/ml)	Dosis (µg)	Dosis (µg/kg)
1	Macho	4	sc 80 µg/kg	0.316	0.32	63.382	20.03	63
2	Macho	4	sc 80 µg/kg	0.297	0.30	63.382	18.82	63
3	Macho	4	sc 80 µg/kg	0.305	0.31	63.382	19.33	63
4	Macho	4	sc 80 µg/kg	0.316	0.32	63.382	20.03	63
6	Macho	4	sc 80 µg/kg	0.310	0.31	63.382	19.65	63
7	Macho	4	sc 80 µg/kg	0.314	0.31	63.382	19.90	63
1	Macho	5	sc 200 µg/kg	0.282	0.28	155.758	43.92	156
2	Macho	5	sc 200 µg/kg	0.301	0.30	155.758	46.88	156
3	Macho	5	sc 200 µg/kg	0.303	0.30	155.758	47.19	156
4	Macho	5	sc 200 µg/kg	0.288	0.29	155.758	44.86	156
5	Macho	5	sc 200 µg/kg	0.285	0.29	155.758	44.39	156
6	Macho	5	sc 200 µg/kg	0.296	0.30	155.758	46.10	156
1	Macho	6	sc 2000 µg/kg	0.270	0.27	1572.29	424.52	1572
2	Macho	6	sc 2000 µg/kg	0.269	0.27	1572.29	422.95	1572
3	Macho	6	sc 2000 µg/kg	0.262	0.26	1572.29	411.94	1572
4	Macho	6	sc 2000 µg/kg	0.258	0.26	1572.29	405.65	1572
5	Macho	6	sc 2000 µg/kg	0.253	0.25	1572.29	397.79	1572
6	Macho	6	sc 2000 µg/kg	0.251	0.25	1572.29	394.64	1572

Tabla 21. Soluciones de administración y las correspondientes dosis tras la administración por vía subcutánea en régimen de dosis única en la rata.

3.2.1.2.2 Niveles de lanreótida

De la Tabla 22 a la Tabla 27 se encuentran detallados todos los niveles individuales y medios de lanreótida determinados en todas las ratas ensayadas tras la administración subcutánea de una dosis única a tres niveles teóricos de dosis: 80, 200 y 2000 µg/kg. Las representaciones gráficas del curso de las concentraciones séricas frente al tiempo en escala semilogarítmica se detallan de la Figura 12 a la Figura 14.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Rata 1	Tiempo (h)	Rata 2	Tiempo (h)	Rata 3
0.0000	n.d.	0.0000	n.d. [§]	0.0000	n.d.
0.0333	c	0.0333	4.936	0.0333	2.707
0.0667	7.496	0.0833	6.128	0.0833	4.844
0.2500	6.471	0.2500	7.505	0.2500	5.900
0.5000	6.387	0.5000	8.468	0.5000	7.061
1.0000	6.229	1.0000	7.453	1.0000	6.670
2.0000	5.047	2.0000	7.891	2.0000	5.257
4.0000	2.669	4.0000	3.105	4.0000	2.021
6.0000	1.160	6.0000	0.503	6.0000	0.530
8.0000	0.422	8.0000	0.275	8.0000	0.286

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Rata 4	Tiempo (h)	Rata 6	Tiempo (h)	Rata 7
0.0000	n.d.	0.0000	n.d.	0.0000	n.d.
0.0333	2.076	0.0333	5.429	0.0333	1.900
0.0833	3.237	0.0833	7.596	0.0833	2.862
0.2500	3.350	0.2500	5.900	0.2667	5.512
0.5000	3.738	0.5000	8.348	0.5000	4.610
1.0000	3.956	1.0000	7.581	1.0000	4.637
2.0000	3.523	2.0000	6.555	2.0000	4.340
4.0000	3.552	4.0000	2.146	4.0000	1.844
6.0000	1.204	6.0000	0.284	6.3500	0.669
8.0000	0.339	8.0000	0.164	8.0333	0.246

n.d.: No detectado

[§]: Resultado obtenido de un solo replicado

c: Insuficiente muestra para ser analizada

Tabla 22. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración subcutánea de 80 µg/kg en la rata.

Concentración (ng/ml)							
Tiempo (h)	Media	D.E.	C.V.	Mediana	Min	Max	n
0.0000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
0.0333	3.410	1.655	48.55	2.707	1.900	5.429	5
0.0667	5.361	2.057	38.38	5.486	2.862	7.596	6
0.2500	5.773	1.375	23.82	5.900	3.350	7.505	6
0.5000	6.435	1.939	30.12	6.724	3.738	8.468	6
1.0000	6.088	1.490	24.48	6.450	3.956	7.581	6
2.0000	5.436	1.570	28.88	5.152	3.523	7.891	6
4.0000	2.556	0.673	26.34	2.408	1.844	3.552	6
6.0000	0.725	0.375	51.74	0.600	0.284	1.204	6
8.0000	0.289	0.087	30.15	0.281	0.164	0.422	6

Tabla 23. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de 80 µg/kg en la rata.

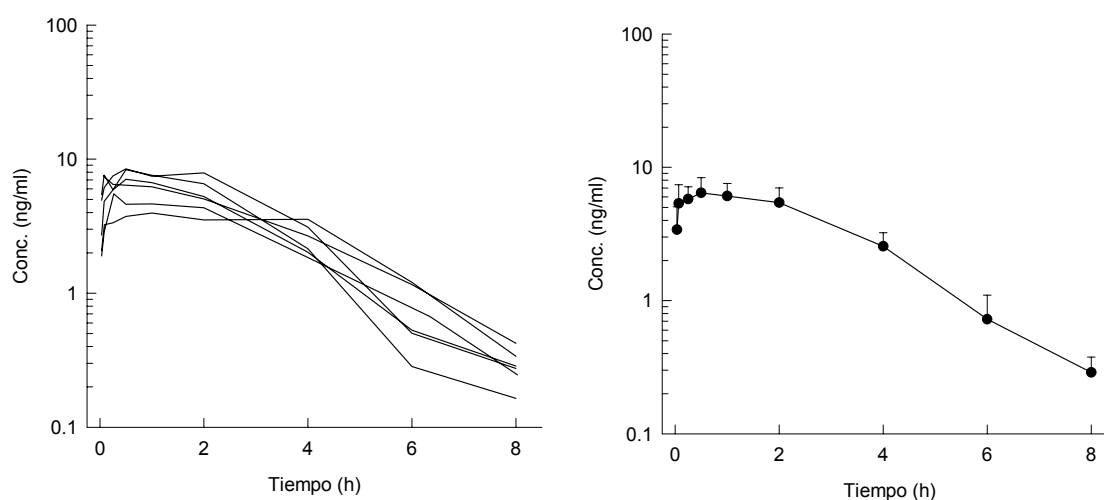


Figura 12. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de 80 µg/kg en la rata.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Rata 1	Tiempo (h)	Rata 2	Tiempo (h)	Rata 3
0.0000	n.d.	0.0000	n.d. [§]	0.0000	n.d.
0.0333	13.524	0.0333	9.166	0.0333	22.061
0.0833	11.428	0.0833	11.628	0.0833	13.874
0.2500	15.482	0.2500	9.444	0.2500	11.457
0.5000	15.774	0.5000	20.532	0.5000	12.587
1.0000	18.679	1.0000	20.809	1.0000	12.420
3.0333	12.726	3.0000	17.076	3.0333	12.714
6.0167	0.854 [§]	6.0000	1.401	6.0167	3.655
10.0000	0.469 [§]	10.0000	0.381	10.0000	0.362 [§]
14.1000	0.250	14.0500	0.254	14.0333	0.513
24.0000	0.481	24.0000	0.639	24.0000	0.228

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Rata 4	Tiempo (h)	Rata 5	Tiempo (h)	Rata 6
0.0000	n.d.	0.0000	n.d.	0.0000	n.d.
0.0333	7.949	0.0333	5.841	0.0333	31.691
0.0833	7.978	0.0833	8.398	0.0833	14.649
0.2500	8.650	0.2500	16.288	0.2500	21.225
0.5000	16.336	0.5000	20.603	0.5000	22.709
1.0000	16.267	1.0000	16.696	1.0000	33.968
3.0000	12.808	3.0000	15.370	3.0000	11.641
6.0000	1.711	6.0000	1.295	6.0000	0.632
10.0500	0.506	9.9333	0.390	10.0000	0.264
14.0000	0.283	14.0000	0.266	14.0000	0.234 [§]
24.0000	0.420	24.0000	0.457	24.0000	0.688

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

[§]: Resultado obtenido de un solo replicado

Tabla 24. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración subcutánea de 200 µg/kg en la rata.

Concentración (ng/ml)							
Tiempo (h)	Media	D.E.	C.V.	Mediana	Min	Max	n
0.0000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
0.0333	15.039	9.983	66.38	11.345	5.841	31.691	6
0.0833	11.326	2.736	24.15	11.528	7.978	14.649	6
0.2500	13.758	4.798	34.88	13.470	8.650	21.225	6
0.5000	18.090	3.804	21.03	18.434	12.587	22.709	6
1.0000	19.807	7.478	37.75	17.688	12.420	33.968	6
3.0000	13.723	2.056	14.98	12.767	11.641	17.076	6
6.0000	1.591	1.083	68.04	1.348	0.632	3.655	6
10.0000	0.395	0.085	21.54	0.386	0.264	0.506	6
14.0000	0.300	0.106	35.21	0.260	0.234	0.513	6
24.0000	0.486	0.165	33.97	0.469	0.228	0.688	6

Tabla 25. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de 200 µg/kg en la rata.

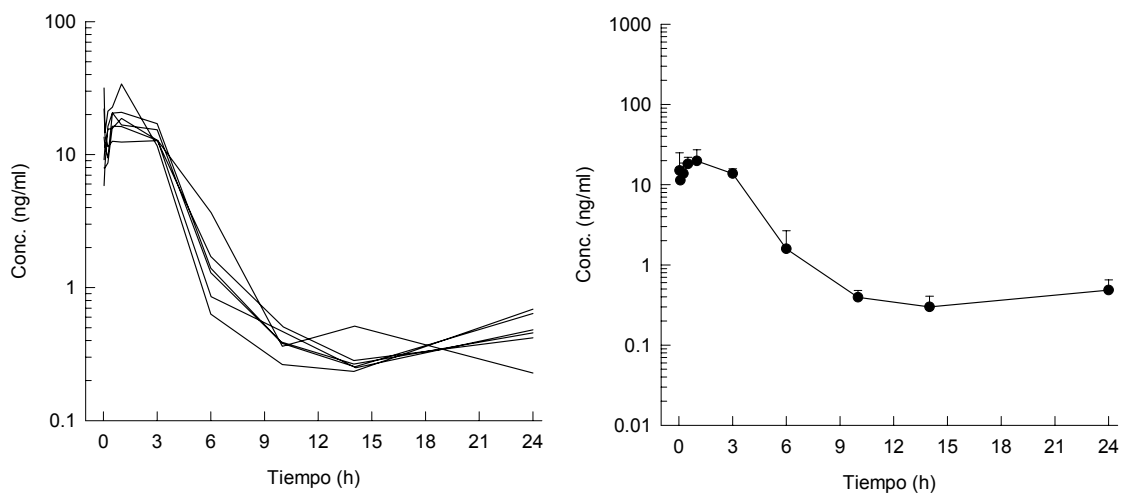


Figura 13. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de 200 µg/kg en la rata.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Rata 1	Tiempo (h)	Rata 2	Tiempo (h)	Rata 3
0.0000	n.d.	0.0000	n.d. [§]	0.0000	n.d.
0.0333	70.761	0.0333	22.728	0.0333	24.823
0.0833	38.908	0.0833	19.867	0.0833	10.877
0.2500	29.547	0.2500	24.347	0.2500	57.437
0.5000	44.996	0.5000	27.747	0.5000	41.824
1.0000	47.926	1.0167	49.637	1.0500	84.365
3.0000	70.500	3.0000	60.828	3.0000	56.036
6.0000	62.230	6.0000	55.836	6.0667	48.812
12.0000	12.674	12.0000	13.977	12.0000	6.637
24.0000	1.356	24.0000	1.487	24.0000	1.082
30.0000	1.093	30.0000	1.152	30.0000	0.828
36.0000	0.730	36.0000	0.819	36.0000	0.519
48.0000	0.463	48.0000	0.414	48.0000	0.308

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Rata 4	Tiempo (h)	Rata 5	Tiempo (h)	Rata 6
0.0000	n.d. [§]	0.0000	n.d.	0.0000	n.d. [§]
0.0333	42.443	0.0333	92.480	0.0500	20.994
0.0833	30.760	0.0833	28.506	0.0833	23.248
0.2500	29.068	0.2500	30.061	0.2500	16.637
0.5000	79.063	0.5000	84.361	0.5000	14.529
1.0000	121.628	1.0000	105.050	1.0000	15.037
3.0000	89.348	3.0000	75.978	3.0000	17.233
6.0000	69.757	6.0000	64.943	6.0667	49.647
12.0333	7.984	12.0000	8.162	12.0333	20.095
24.0000	1.194	24.0000	1.095	24.0000	2.148
30.0000	0.865	30.0000	0.786	30.0000	1.489
36.0000	0.563	36.0000	0.578	36.0000	1.180
48.0000	0.323	48.0000	0.363 [§]	48.0000	0.633

n.d.: No detectado

[§]: Resultado obtenido de un solo replicado

Tabla 26. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración subcutánea de 2000 µg/kg en la rata.

Tiempo (h)	Concentración (ng/ml)						n
	Media	D.E.	C.V.	Mediana	Min	Max	
0.0000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
0.0333	45.705	29.668	64.91	33.633	20.994	92.480	6
0.0833	25.361	9.664	38.11	25.877	10.877	38.908	6
0.2500	31.183	13.827	44.34	29.308	16.637	57.437	6
0.5000	48.753	27.790	57.00	43.410	14.529	84.361	6
1.0000	70.607	40.052	56.73	67.001	15.037	121.628	6
3.0000	61.654	24.722	40.10	65.664	17.233	89.348	6
6.0000	58.538	8.503	14.52	59.033	48.812	69.757	6
12.0000	11.588	5.069	43.75	10.418	6.637	20.095	6
24.0000	1.394	0.401	28.80	1.275	1.082	2.148	6
30.0000	1.036	0.267	25.80	0.979	0.786	1.489	6
36.0000	0.732	0.247	33.81	0.654	0.519	1.180	6
48.0000	0.417	0.120	28.84	0.389	0.308	0.633	6

Tabla 27. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de 2000 µg/kg en la rata.

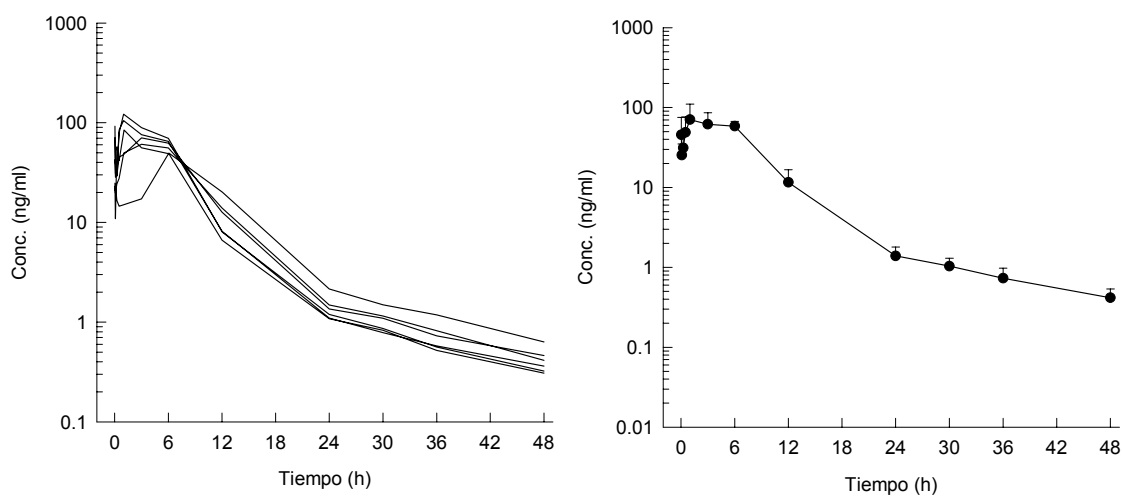


Figura 14. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de 2000 µg/kg en la rata.

En la Figura 15, se comparan gráficamente los perfiles farmacocinéticos medios de la rata en función del tiempo, obtenidos tras la administración subcutánea a tres dosis teóricas de lanreótida (80, 200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$) en régimen de dosis única.

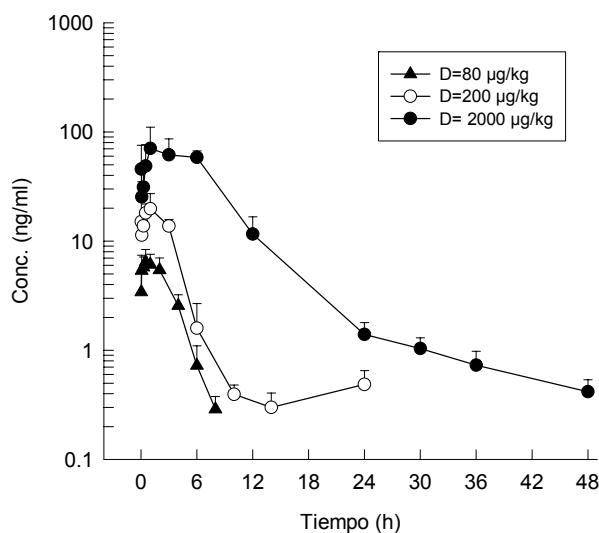


Figura 15. Representación gráfica de las concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea a las dosis teóricas de 80, 200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en la rata.

3.2.1.3 DOSIS MÚLTIPLE POR VÍA SUBCUTÁNEA

3.2.1.3.1 Solución de administración

Cada rata recibió un total de 11 administraciones de lanreótida cada 12 h. De la Tabla 28 a la Tabla 30 se muestran las diferentes dosis recibidas para cada rata. Las dosis administradas están expresadas en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (dosis recibida en un día) y en $\mu\text{g}/\text{kg}/12\text{h}$ (dosis recibida cada 12 h). Para cada día del estudio, se utilizó la misma solución de administración, por este motivo en estas tablas solo aparecen las concentraciones de la solución de administración cada 24 h. Para calcular la dosis administrada cada 12 h, se divide la dosis total diaria entre 2. En el último día del estudio, cada rata solo recibió una dosis, por este motivo la dosis diaria coincide con la dosis administrada cada 12 h.

Ident.	Sexo	Grupo Dosis	Dosis Teórica	Tiempo de Adm	Peso (kg)	Volumen Adm. (ml)	Conc. Sol. Adm. (µg/ml)	Dosis (µg/día)	Dosis (µg/12h)
37	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	0	0.300	0.40	61.67	24.67	12.33
37	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	24	0.313	0.40	61.67	24.67	12.33
37	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	48	0.321	0.42	61.67	25.90	12.95
37	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	72	0.332	0.44	61.67	27.13	13.57
37	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	96	0.338	0.44	61.67	27.13	13.57
37	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	120	0.308	0.20	61.67	12.33	12.33
39	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	0	0.298	0.38	61.67	23.43	11.72
39	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	24	0.304	0.40	61.67	24.67	12.33
39	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	48	0.318	0.42	61.67	25.90	12.95
39	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	72	0.323	0.42	61.67	25.90	12.95
39	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	96	0.340	0.44	61.67	27.13	13.57
39	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	120	0.312	0.20	61.67	12.33	12.33
41	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	0	0.281	0.36	61.67	22.20	11.10
41	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	24	0.286	0.38	61.67	23.43	11.72
41	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	48	0.293	0.38	61.67	23.43	11.72
41	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	72	0.300	0.38	61.67	23.43	11.72
41	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	96	0.311	0.40	61.67	24.67	12.33
41	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	120	0.287	0.19	61.67	11.72	11.72
43	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	0	0.283	0.36	61.67	22.20	11.10
43	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	24	0.286	0.38	61.67	23.43	11.72
43	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	48	0.297	0.38	61.67	23.43	11.72
43	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	72	0.304	0.40	61.67	24.67	12.33
43	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	96	0.317	0.42	61.67	25.90	12.95
43	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	120	0.293	0.19	61.67	11.72	11.72
44	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	0	0.294	0.38	61.67	23.43	11.72
44	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	24	0.297	0.38	61.67	23.43	11.72
44	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	48	0.307	0.40	61.67	24.67	12.33
44	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	72	0.311	0.40	61.67	24.67	12.33
44	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	96	0.322	0.42	61.67	25.90	12.95
44	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	120	0.292	0.19	61.67	11.72	11.72
65	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	0	0.263	0.34	61.67	20.97	10.48
65	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	24	0.268	0.34	61.67	20.97	10.48
65	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	48	0.279	0.36	61.67	22.20	11.10
65	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	72	0.287	0.38	61.67	23.43	11.72
65	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	96	0.289	0.38	61.67	23.43	11.72
65	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	120	0.263	0.17	61.67	10.48	10.48

Tabla 28. Soluciones de administración y las correspondientes dosis administradas en régimen de dosis múltiple por vía subcutánea en la rata a una dosis teórica de 80 µg/kg/día.

Ident.	Sexo	Grupo Dosis	Dosis Teórica	Tiempo de Adm	Peso (kg)	Volumen Adm. (ml)	Conc. Sol. Adm. (µg/ml)	Dosis (µg/día)	Dosis (µg/12h)
28	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	0	0.308	0.40	153.94	61.58	30.79
28	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	24	0.319	0.42	153.94	64.65	32.33
28	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	48	0.325	0.42	153.94	64.65	32.33
28	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	72	0.332	0.44	153.94	67.73	33.87
28	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	96	0.341	0.44	153.94	67.73	33.87
28	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	120	0.346	0.23	153.94	35.41	35.41
29	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	0	0.262	0.34	153.94	52.34	26.17
29	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	24	0.268	0.34	153.94	52.34	26.17
29	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	48	0.274	0.36	153.94	55.42	27.71
29	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	72	0.283	0.36	153.94	55.42	27.71
29	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	96	0.288	0.38	153.94	58.50	29.25
29	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	120	0.293	0.19	153.94	29.25	29.25
31	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	0	0.297	0.38	153.94	58.50	29.25
31	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	24	0.299	0.38	153.94	58.50	29.25
31	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	48	0.304	0.40	153.94	61.58	30.79
31	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	72	0.313	0.40	153.94	61.58	30.79
31	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	96	0.325	0.42	153.94	64.65	32.33
31	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	120	0.331	0.21	153.94	32.33	32.33
33	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	0	0.303	0.40	153.94	61.58	30.79
33	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	24	0.309	0.40	153.94	61.58	30.79
33	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	48	0.319	0.42	153.94	64.65	32.33
33	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	72	0.326	0.42	153.94	64.65	32.33
33	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	96	0.337	0.44	153.94	67.73	33.87
33	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	120	0.340	0.22	153.94	33.87	33.87
34	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	0	0.270	0.36	153.94	55.42	27.71
34	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	24	0.276	0.34	153.94	52.34	26.17
34	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	48	0.282	0.36	153.94	55.42	27.71
34	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	72	0.288	0.38	153.94	58.50	29.25
34	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	96	0.296	0.38	153.94	58.50	29.25
34	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	120	0.294	0.19	153.94	29.25	29.25
64	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	0	0.288	0.38	153.94	58.50	29.25
64	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	24	0.295	0.38	153.94	58.50	29.25
64	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	48	0.304	0.40	153.94	61.58	30.79
64	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	72	0.313	0.40	153.94	61.58	30.79
64	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	96	0.320	0.42	153.94	64.65	32.33
64	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	120	0.323	0.21	153.94	32.33	32.33

Tabla 29. Soluciones de administración y las correspondientes dosis administradas en régimen de dosis múltiple por vía subcutánea en la rata a una dosis teórica de 200 µg/kg/día.

Ident.	Sexo	Grupo Dosis	Dosis Teórica	Tiempo de Adm	Peso (kg)	Volumen Adm. (ml)	Conc. Sol. Adm. (µg/ml)	Dosis (µg/día)	Dosis (µg/12h)
47	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	0	0.305	0.40	1523.19	609.28	304.64
47	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	24	0.313	0.42	1523.19	639.74	319.87
47	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	48	0.315	0.42	1523.19	639.74	319.87
47	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	72	0.322	0.42	1523.19	639.74	319.87
47	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	96	0.327	0.44	1523.19	670.20	335.10
47	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	120.017	0.297	0.20	1523.19	304.64	304.64
48	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	0	0.287	0.38	1523.19	578.81	289.41
48	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	24	0.296	0.40	1523.19	609.28	304.64
48	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	48	0.300	0.40	1523.19	609.28	304.64
48	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	72	0.299	0.40	1523.19	609.28	304.64
48	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	96	0.304	0.40	1523.19	609.28	304.64
48	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	120	0.288	0.19	1523.19	289.41	289.41
49	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	0	0.297	0.40	1523.19	609.28	304.64
49	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	24	0.306	0.40	1523.19	609.28	304.64
49	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	48	0.306	0.40	1523.19	609.28	304.64
49	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	72	0.303	0.40	1523.19	609.28	304.64
49	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	96	0.308	0.40	1523.19	609.28	304.64
49	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	120	0.280	0.19	1523.19	289.41	289.41
51	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	0	0.286	0.38	1523.19	578.81	289.41
51	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	24	0.291	0.38	1523.19	578.81	289.41
51	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	48	0.304	0.40	1523.19	609.28	304.64
51	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	72	0.305	0.40	1523.19	609.28	304.64
51	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	96	0.311	0.42	1523.19	639.74	319.87
51	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	120	0.278	0.18	1523.19	274.17	274.17
56	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	0	0.293	0.36	1523.19	548.35	274.17
56	Macho	6	sc 2000 µg/kg DM	24	0.301	0.36	1523.19	548.35	274.17
56	Macho	6	sc 2000 µg/kg DM	48	0.262	0.32	1523.19	487.42	243.71
56	Macho	6	sc 2000 µg/kg DM	72	0.287	0.36	1523.19	548.35	274.17
56	Macho	6	sc 2000 µg/kg DM	96	0.269	0.34	1523.19	517.88	258.94
56	Macho	6	sc 2000 µg/kg DM	120	0.263	0.17	1523.19	258.94	258.94
61	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	0	0.316	0.38	1523.19	578.81	289.41
61	Macho	6	sc 2000 µg/kg DM	24	0.318	0.38	1523.19	578.81	289.41
61	Macho	6	sc 2000 µg/kg DM	48	0.278	0.34	1523.19	517.88	258.94
61	Macho	6	sc 2000 µg/kg DM	72	0.304	0.38	1523.19	578.81	289.41
61	Macho	6	sc 2000 µg/kg DM	96	0.298	0.37	1523.19	563.58	281.79
61	Macho	6	sc 2000 µg/kg DM	120	0.293	0.19	1523.19	289.41	289.41

Tabla 30. Soluciones de administración y las correspondientes dosis administradas en régimen de dosis múltiple por vía subcutánea en la rata a una dosis teórica de 2000 µg/kg/día.

3.2.1.3.2 Niveles de lanreótida

De la Tabla 31 a la Tabla 36 se encuentran detallados todos los niveles individuales y medios de lanreótida determinados en todas las ratas ensayadas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple a tres niveles teóricos de dosis: 40, 100 y 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/12\text{h}$, que corresponde a 80, 200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

Las representaciones gráficas del curso de las concentraciones séricas frente al tiempo en escala semilogarítmica se detallan de la Figura 16 a la Figura 18.

Los niveles de concentración de lanreótida representados en estas gráficas corresponden a los siguientes tiempos de extracción:

- **Muestra a 12 horas:** corresponde a la concentración mínima observada después de la primera administración justo antes de la segunda administración ($C_{\text{min},1}$).
- **Muestra a 108 horas:** corresponde a la concentración mínima observada después de nueve administraciones justo antes de la décima administración ($C_{\text{min},9}$).
- **Muestra a 120 horas:** corresponde a la concentración mínima observada después de diez administraciones justo antes de la onceava administración ($C_{\text{min},10}$).
- **Muestras después de 120 horas:** corresponden a las concentraciones observadas a diferentes tiempos de extracción durante el último bucle (onceava administración).

Al no determinarse las concentraciones de lanreótida correspondientes al penúltimo bucle (décima administración), al representar gráficamente las concentraciones séricas, aparece una meseta entre el $C_{\text{min},9}$ (muestra de 108 horas) y el $C_{\text{min},10}$ (muestra de 120 horas) en lugar de un bucle completo.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Rata 37	Tiempo (h)	Rata 39	Tiempo (h)	Rata 41
0.000	n.d. [§]	0.000	n.d.	0.000	n.d.
11.967	n.d.	11.967	<loq ^{&}	11.950	n.d.
107.983	<loq	107.950	<loq	107.950	<loq
119.967	0.179 [§]	119.817	0.131	119.717	0.089
120.100	4.423	120.083	1.882	120.100	5.221
120.267	8.054	120.283	9.265	120.300	7.668
120.533	11.852	120.500	9.400	120.550	8.652
121.667	7.120	121.500	5.850	121.500	5.347
123.667	0.759	124.000	0.701	124.000	0.724 ^{&}
128.000	0.312	127.000	0.167	128.000	0.133
132.017	0.174 [§]	132.000	0.128	132.000	0.152

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Rata 43	Tiempo (h)	Rata 44	Tiempo (h)	Rata 65
0.000	n.d.	0.000	n.d. [§]	0.000	n.d. [§]
11.967	0.272	11.783	c	11.967	n.d. [§]
107.983	0.180 ^{&}	107.983	n.d.	107.967	c
119.667	0.919 [§]	119.750	n.d.	119.650	c
120.100	3.358	120.083	3.513	120.083	6.499
120.250	0.551	120.267	6.580	120.250	8.775
120.500	8.361	120.500	9.677	120.500	8.787
121.500	5.489	121.500	4.965	121.500	4.453 [§]
124.017	0.317	124.050	0.620	124.000	0.456
127.967	0.110	128.033	0.161	128.100	0.114 [§]
132.000	0.099	132.000	0.091	132.000	0.159 ^{&}

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

c: Insuficiente muestra para ser analizada

§: Resultado obtenido de un solo replicado

&: CV% entre replicados >15%

Tabla 31. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración subcutánea en régimen dosis múltiples de 80 µg/kg/día en la rata.

Tiempo (h)	Concentración (ng/ml)				Min	Max	n
	Media	D.E.	C.V.	Mediana			
0.0000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
12.000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
108.000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
120.000	0.264	0.372	141.22	0.131	0.000	0.919	5
120.083	4.149	1.607	38.74	3.968	1.882	6.499	6
120.250	6.816	3.206	47.04	7.861	0.551	9.265	6
120.500	9.455	1.272	13.45	9.094	8.361	11.852	6
121.500	5.537	0.910	16.44	5.418	4.453	7.120	6
124.000	0.596	0.174	29.25	0.661	0.317	0.759	6
128.000	0.166	0.075	45.25	0.147	0.110	0.312	6
132.000	0.134	0.034	25.14	0.140	0.091	0.174	6

Tabla 32. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 80 µg/kg/día en la rata.

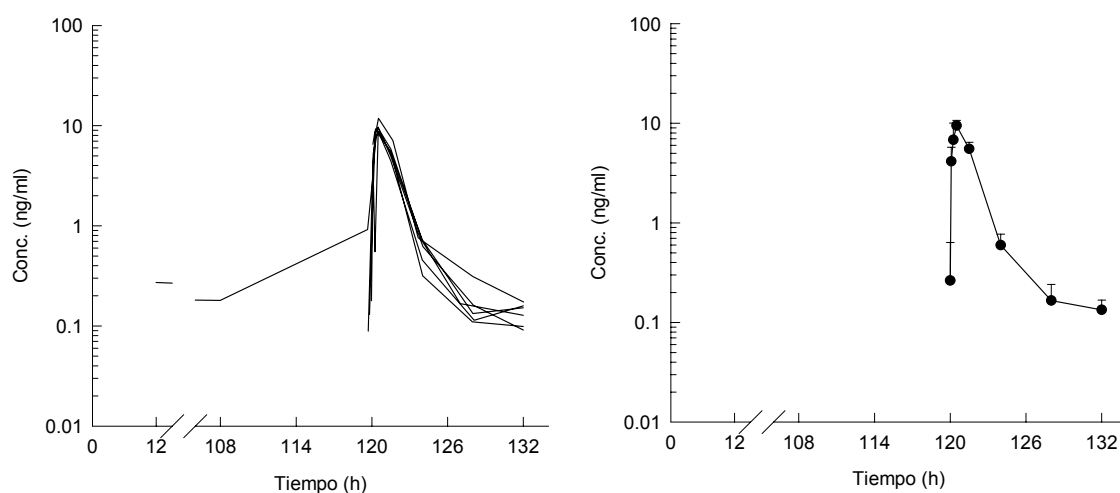


Figura 16. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 80 µg/kg/día en la rata.

Durante la administración de la dosis de 80 µg/kg/día, solo se obtuvieron niveles medios de lanreótida cuantificables en el $C_{\min,10}$ y durante el transcurso del último bucle, por este motivo en la gráfica derecha de la Figura 16 solo está representado el último bucle.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Rata 28	Tiempo (h)	Rata 29	Tiempo (h)	Rata 31
0.000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	n.d.
11.983	0.084	11.983	0.122	11.950	0.085
108.017	0.220	108.017	0.281	107.967	0.234
119.050	0.251	119.067	c	119.050	0.203
120.100	9.692	120.100	7.534	120.083	7.412
120.250	16.016	120.250	21.741	120.250	14.104
120.533	24.658	120.517	23.220	120.517	18.830
121.500	16.029	121.517	13.809	121.533	14.406
124.017	0.676	124.000	1.037	124.017	1.108
127.967	0.268	128.017	c	128.000	0.291
132.000	0.173	132.000	0.186	132.000	0.180
144.000	0.084	144.017	0.111	144.000	0.094

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Rata 33	Tiempo (h)	Rata 34	Tiempo (h)	Rata 64
0.000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	n.d.
12.017	c	11.983	0.134	11.983	0.165
107.967	0.221	107.967	0.220	107.950	c
118.967	0.191	118.933	0.156 ^s	118.817	0.211
120.100	7.466	120.083	8.279	120.083	9.355
120.250	8.026	120.250	19.181	120.250	15.630
120.517	9.224	120.500	18.251	120.517	15.018
121.533	7.540	121.533	9.315	121.500	11.397
124.000	5.019	124.000	1.051	124.000	1.625
128.017	0.373	128.067	0.247	128.133	0.282
132.000	0.204	132.000	0.161	132.033	0.179
144.017	0.118	144.017	0.087	144.017	0.086

n.d.: No detectado

c: Insuficiente muestra para ser analizada

^s: Resultado obtenido de un solo replicado

Tabla 33. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 200 µg/kg/día en la rata.

Tiempo (h)	Concentración (ng/ml)						n
	Media	D.E.	C.V.	Mediana	Min	Max	
0.000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
12.000	0.118	0.034	29.13	0.122	0.084	0.165	5
108.000	0.235	0.026	11.17	0.221	0.220	0.281	5
120.000	0.202	0.034	16.97	0.203	0.156	0.251	5
120.083	8.290	1.012	12.21	7.907	7.412	9.692	6
120.250	15.783	4.693	29.73	15.823	8.026	21.741	6
120.500	18.200	5.621	30.89	18.541	9.224	24.658	6
121.500	12.083	3.247	26.87	12.603	7.540	16.029	6
124.000	1.753	1.629	92.93	1.080	0.676	5.019	6
128.000	0.292	0.048	16.47	0.282	0.247	0.373	5
132.000	0.181	0.014	7.92	0.180	0.161	0.204	6
144.000	0.097	0.014	14.89	0.091	0.084	0.118	6

Tabla 34. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 200 µg/kg/día en la rata.

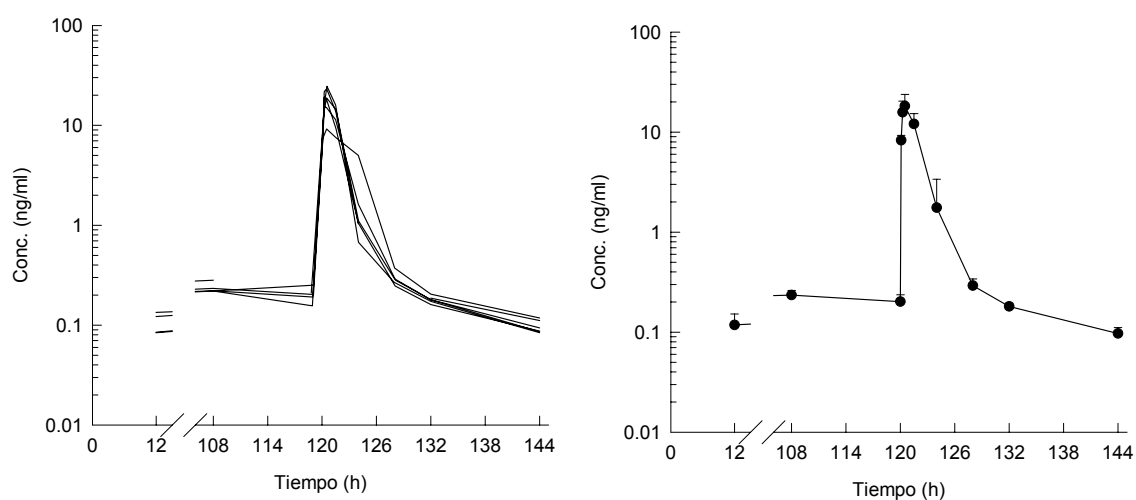


Figura 17. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 200 µg/kg/día en la rata.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Rata 47	Tiempo (h)	Rata 48	Tiempo (h)	Rata 49
0.000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	n.d.
11.983	2.112	11.983	3.994	11.950	5.150
107.983	1.984	107.950	4.647	107.950	c
120.000	2.197	119.983	3.255	119.967	2.184
120.100	81.570	120.117	95.756	120.083	c
120.300	246.939	120.317	288.666	120.267	63.422
120.550	423.924	120.583	307.739	120.617	138.273
121.500	321.361	121.500	215.669	121.533	101.192
124.050	62.095	124.050	15.252	124.050	52.501
128.067	10.932	128.033	5.954	128.050	6.080
132.050	4.512	132.017	2.326	132.000	1.976
144.083	1.425	144.000	1.013	144.050	0.842
168.000	0.369	168.000	0.416	168.000	0.367

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Rata 51	Tiempo (h)	Rata 56	Tiempo (h)	Rata 61
0.000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	n.d.
11.983	2.972	11.983	2.736	11.983	4.623
107.983	2.003	108.000	5.828	107.983	7.149
119.983	2.912	119.683	2.687	119.450	6.347
120.167	129.356	120.083	34.657	120.083	19.932
120.300	122.742	120.250	73.686	120.300	19.419
120.550	135.320	120.517	124.916	120.500	58.112
121.500	83.936	121.500	154.263	121.500	53.832
124.050	26.256	124.000	18.568	124.000	29.830
128.000	10.001	128.033	3.762	128.000	25.009
132.000	4.648	132.117	3.704	132.050	6.825
144.017	1.160	144.183	1.188	144.000	1.319
168.000	0.455	168.017	0.573	168.000	0.733

n.d.: No detectado

c: Insuficiente muestra para ser analizada

Tabla 35. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 2000 µg/kg/día en la rata.

Concentración (ng/ml)							
Tiempo (h)	Media	D.E.	C.V.	Mediana	Min	Max	n
0.0000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
12.0000	3.598	1.180	32.79	3.483	2.112	5.150	6
108.0000	4.322	2.303	53.28	4.647	1.984	7.149	5
120.0000	3.264	1.566	47.99	2.800	2.184	6.347	6
120.0833	72.254	44.863	62.09	81.570	19.932	129.356	5
120.2500	135.812	108.196	79.67	98.214	19.419	288.666	6
120.5000	198.047	138.196	69.78	136.797	58.112	423.924	6
121.5000	155.042	99.537	64.20	127.728	53.832	321.361	6
124.0000	34.084	18.966	55.65	28.043	15.252	62.095	6
128.0000	10.290	7.698	74.81	8.041	3.762	25.009	6
132.0000	3.999	1.769	44.24	4.108	1.976	6.825	6
144.0000	1.158	0.209	18.08	1.174	0.842	1.425	6
168.0000	0.486	0.143	29.46	0.436	0.367	0.733	6

Tabla 36. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 2000 µg/kg/día en la rata.

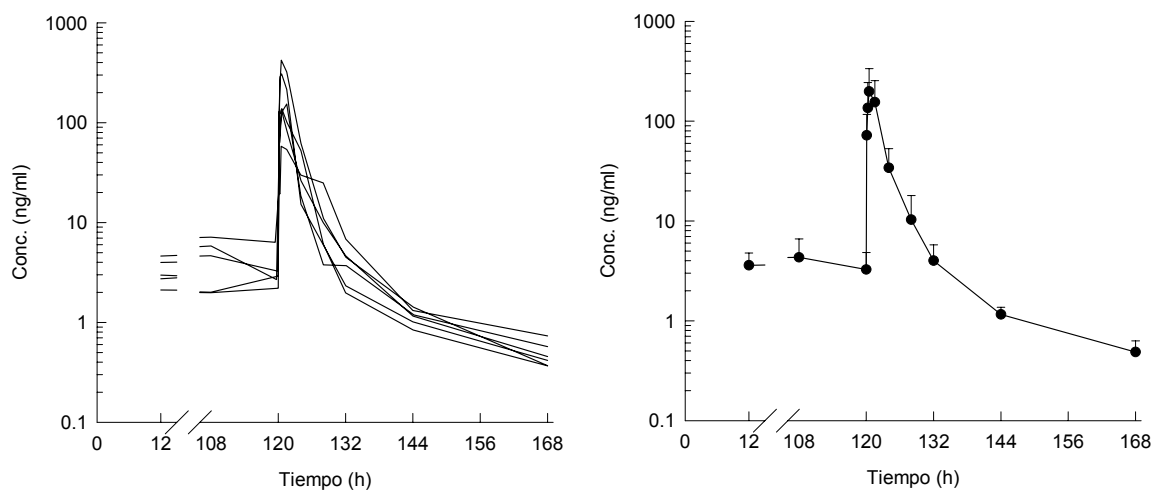


Figura 18. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 2000 µg/kg/día en la rata.

En la Figura 19, se muestran los perfiles farmacocinéticos medios obtenidos para los tres niveles teóricos de dosis de lanreótida administrados subcutáneamente en régimen de dosis múltiple: 40, 100 y 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/12\text{h}$ (equivalente a 80, 200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$).

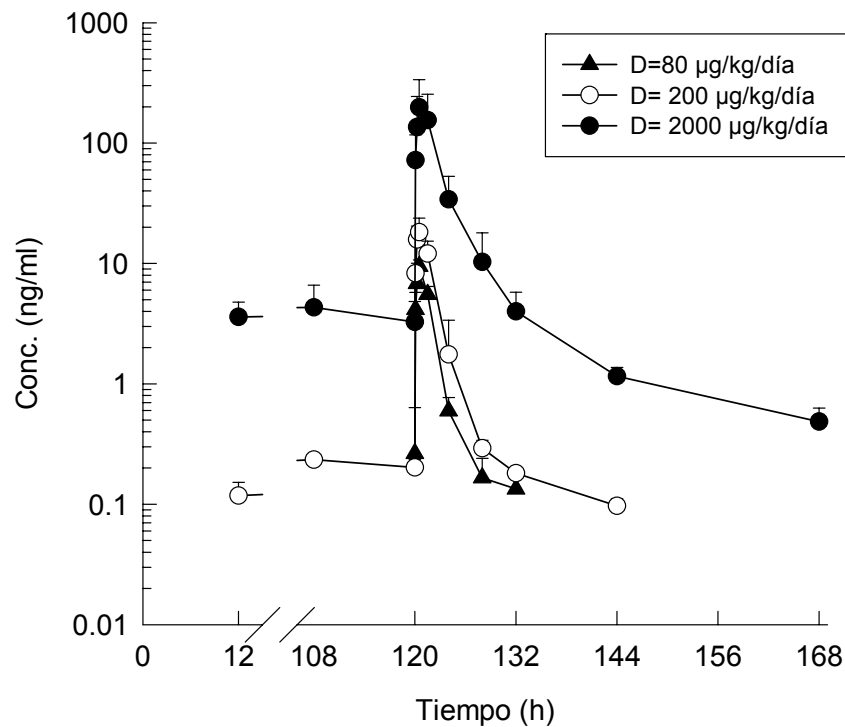


Figura 19. Representación gráfica de las concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple de 80, 200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ en la rata.

En la Figura 20, se muestra la comparación de los perfiles farmacocinéticos tras la administración subcutánea a dosis única y en el último bucle tras once administraciones de lanreótida cada 12 horas, para cada nivel de dosis teórico administrado (80, 200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$). En estas gráficas se indica la dosis real administrada expresada en $\mu\text{g}/\text{kg}$.

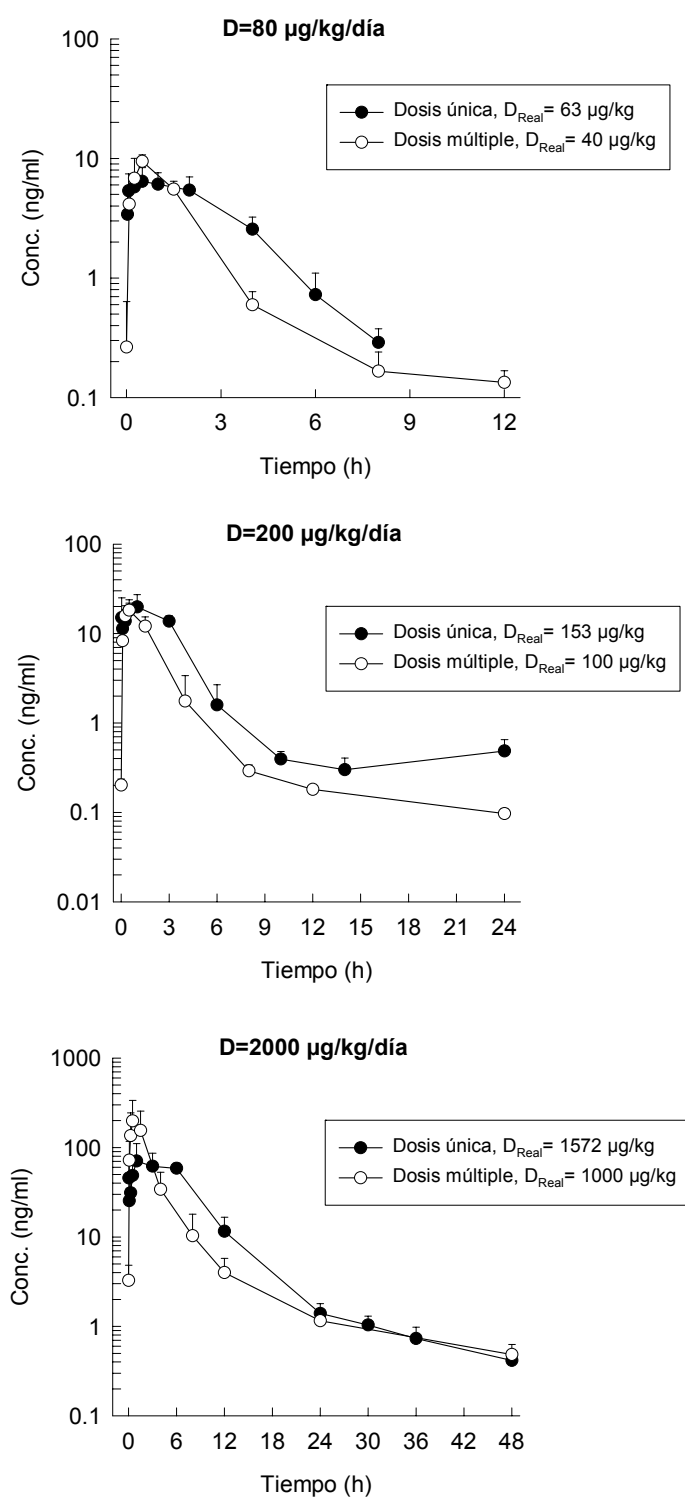


Figura 20. Representación gráfica comparativa de las concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de una dosis única y el último bucle en estado de equilibrio estacionario (dosis múltiple) a tres niveles teóricos de dosis: 80, 200 y 2000 µg/kg/día en la rata.

3.2.1.4 ANALISIS POBLACIONAL

El análisis farmacocinético poblacional de todos los datos obtenidos tras la administración de la lanreótida en la rata se ha realizado en diferentes etapas:

3.2.1.4.1 Exploración de Datos

En la Tabla 37, se recoge el número de animales, la identificación, los intervalos de tiempo de recogida de muestra y el número de muestras para cada grupo de dosis.

Vía de Adm.	Dosis (µg/kg)	DOS	Nº Ratas	Ident.	Intervalo Recogida de Muestras	Número de Muestras por Rata
Bolus iv	80	1	6	1 - 6	0 h - 8 h	7 - 9
Bolus iv	200	2	6	7 - 12	0 h - 14 h	8 - 9
Bolus iv	2000	3	6	13 - 18	0 h - 48 h	11 - 12
DU sc	80	4	6	19 - 24	0 h - 8 h	8 - 9
DU sc	200	5	6	31 - 36	0 h - 24 h	10
DU sc	2000	6	6	43 - 48	0 h - 48 h	12
DM sc	80	4	6	25 - 30	0 h - 132 h	7 - 10
DM sc	200	5	6	37 - 42	0 h - 144 h	9 - 11
DM sc	2000	6	6	49 - 54	0 h - 168 h	10 - 12

DU: Dosis única

DM: Dosis múltiple

DOS: código de identificación de las distintas dosis administradas

Tabla 37. Exploración de datos para cada vía y dosis en la rata.

En la Tabla 37, se observa que para el análisis poblacional en la rata, se dispone de dos vías de administración (intravenosa y subcutánea), administradas a tres dosis teóricas distintas (80, 200 y 2000 µg/kg) y en dos regímenes de administración para la vía subcutánea (dosis única y dosis múltiple). Para cada uno de los distintos tratamientos con lanreótida, se han utilizado un total de 6 ratas, con un intervalo de recogida de muestras de 0h a 48h para la dosis única por vía intravenosa y subcutánea y de 0h a 168h para la dosis múltiple subcutánea. El número de muestras por rata y tratamiento oscila de 7 a 12.

De esta manera, un total de 54 ratas recibieron tratamiento con lanreótida a diferentes dosis y vías de administración, permitiendo el análisis de 533 muestras de concentración de lanreótida. La Figura 21 representa la distribución de los tiempos de muestreo para cada una de las ratas incluidas en el análisis poblacional.

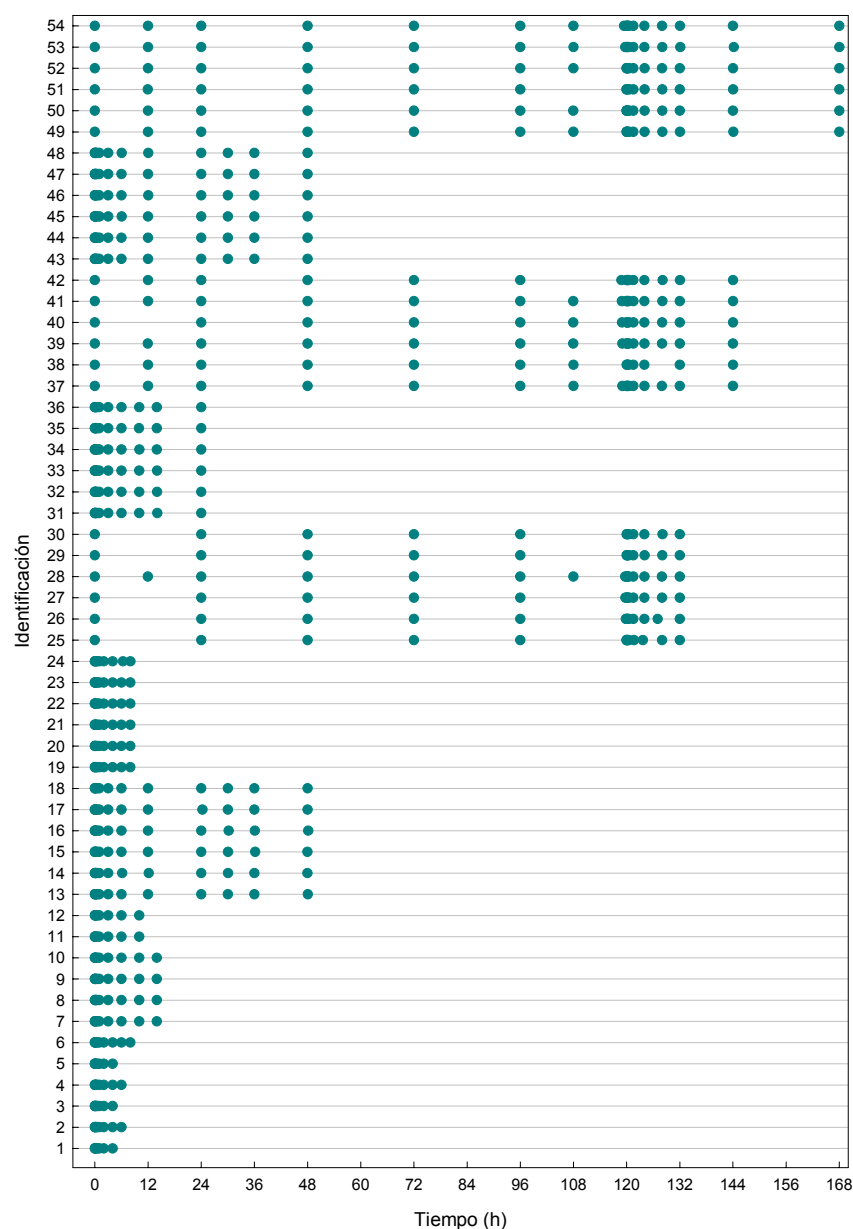


Figura 21. Distribución de los tiempos de muestreo para cada una de las ratas integrantes del estudio.

En la Tabla 37, se observa que al aumentar la dosis administrada en la rata por cualquier de las dos vías de administración ensayadas (intravenosa o subcutánea), provoca un aumento en el número de muestras con niveles de lanreótida cuantificables a tiempos más prolongados. En otras palabras, al aumentar la dosis administrada, se dispone de más información en la fase terminal de eliminación.

Indicar que todos los valores de concentración inferiores al límite de cuantificación (0.078 ng/ml) no se incluyeron en el análisis.

La Figura 22 representa la totalidad de las concentraciones tras la administración de un bolus iv a tres dosis distintas (80, 200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$) normalizadas por la

dosis en función del tiempo, donde se puede observar que no existen valores anormalmente pequeños o elevados. Los perfiles cinéticos representados en esta figura presentan una variabilidad moderada y parecen reflejar que el valor de la dosis administrada no modifica el comportamiento cinético de la lanreótida en la rata, sugiriendo un comportamiento lineal en este rango de dosis.

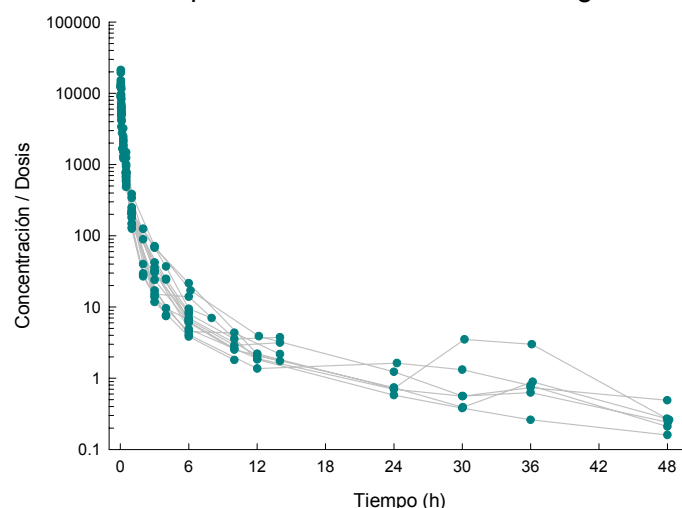


Figura 22. Perfiles de concentración de lanreótida normalizados por la dosis tras un bolus iv a tres niveles teóricos de dosis (80, 200 y 2000 µg/kg) en función del tiempo en la rata.

Para el análisis farmacocinético poblacional en la rata, sólo se dispuso de una variable demográfica (denominada covariable en adelante) que es el peso (WGT). La variable sexo no fue explorada ya que todos los animales eran machos. El peso fue determinado en cada animal antes de cada administración. La distribución del peso recogido durante el estudio aparece representada en la Figura 23, presentando una distribución aproximadamente normal, con un valor mínimo y máximo de 0.222 y 0.346 kg, respectivamente.

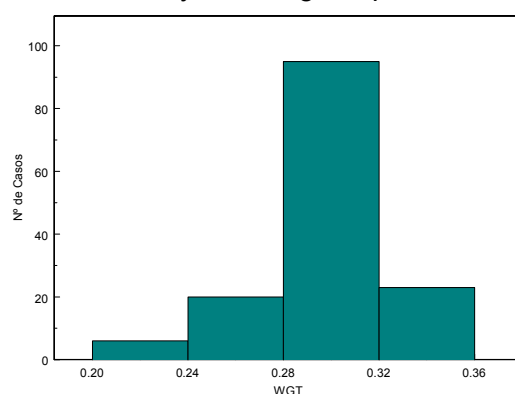


Figura 23. Histograma de la variable demográfica peso (WGT) en la rata.

En base a esta exploración gráfica, puede concluirse que en función de la covariable estudiada no se ha identificado ningún posible valor aberrante. Durante el análisis poblacional se han utilizado una covariables no demográfica: la dosis administrada (DOS).

3.2.1.4.2 Modelo Estructural Básico

En este apartado, se describe el desarrollo de los distintos modelos analizados para la rata. De la Tabla 38 a la Tabla 40, se detallan la totalidad de los modelos ajustados a los perfiles de concentración de la lanreótida en la rata, para obtener el modelo farmacocinético básico y final, así como las hipótesis y tomas de decisión realizadas durante el proceso de modelización.

Estrategia	Modelo	Aspectos cuantitativos y cualitativos	Δ Obj	Respecto Modelo	Selección Modelo	Decisión
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Bicompartimental CL, V2, KA, F1 Aditivo + Proporcional FO - -	Run100 Obj: 2202.2 1 No puede estimar correctamente IIV en V2 y F1 2 No estima bien valores de Conc. altos	-	-	Run100	Incluir un nuevo compartimento (Modelo Tricompartimental)
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, KA, F1 Aditivo + Proporcional FO - -	Run101 Obj: 1920.3 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run100 2 No puede estimar correctamente IIV en V2 y F1 3 Mejora ajustado en Conc. altas	-281.9	Run100	Run101	Eliminar IIV en F1
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, KA Aditivo + Proporcional FO - -	Run102 Obj: 1920.6 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run101 2 No puede estimar correctamente IIV en V2	0.3	Run101	Run102	Eliminar IIV en V2
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, KA Aditivo + Proporcional FO - -	Run103 Obj: 1937.1 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run102 2 Estimación correcta de todos los parámetros	16.4	Run102	Run103	Incluir covarianza entre ETA_{CL} + ETA_{KA}
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, KA Aditivo + Proporcional FO ETA_{CL} + ETA_{KA} -	Run104 Obj: 1935.0 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run103	-2.0	Run103	Run103	Eliminar covarianza entre ETA_{CL} + ETA_{KA} Incluir IIV en Q3
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, KA, Q3 Aditivo + Proporcional FO - -	Run105 Obj: 1937.1 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run103	0.0	Run103	Run103	Eliminar IIV en Q3 Incluir IIV en V3
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, KA, V3 Aditivo + Proporcional FO - -	Run106 Obj: 1935.7 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run103 2 Precisión IIV en V3 elevada	-1.4	Run103	Run103	Eliminar IIV en V3 Incluir IIV en Q4
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, KA, Q4 Aditivo + Proporcional FO - -	Run107 Obj: 1937.1 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run103 2 Precisión IIV en Q4 elevada	0.0	Run103	Run103	Eliminar IIV en Q4 Incluir IIV en V4
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, KA, V4 Aditivo + Proporcional FO - -	Run108 Obj: 1930.7 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run103 2 Precisión IIV en V4 elevada	-6.4	Run103	Run103	Eliminar IIV en Q4 Utilizar FOCEI como método de estimación

Modelo PK: Modelo farmacocinético seleccionado

IIV: Parámetros con variabilidad interindividual

REM: Modelo del error residual

EM: Método de estimación. FO (First Order) o FOCEI (First Order Conditional Estimation with ϵ - η Interaction)

COV: Covarianza entre variabilidades interindividuales

COVAR: Covariables categóricas o continuas incluidas en el modelo

Obj: Valor de la función objetiva

Tabla 38. Desarrollo del modelo en la rata (1ª Parte).

Estrategia	Modelo	Aspectos cuantitativos y cualitativos	Δ Obj	Respecto Modelo	Selección Modelo	Decisión
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, KA Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run109 Obj: 1770.9 1 Ajustado correcto	-	-	Run109	Eliminar parte aditiva del error residual
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, KA Proporcional FOCEI - -	Run110 Obj: 1759.5 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run109	-11.4	Run109	Run110	Incluir covarianza entre $ETA_{CL} + ETA_{KA}$
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, KA Proporcional FOCEI $ETA_{CL} + ETA_{KA}$ -	Run111 Obj: - 1 No termina ajustado	-	-	Run110	GAM indica la posibilidad de incluir la DOS como covariable en el CL (Run110)
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, KA Proporcional FOCEI - DOS _{CL}	Run112 Obj: 1741.9 1 Valor de TH9 muy bajo	-17.6	Run110	Run112	GAM indica la posibilidad de incluir la DOS como covariable en la KA (Run110)
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, KA Proporcional FOCEI - DOS _{CL} + DOS _{KA}	Run113 Obj: 1735.0 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run112	-6.9	Run112	Run110	Cambiar archivo de datos y cambiar columna de DOS por el valor teórico de la dosis (nuevo archivo = Rat_dos.dta)
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, KA Proporcional FOCEI - -	Run120 Rat_dos.dta Obj: 1759.5 1 Igual que modelo Run110	0.0	Run110	Run110	Modelo igual al Run110 GAM indica la posibilidad de incluir el peso (WGT) como covariable en el CL (Run110)
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, KA Proporcional FOCEI - WGT _{CL}	Run121 Rat_dos.dta Obj: 1762.3 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run110	2.7	Run110	Run110	No incluir peso (WGT) como covariable en CL GAM indica la posibilidad de incluir la dosis (DOS) como covariable en el CL (Run110) $TVKA = THETA(1) * (1 + THETA(9) * DOS)$
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, KA Proporcional FOCEI - DOS _{CL}	Run122 Rat_dos.dta Obj: 1759.1 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run110 2 No puede estimar el efecto de la dosis en el CL	-0.4	Run110	Run110	No incluir dosis (DOS) como covariable en CL GAM indica la posibilidad de incluir la dosis (DOS) como covariable en la KA (Run110) $TVKA = THETA(7) * (1 + THETA(9) * DOS)$

Modelo PK: Modelo farmacocinético seleccionado

IIV: Parametros con variabilidad interindividual

REM: Modelo del error residual

EM: Método de estimación. FO (First Order) o FOCEI (First Order Conditional Estimation with ϵ - η Interaction)

COV: Covarianza entre variabilidades interindividuales

COVAR: Covariables categóricas o continuas incluidas en el modelo

Obj: Valor de la función objetiva

Tabla 39. Desarrollo del modelo en la rata (2ª parte).

Estrategia		Modelo	Aspectos cuantitativos y cualitativos	Δ Obj	Respecto Modelo	Selección Modelo	Decisión
Modelo PK	Tricompartimental CL, KA	Run123 Rat_dos.dta	Obj: 1732.8 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run110	-26.8	Run110	Run123	Incluir que la dosis 2000 la KA es distinta
REM	Proporcional						
EM	FOCEI						
COV	-						
COVAR	DOS _{KA}						
Modelo PK	Tricompartimental CL, KA	Run124 Rat_dos.dta	Obj: 1731.2 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run110	-28.3	Run110	Run124	Eliminar DOS en KA Incluir DOS en la F1
REM	Proporcional						
EM	FOCEI						
COV	-						
COVAR	DOS _{KA}						
Modelo PK	Tricompartimental CL, KA	Run125 Rat_dos.dta	Obj: 1759.2 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run110 2 Las dos F son similares	-0.4	Run110	Run124	GAM indica la posibilidad de incluir la dosis (DOS) como covariable en la KA (Run110) Incluir modelo Emax inhibitorio TVKA=(THETA(7)* THETA(9))/(THETA(9)+DOS)
IIV	Proporcional						
REM	FOCEI						
COV	-						
COVAR	DOS _{F1}						
Modelo PK	Tricompartimental CL, KA	Run126 Rat_dos.dta	Obj: 2021.0 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run110 2 Error de ajustado	261.5	Run110	Run124	Incluir en el modelo Run110 absorción no lineal
IIV	Proporcional						
REM	FOCEI						
COV	-						
COVAR	DOS _{KA}						
Modelo PK	Tricom + KA (no lineal) CL, KA	Run127 Rat_dos.dta	Obj: 2056.0 1 No mejora del ajustado 2 Precisión en VM y KM elevada	-	-	Run124	Incluir en el modelo Run124 periodo de latencia
IIV	Aditivo + Proporcional						
REM	FO						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricom + Alag CL, KA	Run128 Rat_dos.dta	Obj: 1731.2 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run124 2 Valor del tiempo de latencia muy pequeño, y con precisión muy elevada	0.0	Run124	Run124	-
IIV	Proporcional						
REM	FOCEI						
COV	-						
COVAR	DOS _{KA}						

Modelo PK: Modelo farmacocinético seleccionado

IIV: Parámetros con variabilidad interindividual

REM: Modelo del error residual

EM: Método de estimación. FO (First Order) o FOCEI (First Order Conditional Estimation with ϵ - η Interaction)

COV: Covarianza entre variabilidades interindividuales

COVAR: Covariables categóricas o continuas incluidas en el modelo

Obj: Valor de la función objetiva

Tabla 40. Desarrollo del modelo en la rata (3ª parte).

La Figura 24 muestra la variable dependiente (concentración de lanreótida) vs la variable independiente (tiempo en horas) de todas las ratas tras la administración de un bolus intravenoso a tres niveles teóricos de dosis 80, 200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Cada concentración está representada por un círculo y cada individuo tiene las concentraciones conectadas por una línea.

De acuerdo con los perfiles farmacocinéticos expuestos en esta figura, se observa que la lanreótida administrada en la rata no tiene un comportamiento cinético mono-compartimental, por este motivo, se ha empezado a modelar utilizando un modelo de cinética bicompartimental (#100) y no se ha explorado el modelo monocompartimental. El modelo de tres compartimentos (#101) resultó significativamente mejor, en términos de disminución del valor de la OBJ, que el modelo de dos compartimentos (#100). La disminución en el valor de OBJ del modelo #101 con respecto al #100 fue de 281.9 puntos con dos parámetros adicionales (como mínimo se necesita un descenso de 10.6 puntos para una $p < 0.005$).

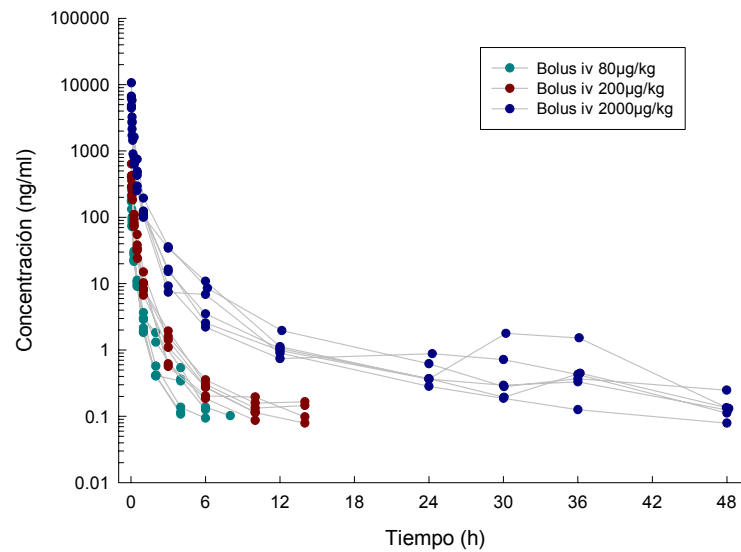
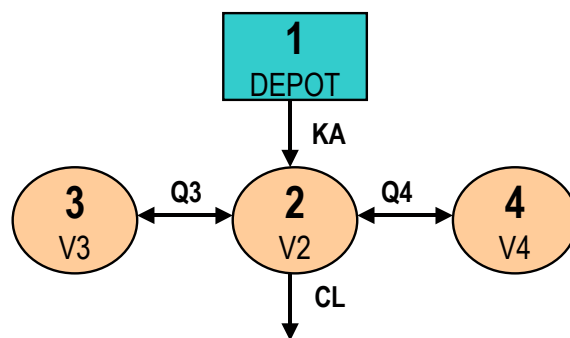


Figura 24. Perfiles de concentración sérica de lanreótida tras la administración de un bolus iv a tres niveles de dosis (80, 200 y 2000 µg/kg) en función del tiempo en la rata.

En la Figura 25 se muestra el esquema del modelo tricompartmental utilizado (ver Material y Métodos para la explicación detallada).



KA: constante de absorción (h^{-1})

CL, Q3 y Q4: aclaramiento total y intercompartimental poco profundo y profundo (l/h)

V2, V3 y V4: volúmenes de distribución del compartimento central, del compartimento periférico poco profundo y del compartimento periférico profundo (l).

Figura 25. Modelo farmacocinético tricompartmental.

Los resultados obtenidos de los modelos #101 al #108 mostraron que las variabilidades interindividuales asociadas a CL y KA eran altamente significativas. Con relación al resto de parámetros farmacocinéticos (V2, Q3, V3, Q4, V4 y F1), la incorporación de más términos de variabilidad no estaba justificada.

En estos modelos, el método de estimación utilizado ha sido el FO (método en el que la variabilidad interindividual no entra dentro del proceso de estimación). Al disponer de muchos datos para cada individuo es aconsejable el uso del método de estimación FOCEI (método en el que la variabilidad interindividual entra en el proceso de estimación y permite la interacción entre el error residual y la variabilidad interindividual), que es el que se utilizó de aquí en adelante (#109). Al cambiar el método de estimación, el modelo (#109) estimó un valor (expresado

en CV%) de la parte aditiva del error residual muy pequeño (inferior al 0.1%). Al estimar un valor tan bajo, se comprobó el excluir del modelo la parte aditiva (#110), se obtenía una mejora significativa en la función objetiva.

En base a los resultados obtenidos, se concluyó que el modelo #110 fue considerado como el modelo estructural básico. Las características principales del modelo seleccionado son las siguientes:

- Modelo cinético tricompartmental con absorción y eliminación de primer orden, parametrizado en términos de aclaramientos y volúmenes.
- La variabilidad interindividual ha sido modelada en el CL y la KA utilizando un modelo proporcional (distribución log-normal).
- El modelo de error residual utilizado es el modelo proporcional a la concentración predicha.
- El método de estimación utilizado es el FOCEI.

Los estimados de los parámetros farmacocinéticos poblacionales en la rata aparecen representados en la Tabla 41.

Parámetro	Valor	±	Prec (%)	IIV (%)	Res (%)
CL	l/h	0.393	± 21.63	-	-
V2	l	0.0545	± 57.61	-	-
Q3	l/h	0.43	± 49.07	-	-
V3	l	0.146	± 11.37	-	-
Q4	l/h	0.0311	± 18.20	-	-
V4	l	0.478	± 20.92	-	-
KA	h ⁻¹	0.594	± 11.94	-	-
F1	-	0.5	± 28.20	-	-
ETA _{CL}	-	0.104	± 30.67	32.25	-
ETA _{KA}	-	0.348	± 30.17	58.99	-
W_Prop	-	0.216	± 10.37	-	46.48

Prec (%): Precisión expresada en coeficiente de variación (%)

IIV (%): Variabilidad interindividual expresada en coeficiente de variación (%)

Res (%): Variabilidad residual expresada en coeficiente de variación (%)

ETA_{CL}: variabilidad interindividual del CL

ETA_{KA}: variabilidad interindividual de la KA

W_Prop: modelo de error residual proporcional

Tabla 41. Parámetros farmacocinéticos poblacionales en la rata (modelo estructural básico).

Las principales características farmacocinéticas poblacionales en la rata son las siguientes:

- El aclaramiento total de la lanreótida (CL) y el volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario ($V_{ss}=V_2+V_3+V_4$) en la rata es de 0.393 l/h y 0.679 l, respectivamente, con una biodisponibilidad absoluta incompleta del 50% tras la administración subcutánea.
- Todos los parámetros han sido determinados con una precisión inferior al 35%, con la excepción de V_2 y Q_3 que están próximos al 50%.
- Las variabilidades interindividuales determinadas sobre el CL y la KA son del 32 y 59% respectivamente, mientras que el error residual es de 46.48%.

Con el fin de comprobar la capacidad de predicción del modelo estructural básico, se comparó sobre un individuo tipo, el efecto de las diferentes vías de administración y dosis sobre la cinética de la lanreótida en la rata. Se simuló (en base a los estimados obtenidos en el modelo estructural básico) 1000 veces el perfil cinético de un individuo tipo administrado por vía intravenosa y por vía subcutánea (dosis única y dosis múltiple) a las dosis teóricas de 80, 200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y se comparó con los valores de concentración de lanreótida observados.

De la Figura 26 a la Figura 28, se resume el comportamiento cinético de la lanreótida en la rata tras la administración de distintas dosis y distintas vías, descrito por el modelo estructural básico.

En estas gráficas, se representan los valores observados (concentraciones de lanreótida representadas por círculos granes) y los valores predichos mediante el proceso de simulación para cada dosis y vía ensayada. Las líneas punteadas inferior y superior que cubren el 90% de las predicciones, fueron construidas calculando para cada tiempo el percentil 5% y 95% de las 1000 simulaciones realizadas. También se representa el percentil 50% (la línea azul).

En estas gráficas, se observa que, el modelo estructural básico, permite describir correctamente la cinética de la lanreótida en la rata por las dos vías de administración (iv y sc) a todos los niveles de dosis ensayados, ya que, en general, la mayoría de las concentraciones observadas se encuentran distribuidas alrededor de la línea que marca el percentil 50% de las simulaciones, y además las concentraciones observadas se encuentran distribuidas entre las líneas punteadas inferior (percentil 5%) y superior (percentil 95%), que cubren el 90% de las predicciones del modelo estructural básico, con la excepción de la administración subcutánea a dosis única de 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, donde se observa cierta deriva a infravalorar las concentraciones por parte del modelo.

En base a los parámetros obtenidos y las simulaciones realizadas, se concluye que el modelo estructural básico permite describir correctamente la cinética de la lanreótida en la rata.

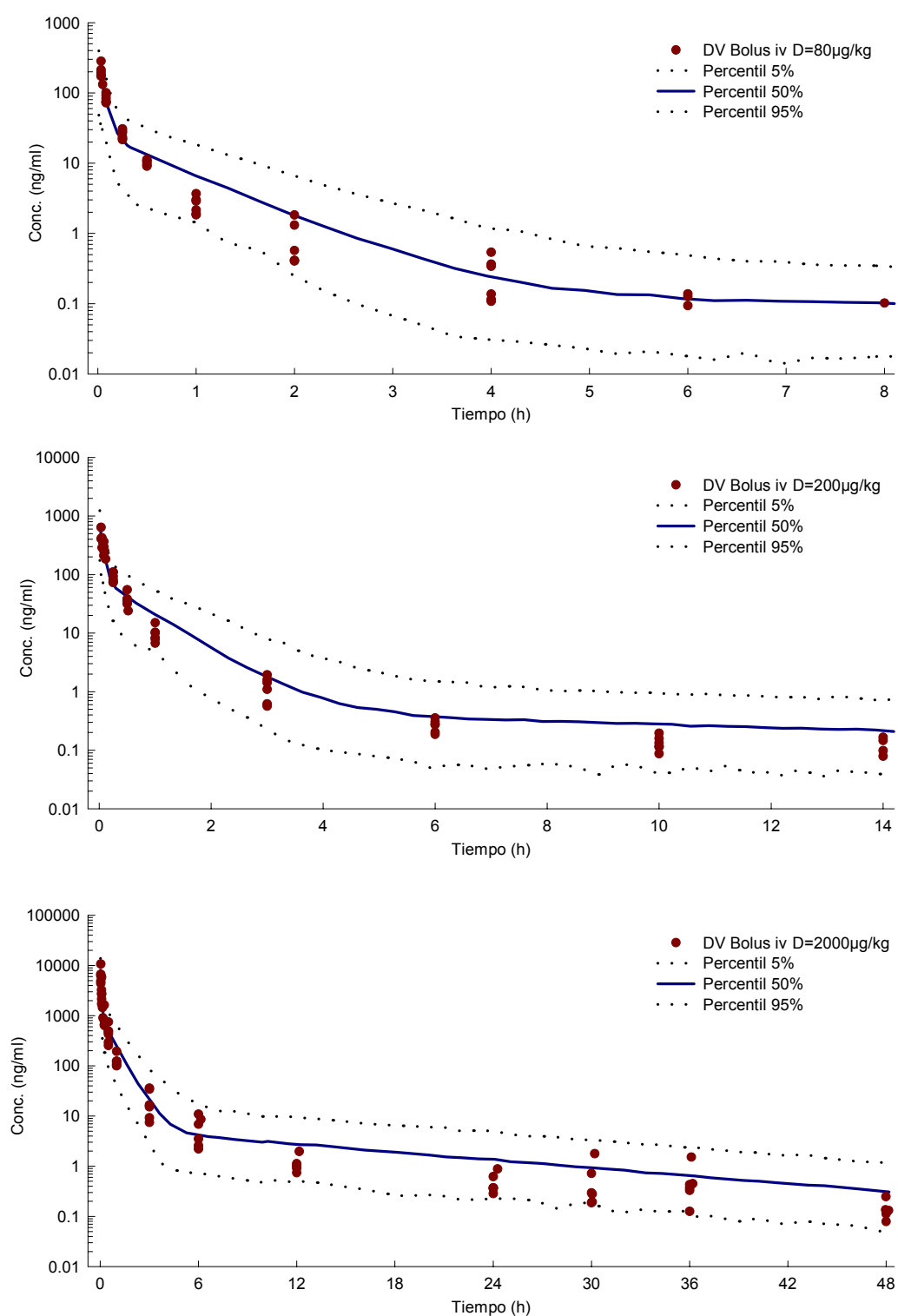


Figura 26. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas por el modelo estructural básico vs tiempo tras la administración de un bolus intravenoso a tres dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg en la rata.

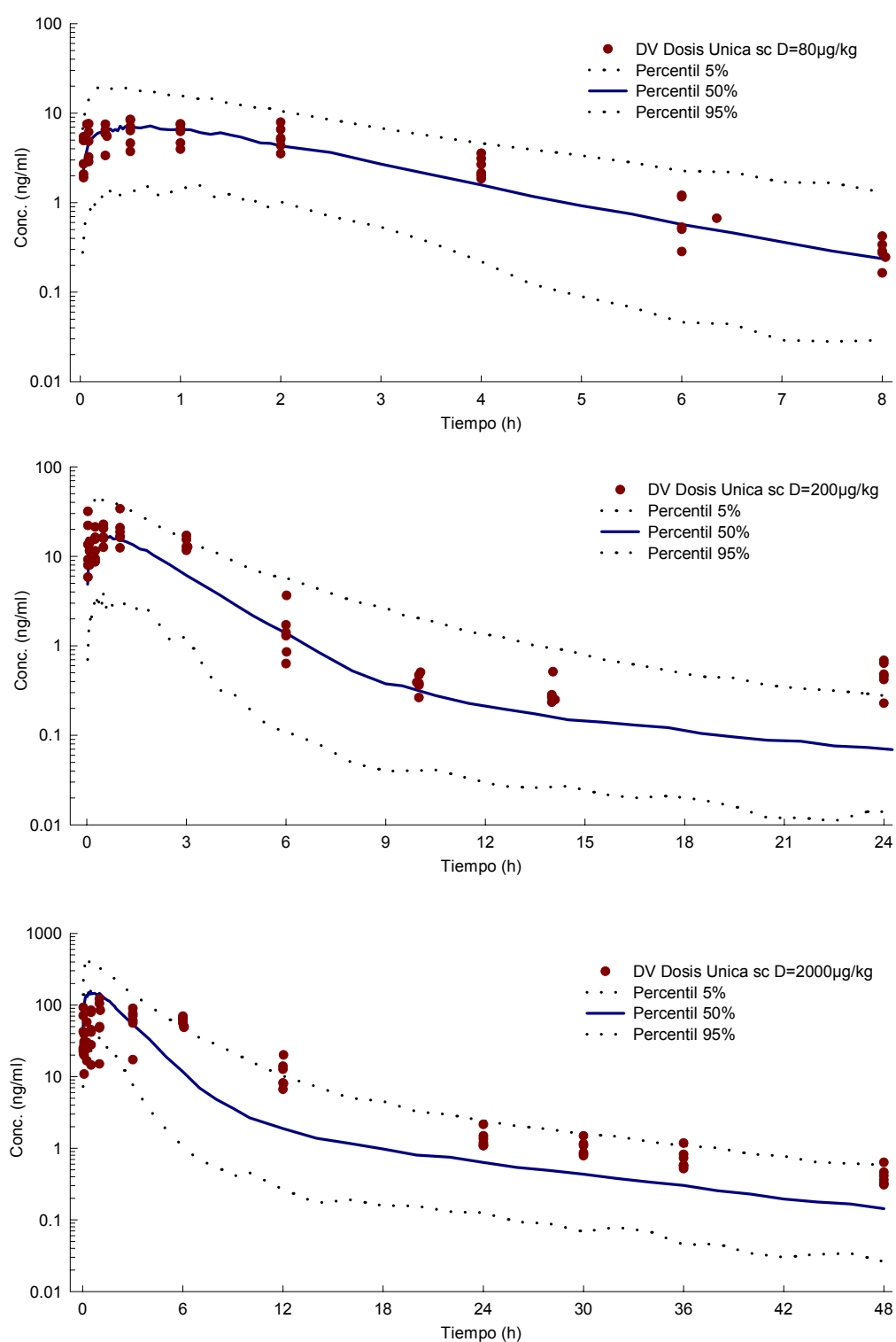


Figura 27. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas por el modelo estructural básico vs tiempo tras la administración de una solución subcutánea en régimen de dosis única a tres dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg en la rata.

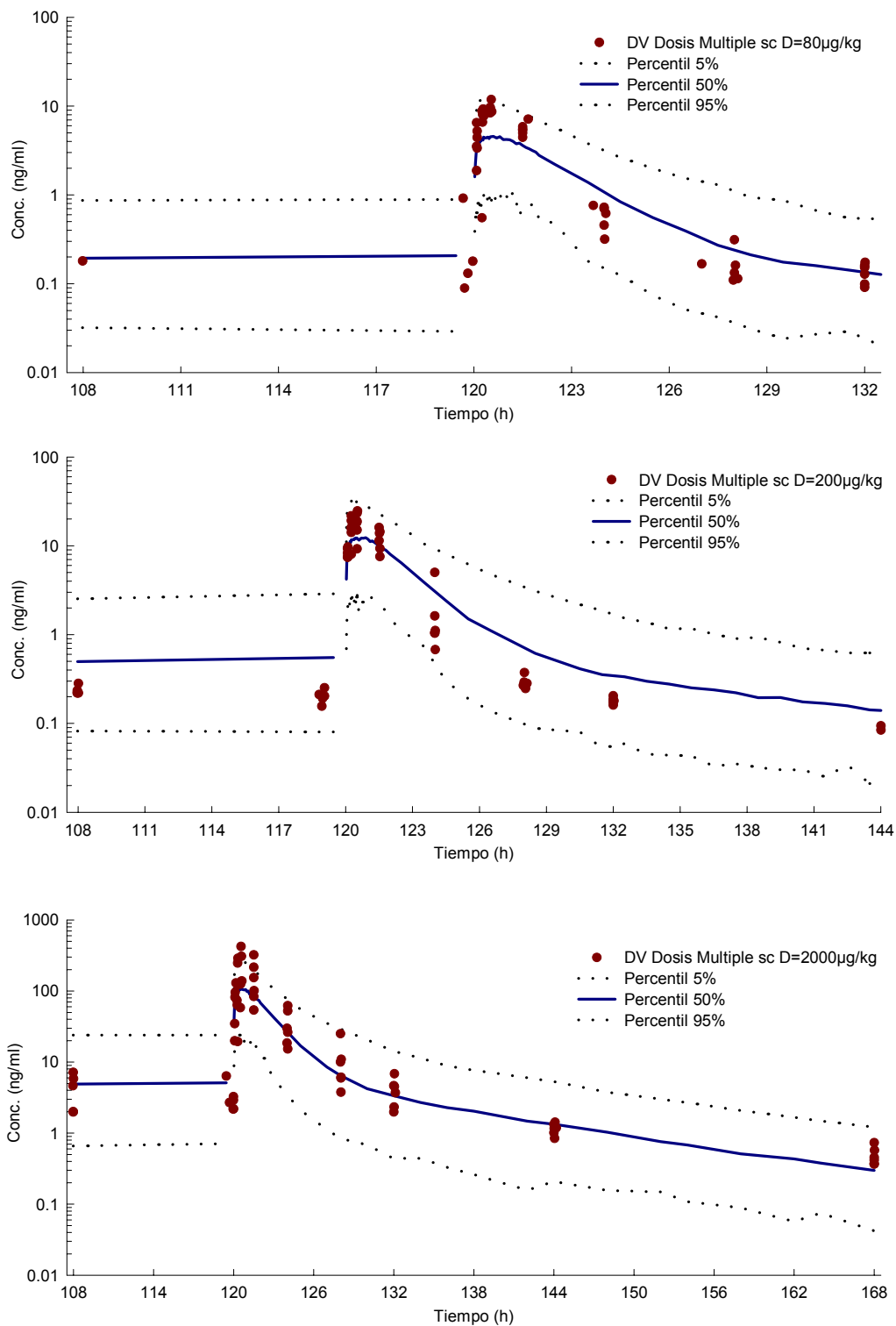


Figura 28. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas por el modelo estructural básico vs tiempo tras la administración de una solución subcutánea en régimen de dosis múltiple a tres dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg/día en la rata.

3.2.1.4.3 Modelo de Covariables

El posible efecto de las covariables sobre la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos CL y KA fue explorado en los modelos #112 al #128.

En los modelos #112 y #113, se introdujo la covariable dosis (DOS) utilizando valores arbitrarios (Ej: valores de la covariable DOS de 1, 2 y 3 para las dosis de 80, 200 y 2000 µg/kg, respectivamente), mientras que en los modelos #120 al #128, se decidió introducir esta covariable utilizando el valor teórico de dosis (Ej: valores de la covariable DOS de 80, 200 y 2000 para las dosis de 80, 200 y 2000 µg/kg, respectivamente). De esta manera se permite conservar la proporcionalidad entre las dosis y explorar mejor el posible efecto de esta covariable sobre los parámetros farmacocinéticos.

Para poder identificar los posibles efectos de las covariables sobre los parámetros en el modelo estructural básico (#110) se utilizaron dos métodos:

- GAM (Generalised Additive Modelling)
Identificó dos covariables: el peso (WGT) y el valor de dosis administrada (DOS) como posibles covariables predictoras del aclaramiento plasmático (CL) y solo la covariable DOS como posible covariable predictora de la constante de absorción (KA).
- Exploración gráfica
Se exploró la distribución de los parámetros Bayesianos individuales (obtenidos por el modelo #120) vs las covariables identificadas por el GAM. En la Figura 29, se representan en las dos gráficas de la izquierda los valores de CL y KA para cada rata agrupados por la dosis recibida (la línea marca el valor medio para cada dosis); y en las dos gráficas de la derecha se representan los valores individuales de CL y KA en función del peso del individuo (la línea "smooth" debería ser horizontal sino hubiese ninguna correlación). Se confirma gráficamente que:
 - Existe una posible correlación entre el CL y el peso (WGT). El CL aumenta al aumentar el WGT, aunque este efecto puede estar causado por que a pesos altos (>0.32 kg) se dispone de muy pocos individuos. Sin embargo, no existe una evidente correlación entre la KA y la covariable peso (WGT).
 - Se observa una posible correlación de la dosis (DOS) tanto en el CL como en la KA (al aumentar la dosis administrada disminuye el valor tanto del CL como de la KA).

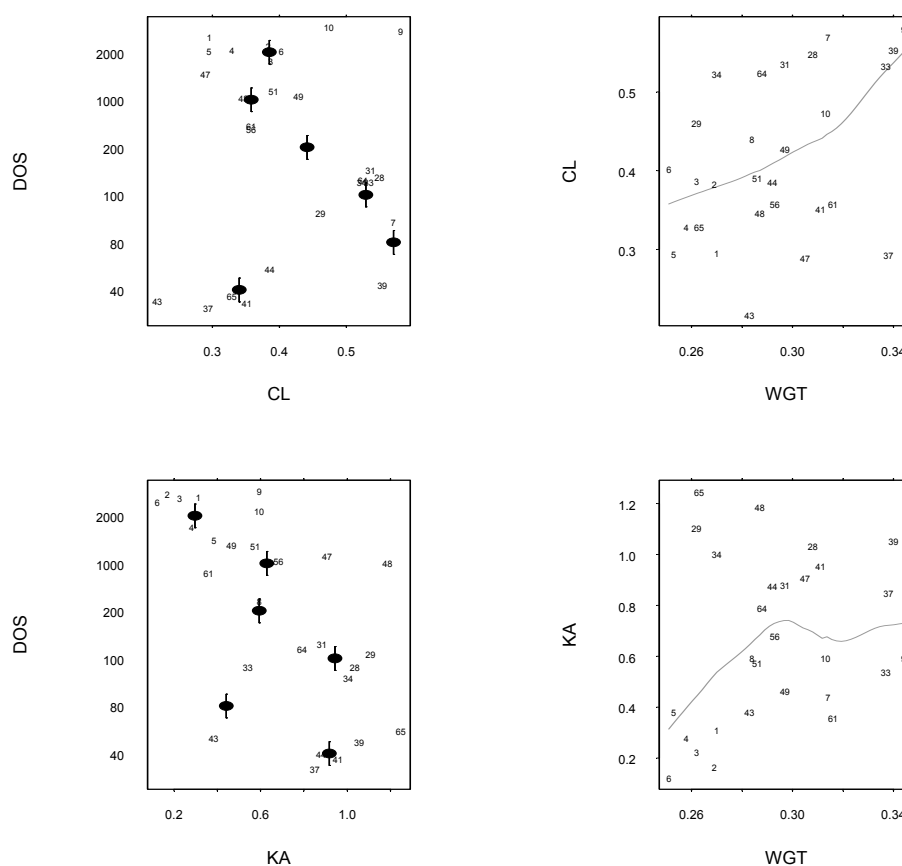


Figura 29. Relación de los parámetros Bayesianos individuales CL y KA vs las covariables WGT y DOS.

Se han incluido las covariables identificadas por el GAM en los modelos NONMEM del #121 al #128 (utilizando la covariable DOS con los valores teóricos). A continuación se detallan los modelos y decisiones realizadas:

- En los modelos #121 y #122 se ha comprobado que la inclusión de las covariables peso (WGT) y dosis (DOS) en el aclaramiento (CL) no está justificada.
- Tanto en el modelo #123 como el #124 se han encontrado diferencias significativas en la función objetiva con respecto al modelo estructural básico #110 (disminución de 26.8 y 28.3 puntos, respectivamente). En el modelo #123 se ha introducido la relación de la KA con la DOS como una regresión lineal, mientras que en el modelo #124 se ha modelado que la KA para la dosis más alta (2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$) sea distinta. Al encontrar en ambos modelos resultados similares, se ha optado por seleccionar el modelo #124.
- En el modelo #125, se incluyó como covariable la dosis en la biodisponibilidad (F1), para comprobar si con este modelo se podía reemplazar el efecto encontrado de la dosis sobre la KA (#124). Comprobando los valores de función objetiva, se decidió que el reemplazar el efecto de la dosis de KA por F1 no estaba justificado.

- En el modelo #126, se incluyó como covariable la dosis en la KA, pero introduciendo esta covariable (DOS) en el modelo en forma de función Emax inhibitoria. No se obtuvo una mejora del ajustado.
- En el modelo #127, se incluyó una absorción (KA) no lineal (Michaelis-Menten), pero no se obtuvo una mejora del ajustado.
- En el modelo #128, se comprobó que la inclusión de un periodo de latencia no esta justificada.

Se concluye que el modelo de covariables final para la rata, es el modelo #124, que es el mismo modelo que el estructural básico (#110), pero incluyendo una constante de absorción (KA) distinta para la dosis de 2000 µg/kg subcutánea.

3.2.1.4.4 *Modelo Final*

El modelo final seleccionado, de acuerdo con el desarrollo del modelo realizado, es el modelo #124. Las características principales del modelo final seleccionado son las siguientes:

- Modelo cinético tricompartmental con absorción y eliminación de primer orden.
- La variabilidad interindividual ha sido modelada en el CL y la KA utilizando un modelo proporcional (distribución log-normal).
- Sólo se ha identificado la covariable dosis (DOS) como predictora de la KA, modelando que la KA para la dosis más alta es menor.
- El modelo de error residual utilizado es el modelo proporcional a la concentración predicha.
- El método de estimación utilizado es el FOCEI.

Los estimados de los parámetros farmacocinéticos poblacionales en la rata aparecen representados en la Tabla 42.

Todos los parámetros estimados con el modelo final, han sido determinados con una precisión inferior al 30%, con la excepción de V2 que tiene un valor inferior al 40%. Las variabilidades interindividuales determinadas sobre el CL y la KA son del 32 y 37% respectivamente, mientras que el error residual estimado es del 46.48%. Los parámetros farmacocinéticos principales, el aclaramiento total de la lanreótida (CL) y el volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario ($V_{ss}=V_2+V_3+V_4$) en la rata, son de 0.391 l/h y 0.670 l, respectivamente.

Tras la administración subcutánea de la lanreótida, se han encontrado diferencias significativas en la constante de absorción (KA) tras la administración de la dosis de 2000 µg/kg. De esta manera se ha concluido que la constante de absorción para la dosis más alta ensayada (2000µg/kg) es significativamente inferior a la constante de absorción en el resto de dosis (40, 80, 100, 200 y 1000 µg/kg), con unos valores de 0.219 h⁻¹ y 0.721 h⁻¹, respectivamente. La lanreótida administrada subcutáneamente en régimen de dosis única o dosis múltiple en la rata presenta una biodisponibilidad incompleta del 50%.

Parámetro	Valor	±	Prec (%)	IIV (%)	Res (%)
CL	l/h	0.391	± 16.11	-	-
V2	l	0.0523	± 38.43	-	-
Q3	l/h	0.442	± 27.38	-	-
V3	l	0.146	± 9.11	-	-
Q4	l/h	0.0309	± 15.28	-	-
V4	l	0.472	± 16.48	-	-
KA	h ⁻¹	0.721	± 9.49	-	-
F1	-	0.5	± 20.40	-	-
KA_2000	h ⁻¹	0.219	± 15.21		
ETA _{CL}	-	0.103	± 27.86	32.09	-
ETA _{KA}	-	0.137	± 23.50	37.01	-
W_Prop	-	0.216	± 10.37	-	46.48

Prec (%): Precisión expresada en coeficiente de variación (%)

IIV (%): Variabilidad interindividual expresada en coeficiente de variación (%)

Res (%): Variabilidad residual expresada en coeficiente de variación (%)

ETA_{CL}: variabilidad interindividual del CL

ETA_{KA}: variabilidad interindividual de la KA

W_Prop: modelo de error residual proporcional

KA_2000: KA para la dosis de 2000 µg/kg

Tabla 42. Parámetros farmacocinéticos poblacionales en la rata.

En la Tabla 43 se recogen los parámetros farmacocinéticos poblacionales determinados por el modelo final seleccionado pero expresados en microconstantes y macroconstantes. En la Figura 30 se muestra el esquema del modelo tri-compartimental expresado en microconstantes.

MICROCONSTANTES			MACROCONSTANTES		
K	=CL/V2=	7.48 h ⁻¹	α	18.21	h ⁻¹
K23	=Q3/V2=	8.45 h ⁻¹	β	1.34	h ⁻¹
K32	=Q3/V3=	3.03 h ⁻¹	γ	0.0606	h ⁻¹
K24	=Q4/V2=	0.591 h ⁻¹	t _{1/2α}	0.038	h
K42	=Q4/V4=	0.0655 h ⁻¹	t _{1/2β}	0.516	h
V	=V2=	0.0523 l	t _{1/2γ}	11.45	h

Tabla 43. Parámetros farmacocinéticos poblacionales expresados en microconstantes y macroconstantes en la rata.

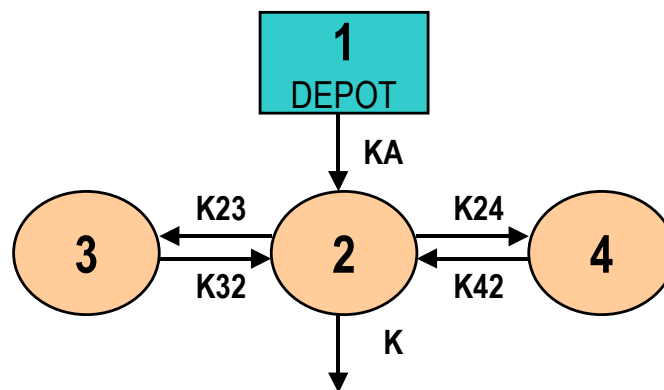


Figura 30. Esquema del modelo tricompartmental expresado en microconstantes.

Mediante este tratamiento, se ha estimado un valor de la semivida aparente de eliminación ($t_{1/2\gamma}$) de la lanreótida en la rata de 11.45 horas.

Finalmente, se ha realizado una exploración de las predicciones y los parámetros obtenidos por el modelo final (#124), para confirmar la validez del modelo:

- Se comprueban los gráficos más significativos para valorar la bondad del ajustado (Figura 31); éstos indican que no existe una evidente especificación errónea en el modelo final:
 - ✓ La gráfica superior izquierda muestra las predicciones típicas de la población (PRED) vs la variable dependiente (DV= valores de concentración observados). La línea de identidad cruza por el medio de los datos.
 - ✓ La gráfica superior derecha muestra las predicciones individuales (IPRED) vs la variable dependiente (DV). La línea de identidad cruza por el medio de los datos.
 - ✓ La gráfica inferior izquierda muestra los valores absolutos para los residuales individuales ponderados ($|IWRES|$) vs las predicciones individuales (IPRED). La línea "smooth" es prácticamente horizontal, indicando que no existen tendencias marcadas.
 - ✓ La gráfica inferior derecha muestra los residuales ponderados (WRES) vs la variable independiente (TIME). Esta gráfica da información acerca del modelo de error residual y permite diagnosticar el ajustado, indicando que el modelo estructural es adecuado al no mostrar tendencias relevantes.

En todas estas gráficas, se muestran la totalidad de los puntos correspondientes a cada individuo incluido en el análisis.

Estos resultados confirman que el modelo farmacocinético (tricompartmental) y el modelo de error (proporcional) con FOCEI utilizados son modelos razonables para estos datos. No se observan tendencias marcadas y todos los individuos están bien caracterizados.

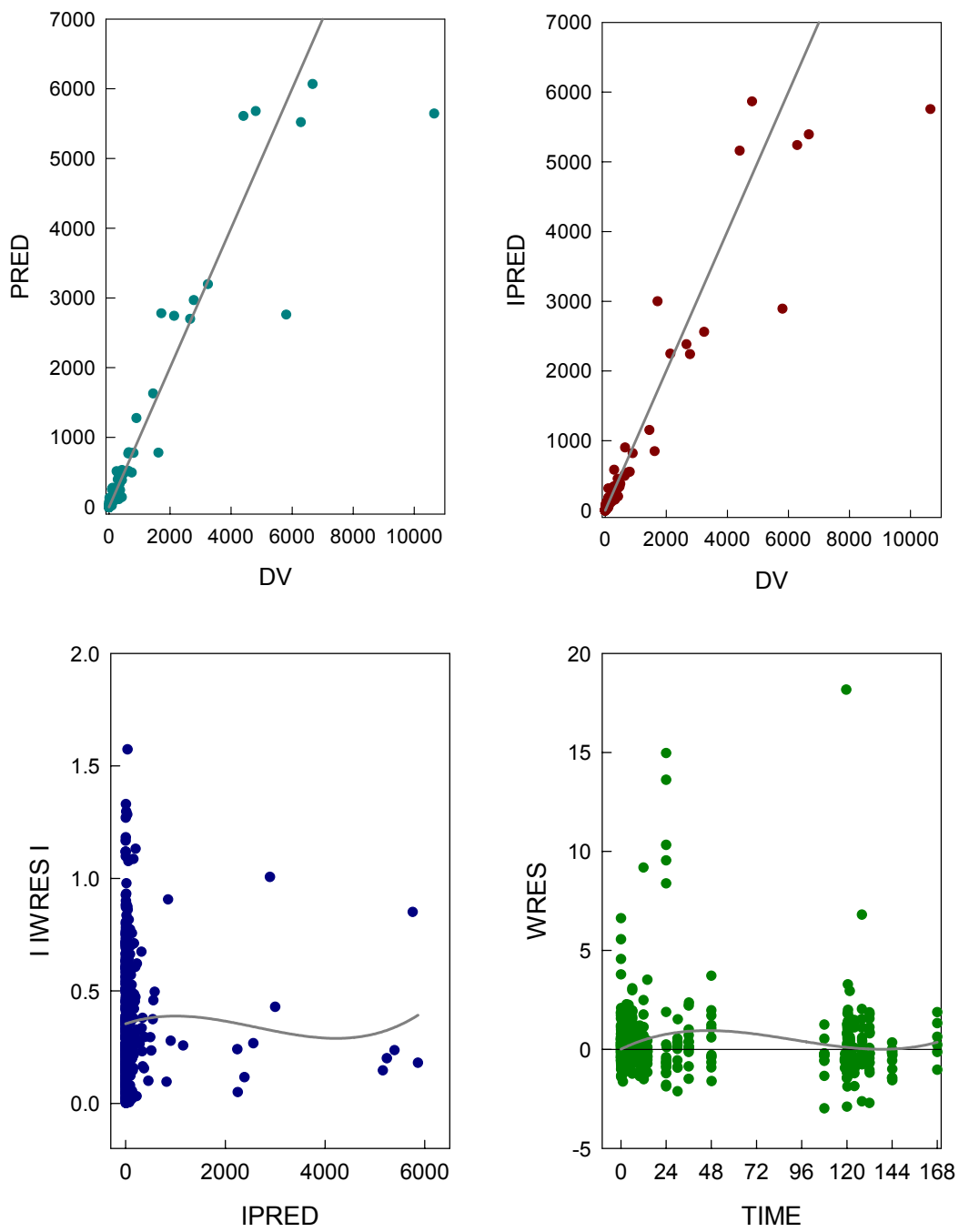


Figura 31. Gráficas de bondad de ajustado para el modelo final en la rata.

- En la Figura 32, se puede observar distintas representaciones gráficas de los valores individuales predichos (IPRED) frente los valores observados (DV), por intervalos de concentración predicha. Se observa que el ajustado es correcto (la línea de identidad atraviesa por el medio de los datos) para la mayoría de las concentraciones.

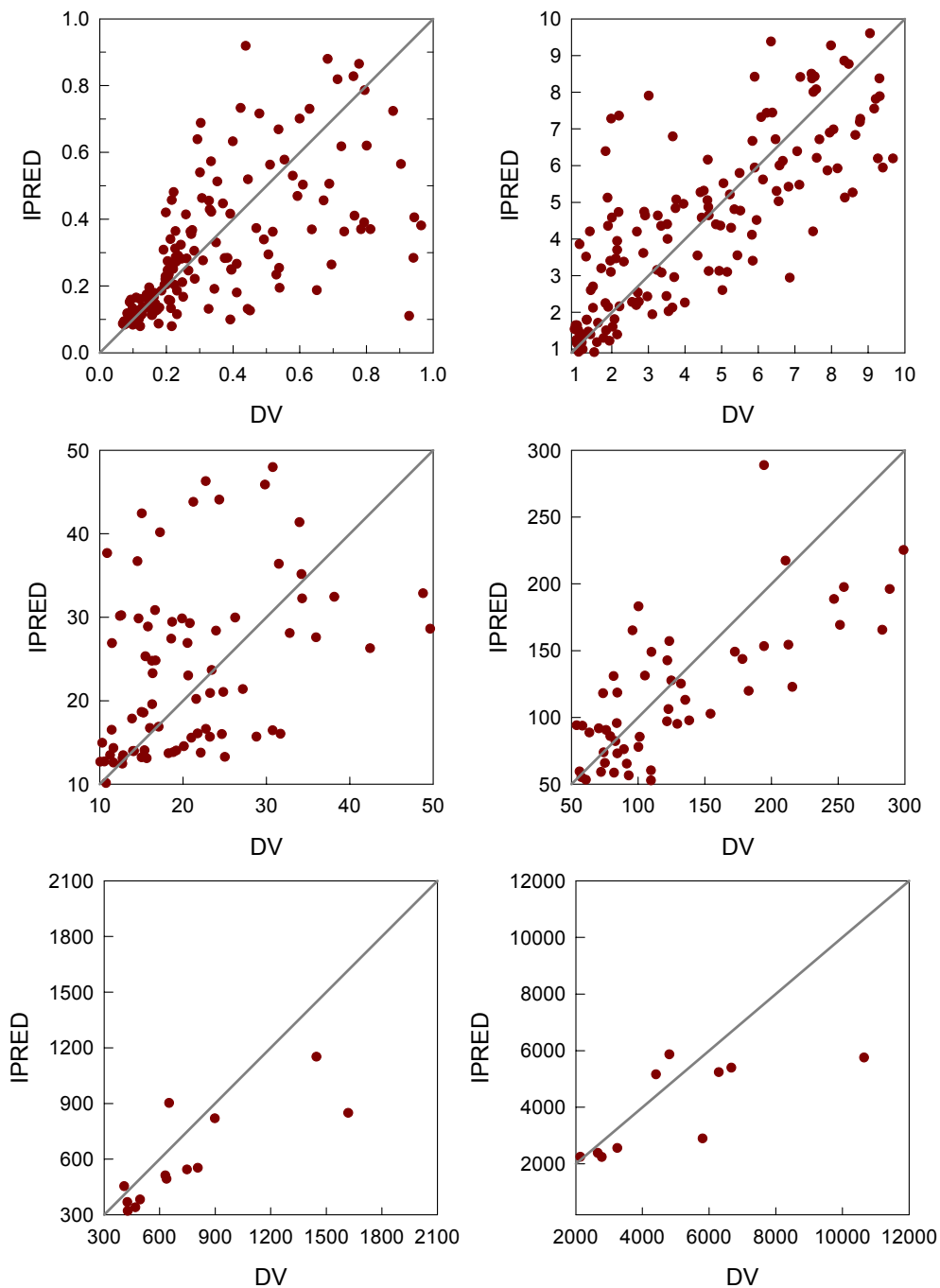


Figura 32. Representación gráfica de los valores individuales predichos (IPRED) frente los valores observados (DV), por intervalos de concentración predicha para el modelo final.

- La distribución de los estimados Bayesianos de η_1 (ETA_{CL}) y η_2 (ETA_{KA}) se muestran en la Figura 33, revelando una distribución alrededor de cero en los estimados de estos parámetros.

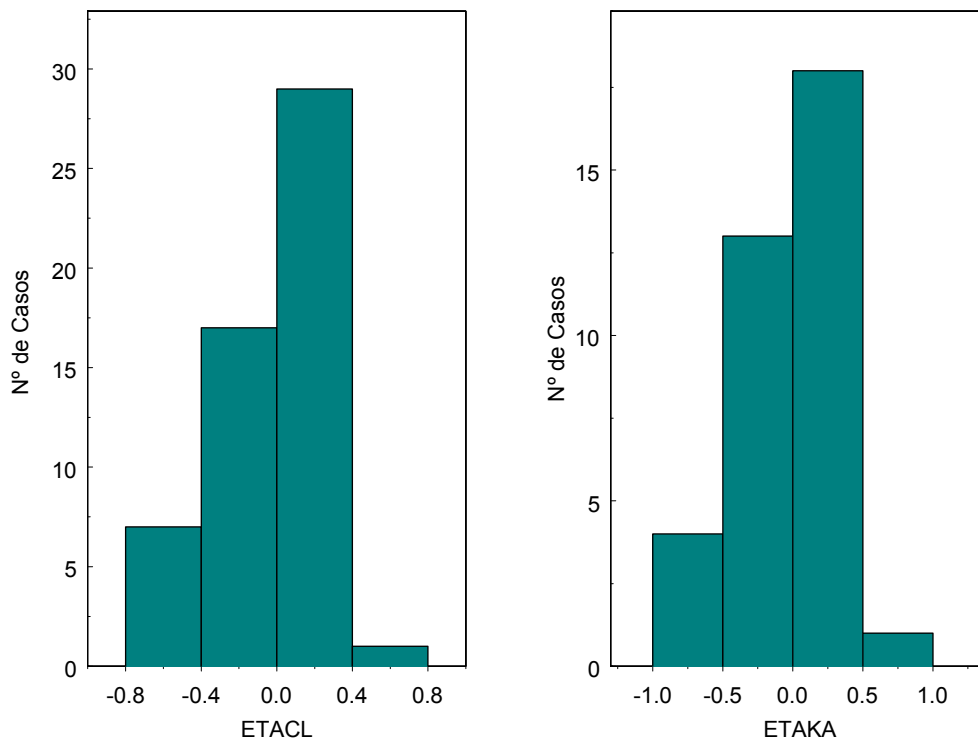


Figura 33. Distribución de los estimados Bayesianos individuales que conforman la variabilidad interindividual en el aclaramiento (ETACL) y en la constante de absorción (ETAKA).

- Los valores de los parámetros Bayesianos individuales se muestran en la Tabla 44. Cabe destacar que los parámetros Bayesianos individuales sólo son distintos al valor típico poblacional, en aquellos parámetros donde se ha incluido la variabilidad interindividual (en nuestro modelo los parámetros KA y CL).

El valor de la mediana obtenido para las estimas Bayesianas para el CL, la KA y la KA_2000 es de 0.410 l/h, 0.769 h⁻¹ y 0.234 h⁻¹, respectivamente; valores muy similares al valor típico poblacional predicho en el modelo final (0.391 l/h, 0.721 h⁻¹ y 0.219 h⁻¹, respectivamente).

ID	KA	CL	V2	Q3	V3	Q4	V4	F1	ETA _{CL}	ETA _{KA}	VIA
1	0.291	0.301	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	-0.2612	0.2817	sc DU 2000
2	0.160	0.393	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	0.0050	-0.3131	sc DU 2000
3	0.209	0.395	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	0.0111	-0.0494	sc DU 2000
4	0.260	0.334	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	-0.1581	0.1715	sc DU 2000
5	0.360	0.302	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	-0.2587	0.4965	sc DU 2000
6	0.121	0.406	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	0.0370	-0.5931	sc DU 2000
1	-	0.552	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	-	0.3451	-	Bolus iv 2000
2	-	0.360	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	-	-0.0826	-	Bolus iv 2000
3	-	0.523	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	-	0.2906	-	Bolus iv 2000
6	-	0.340	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	-	-0.1384	-	Bolus iv 2000
9	-	0.577	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	-	0.3894	-	Bolus iv 2000
10	-	0.474	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	-	0.1918	-	Bolus iv 2000
1	0.542	0.377	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	-0.0355	-0.2847	sc DU 80
2	0.676	0.344	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	-0.1295	-0.0652	sc DU 80
3	0.553	0.467	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	0.1783	-0.2656	sc DU 80
4	0.380	0.469	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	0.1813	-0.6417	sc DU 80
6	0.752	0.414	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	0.0570	0.0415	sc DU 80
7	0.465	0.562	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	0.3619	-0.4393	sc DU 80
1	-	0.588	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	-	0.4075	-	Bolus iv 80
2	-	0.415	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	-	0.0588	-	Bolus iv 80
3	-	0.418	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	-	0.0665	-	Bolus iv 80
5	-	0.507	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	-	0.2598	-	Bolus iv 80
6	-	0.549	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	-	0.3394	-	Bolus iv 80
7	-	0.374	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	-	-0.0432	-	Bolus iv 80
1	0.786	0.214	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	-0.6007	0.0864	sc DU 200
2	0.625	0.195	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	-0.6972	-0.1431	sc DU 200
3	0.804	0.236	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	-0.5064	0.1088	sc DU 200
4	0.603	0.232	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	-0.5202	-0.1791	sc DU 200
5	0.587	0.222	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	-0.5672	-0.2049	sc DU 200
6	1.363	0.185	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	-0.7497	0.6367	sc DU 200
4	-	0.555	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	-	0.3509	-	Bolus iv 200
5	-	0.466	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	-	0.1758	-	Bolus iv 200
6	-	0.467	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	-	0.1783	-	Bolus iv 200
7	-	0.546	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	-	0.3337	-	Bolus iv 200
8	-	0.439	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	-	0.1158	-	Bolus iv 200
10	-	0.528	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	-	0.2996	-	Bolus iv 200
37	0.842	0.293	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	-0.2878	0.1547	sc DM 80
39	1.024	0.553	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	0.3470	0.3511	sc DM 80
41	0.927	0.351	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	-0.1084	0.2513	sc DM 80
43	0.422	0.206	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	-0.6396	-0.5367	sc DM 80
44	0.867	0.385	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	-0.0145	0.1844	sc DM 80
65	1.149	0.328	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	-0.1766	0.4657	sc DM 80
28	0.989	0.548	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	0.3376	0.3156	sc DM 200
29	1.056	0.460	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	0.1624	0.3812	sc DM 200
31	0.872	0.534	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	0.3119	0.1896	sc DM 200
33	0.559	0.526	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	0.2968	-0.2537	sc DM 200
34	0.974	0.522	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	0.2888	0.3004	sc DM 200
64	0.795	0.522	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	0.2897	0.0971	sc DM 200
47	0.897	0.289	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	-0.3008	0.2186	sc DM 2000
48	1.118	0.346	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	-0.1220	0.4383	sc DM 2000
49	0.482	0.420	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	0.0705	-0.4017	sc DM 2000
51	0.592	0.385	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	-0.0145	-0.1969	sc DM 2000
56	0.712	0.354	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	-0.0989	-0.0120	sc DM 2000
61	0.389	0.344	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	-0.1289	-0.6170	sc DM 2000
Media	0.672	0.409	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.5	0.0018	-0.0007	-
DE	0.303	0.113	-	-	-	-	-	-	0.310	0.342	-
CV(%)	45.01	27.71	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mediana	0.650	0.410	-	-	-	-	-	-	0.0470	0.0640	-
Min	0.121	0.185	-	-	-	-	-	-	-0.7497	-0.6417	-
Max	1.363	0.588	-	-	-	-	-	-	0.4075	0.6367	-

DU: Dosis única

DM: Dosis múltiple

Tabla 44. Resumen de los parámetros farmacocinéticos Bayesianos individuales obtenidos por el modelo poblacional final en la rata.

- Las gráficas individuales correspondientes a la concentración observada de lanreótida (DV, círculos granates), las predicciones individuales basadas en los parámetros Bayesianos individuales (IPRED, línea azul) y las predicciones basadas en los parámetros típicos en la población (PRED, línea punteada negra) vs la variable independiente (Tiempo) para todos los individuos se muestran de la Figura 34 a la Figura 39.

En estas gráficas, se han renombrado todas las ratas para poder ser identificadas correctamente. La nueva identificación es la siguiente:

- **Bolus iv 80 µg/kg:** ratas identificadas del 101 al 107.
- **Bolus iv 200 µg/kg:** ratas identificadas del 204 al 210.
- **Bolus iv 2000 µg/kg:** ratas identificadas del 301 al 310.
- **sc 80 µg/kg:** ratas identificadas del 401 al 407.
- **sc 200 µg/kg:** ratas identificadas del 501 al 506.
- **sc 2000 µg/kg:** ratas identificadas del 601 al 606.
- **sc 80 µg/kg/día:** ratas identificadas del 437 al 465.
- **sc 200 µg/kg/día:** ratas identificadas del 528 al 564.
- **sc 2000 µg/kg/día:** ratas identificadas del 647 al 661.

En estas gráficas, se observa que en todos los animales tratados, se obtiene una buena predicción de los niveles de lanreótida independientemente de la vía de administración, de la dosis administrada y del régimen de dosificación (dosis única o dosis múltiple). También se observa una buena predicción tanto para los valores típicos poblacionales (PRED) como para los valores individuales (IPRED), observándose una mejora en la predicción de niveles al utilizar los valores individuales.

Los resultados obtenidos en el modelo final, muestran que el modelo seleccionado es adecuado a la hora de describir la farmacocinética de la lanreótida en la rata:

- No se observa ninguna tendencia en la relación predicciones poblacionales vs observaciones.
- Todas las ratas están bien caracterizadas.
- La distribución de los valores individuales que conforman la varianza estimada en KA y CL están razonablemente dispuestos alrededor del valor 0.

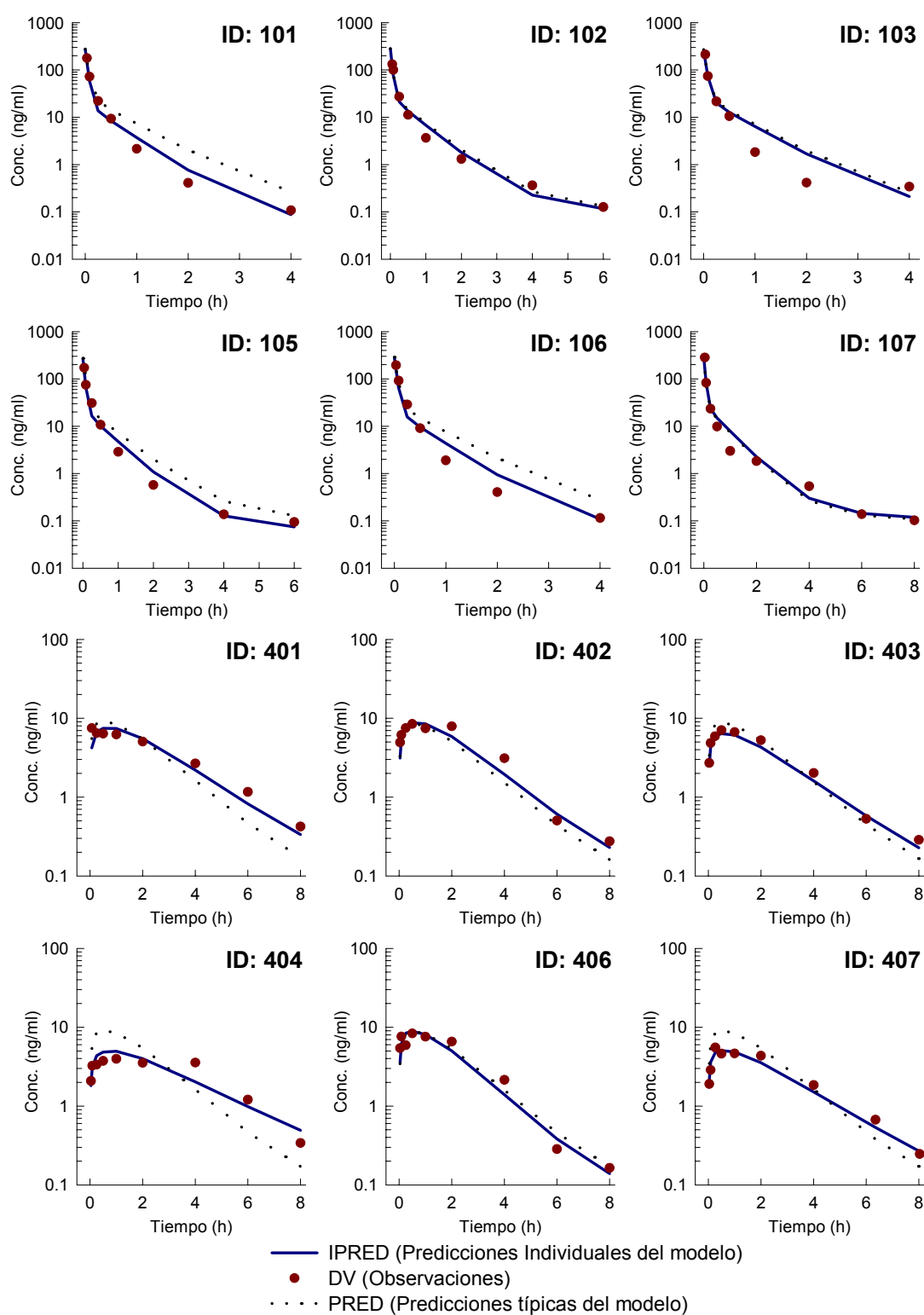


Figura 34. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todas las ratas tras la administración de un bolus intravenoso o la administración subcutánea a la dosis teórica de 80 µg/kg.

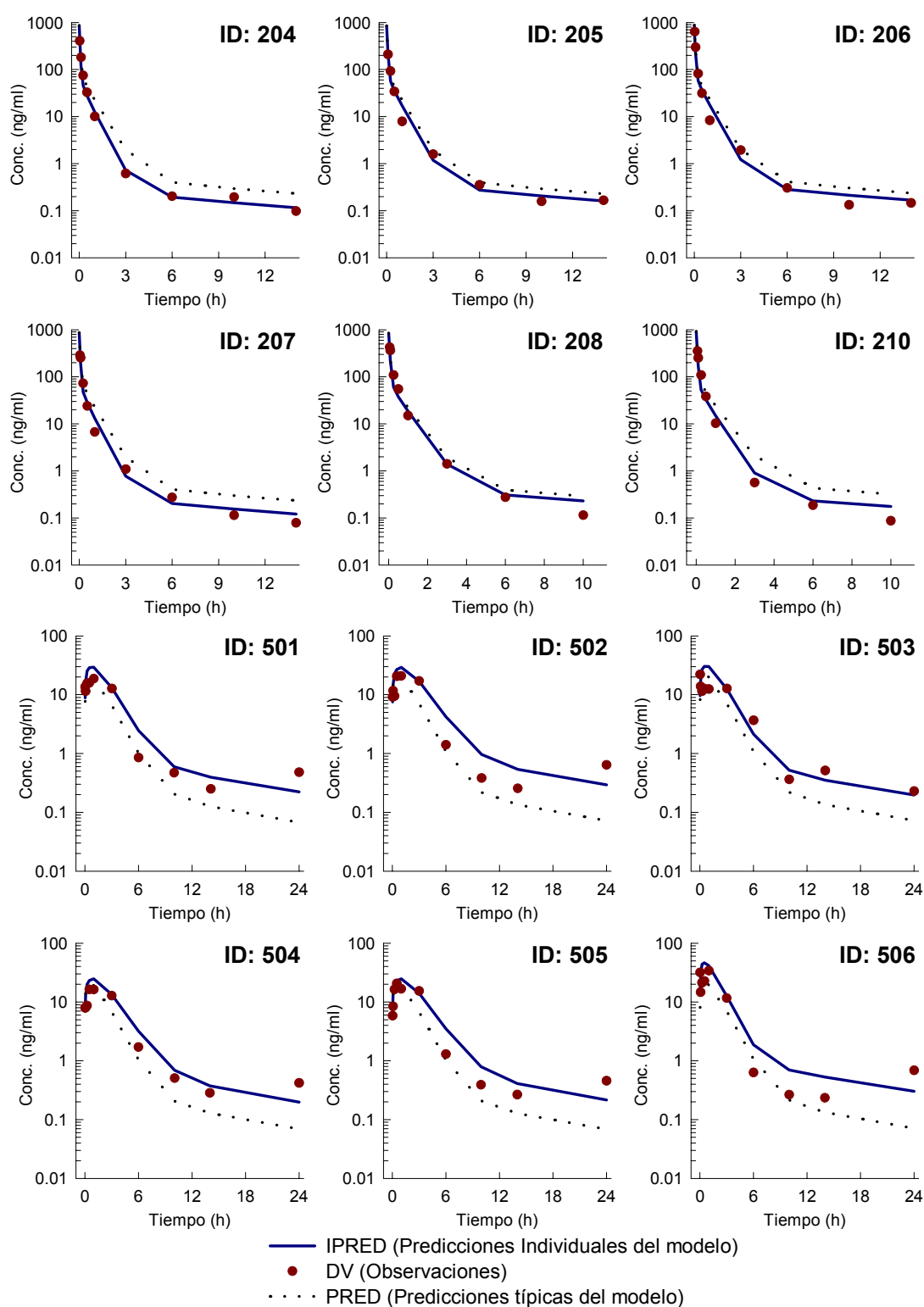


Figura 35. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todas las ratas tras la administración de un bolus intravenoso o la administración subcutánea a la dosis teórica de 200 µg/kg.

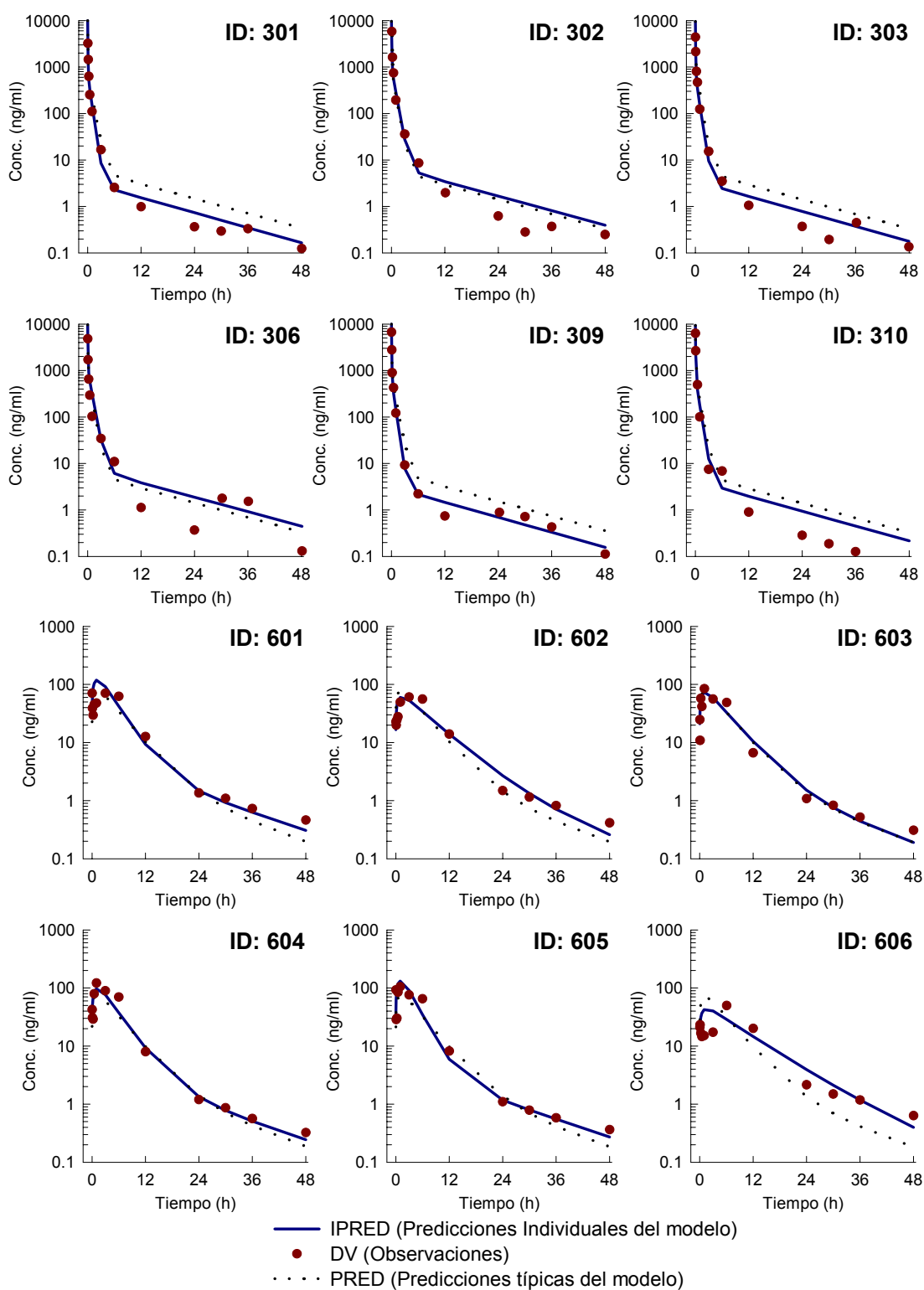


Figura 36. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todas las ratas tras la administración de un bolus intravenoso o la administración subcutánea a la dosis teórica de 2000 µg/kg.

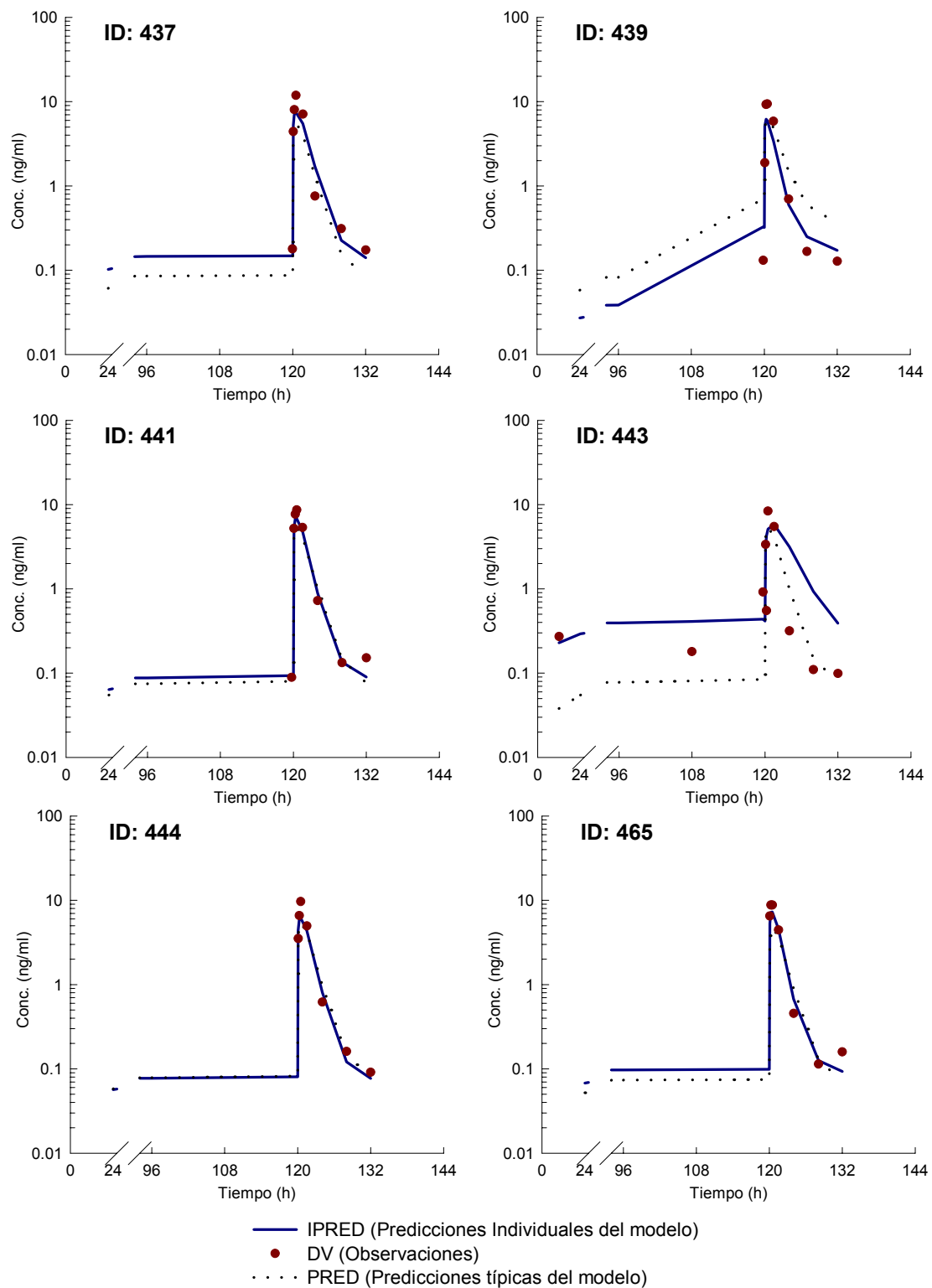


Figura 37. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todas las ratas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple a la dosis teórica de 80 µg/kg/día.

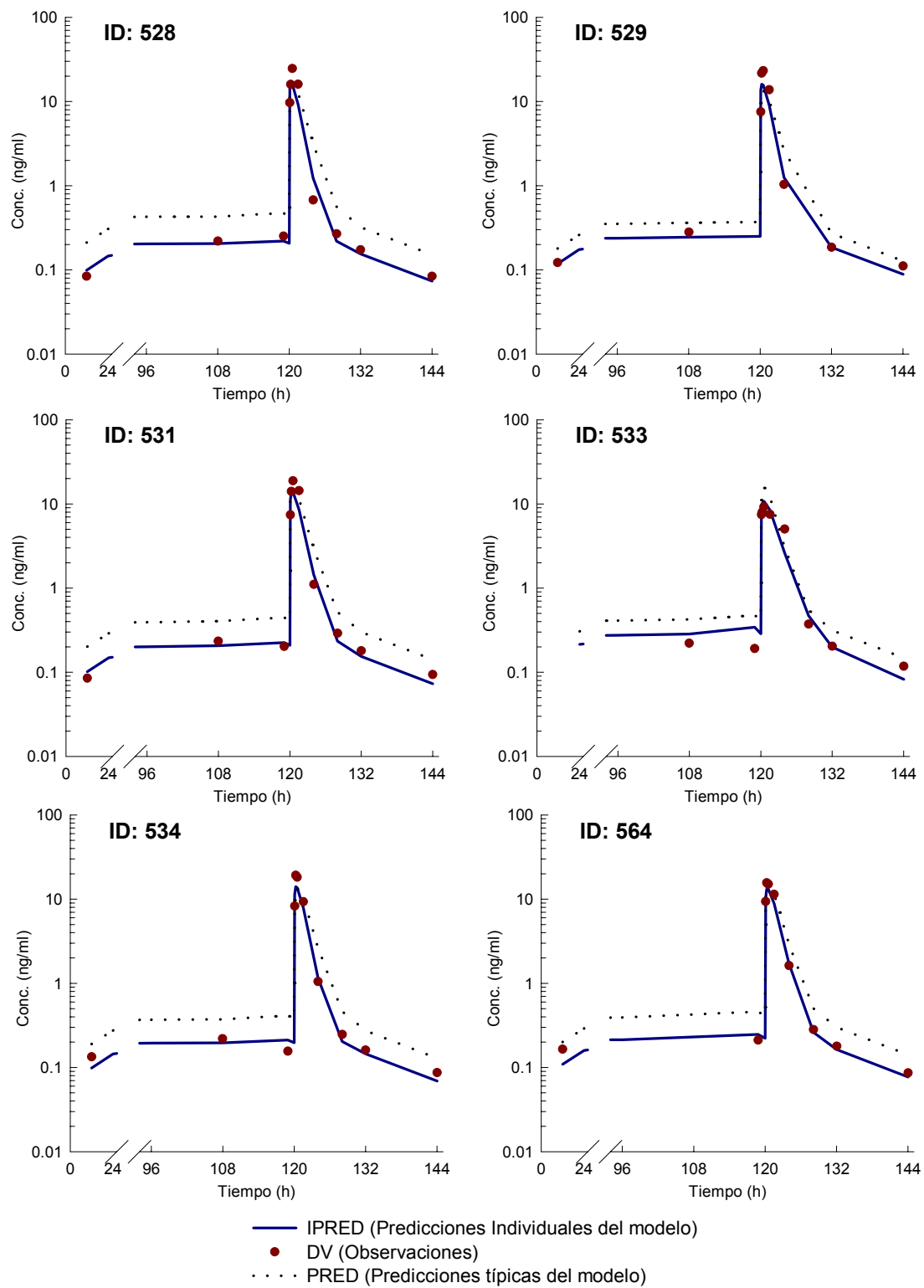


Figura 38. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todas las ratas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple a la dosis teórica de 200 µg/kg/día.

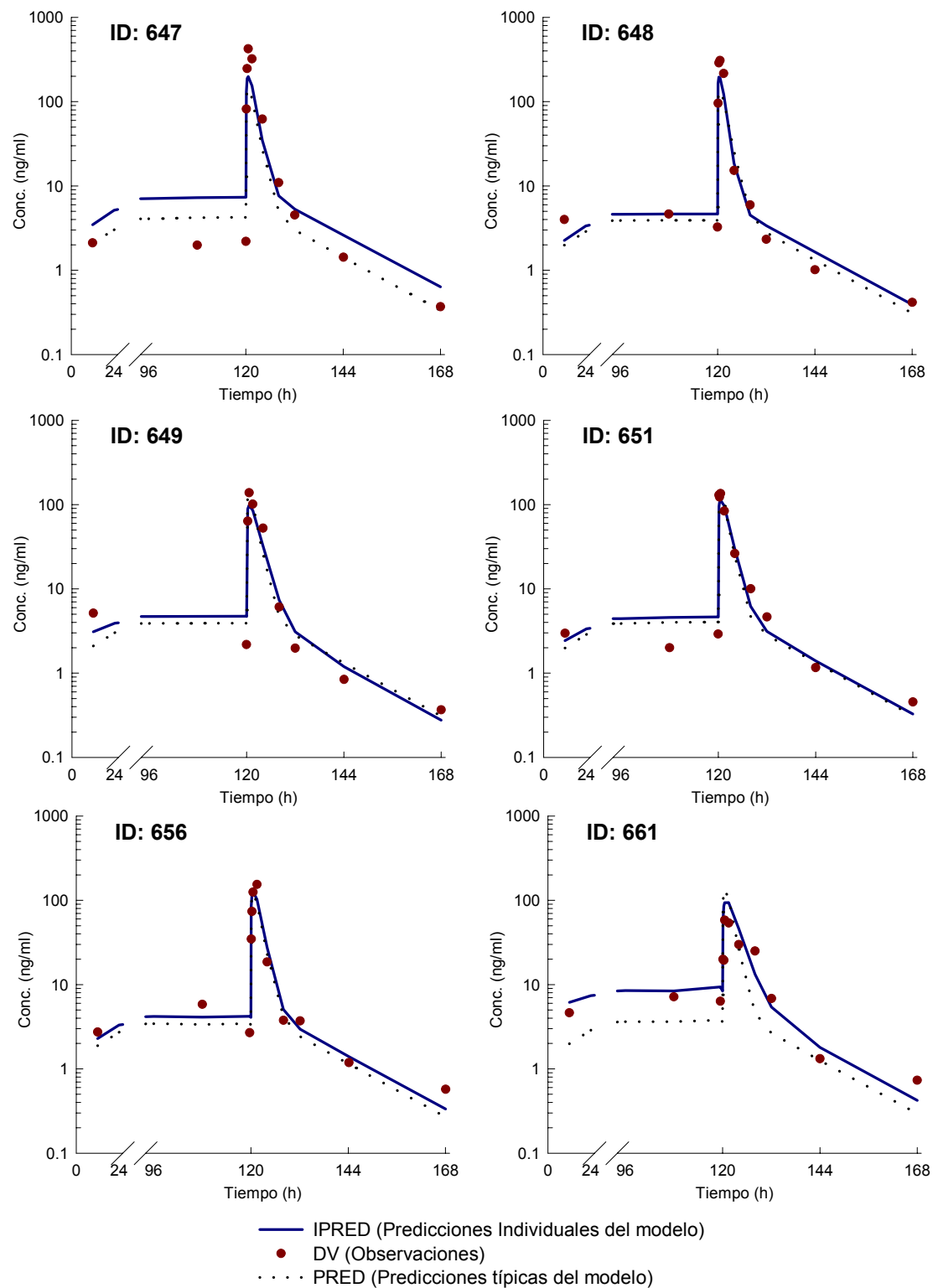


Figura 39. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todas las ratas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple a la dosis teórica de 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

3.2.1.4.5 Validación del Modelo

La validación del modelo ha confirmado la estabilidad y la capacidad de predicción del modelo final (#124). La validación del modelo se ha realizado en distintos pasos:

- Determinación del error de predicción:

La Tabla 45 muestra los valores de MPE (mediana del error de predicción) y MAPE (mediana del valor absoluto del error de predicción) para todos los parámetros incluidos en el modelo final después de la simulación de 100 nuevos datos y la posterior estimación de parámetros.

Debido a las dificultades encontradas al realizar las 100 simulaciones con el método de estimación FOCEI, se ha optado por realizar estas simulaciones utilizando el método FO. El motivo de este error posiblemente radica en el hecho de que el modelo final seleccionado es bastante complejo (tricompartimental, con variabilidad interindividual en varios parámetros, etc.).

Parámetros	Parámetros PK					
	CL	V2	Q3	V3	Q4	V4
MPE	-5.88	-4.30	-0.23	8.90	21.20	13.77
MAPE	8.18	12.14	9.50	10.27	21.20	14.30

Parámetros	Parámetros PK					
	KA	F1	KA_2000	ETA_CL	ETA_KA	W_Prop
MPE	-7.07	4.20	-3.20	-12.77	-15.69	21.99
MAPE	9.57	9.20	12.33	20.73	27.01	21.99

Tabla 45. Valores de MPE y MAPE obtenidos durante el proceso de simulación.

El valor del sesgo (MPE) para los parámetros farmacocinéticos principales (CL, V2, KA y F1) están próximo de cero (-5.88%, -4.30%, -7.07% y 4.20%, respectivamente), y es inferior al 25% en el resto de todos los parámetros estimados, indicando que no hay errores en las estimas de los parámetros del modelo final.

- Validación cruzada:

Debido a la imposibilidad de excluir una a una todas las ratas incluidas en el estudio (un total de 54 ratas), se ha optado por excluir sólo los individuos con valores de concentración de lanreótida más extremos; de esta manera, se ha excluido la siguiente rata en cada uno de los siguientes modelos:

- ✓ **#151:** se excluye la rata 107 (valor más alto de conc. para DOS=1)
- ✓ **#152:** se excluye la rata 206 (valor más alto de conc. para DOS=2)
- ✓ **#153:** se excluye la rata 302 (valor más alto de conc. para DOS=3)
- ✓ **#154:** se excluye la rata 437 (valor más alto de conc. para DOS=4)
- ✓ **#155:** se excluye la rata 506 (valor más alto de conc. para DOS=5)

- ✓ **#156:** se excluye la rata 604 (valor más alto de conc. para DOS=6)
- ✓ **#157:** se excluye la rata 443 (destaca en el gráfico IWRES vs TIME)
- ✓ **#158:** se excluye la rata 606 (destaca en el gráfico WRES vs logTIME)

En la Tabla 46, se muestran los parámetros poblacionales estimados en el modelo final (#124) y durante el análisis de validación cruzada para cada uno de los distintos modelos ensayados.

Modelo	Parámetros PK											
	CL	V2	Q3	V3	Q4	V4	KA	F1	KA_2000	ETA _{CL}	ETA _{KA}	W_Prop
#124	0.391	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.721	0.500	0.219	0.103	0.137	0.216
#151	0.391	0.0521	0.458	0.145	0.0311	0.473	0.722	0.500	0.219	0.105	0.137	0.216
#152	0.384	0.0495	0.462	0.145	0.0310	0.468	0.723	0.487	0.219	0.106	0.137	0.218
#153	0.415	0.0545	0.489	0.155	0.0335	0.522	0.718	0.536	0.219	0.098	0.138	0.213
#154	0.390	0.0514	0.445	0.147	0.0305	0.467	0.717	0.494	0.219	0.105	0.141	0.218
#155	0.419	0.0631	0.355	0.140	0.0315	0.489	0.684	0.547	0.221	0.089	0.117	0.210
#156	0.399	0.0548	0.424	0.145	0.0316	0.482	0.719	0.509	0.212	0.103	0.141	0.218
#157	0.390	0.0513	0.444	0.146	0.0304	0.464	0.740	0.494	0.219	0.097	0.132	0.208
#158	0.398	0.0555	0.419	0.144	0.0314	0.479	0.716	0.516	0.252	0.104	0.122	0.215
Media	0.398	0.0540	0.437	0.146	0.0314	0.481	0.717	0.510	0.223	0.101	0.133	0.215
DE	0.013	0.0042	0.040	0.004	0.0010	0.019	0.016	0.021	0.012	0.006	0.009	0.004
CV%	3.15	7.79	9.11	2.90	3.07	3.91	2.16	4.20	5.49	5.82	6.74	1.80
Mediana	0.395	0.0533	0.445	0.145	0.0313	0.476	0.719	0.505	0.219	0.104	0.137	0.216
Min	0.384	0.0495	0.355	0.140	0.0304	0.464	0.684	0.487	0.212	0.089	0.117	0.208
Max	0.419	0.0631	0.489	0.155	0.0335	0.522	0.740	0.547	0.252	0.106	0.141	0.218

Tabla 46. Resultados de la validación cruzada.

En esta tabla se observa que tanto los valores de los parámetros para cada modelo como la mediana global, fueron muy similares a los obtenidos en el modelo final (#124). De esta manera, se obtienen unas medianas de 0.395 l/h y 0.0533 l para el CL y el V2, respectivamente; valores muy próximos a los obtenidos en el modelo final 0.391 l/h y 0.0523 l para el CL y V2, respectivamente.

Este análisis confirma que las estimas de los parámetros del modelo final no están afectadas por ninguna de las ratas con resultados más extremos, es decir que no hay ninguna rata que tenga una influencia relevante en el ajustado, confirmando así la robustez del modelo.

- Mínimo local

Para detectar si la minimización del ajustado del modelo final no se encuentra en un mínimo local, se ha realizado un nuevo análisis modificando los valores de las estimas iniciales aproximadamente un 25%.

En la Tabla 47 se muestran los valores de las estimas iniciales utilizados en modelo final (#124) y en los modelos para la detección del mínimo local (#170 y #171). En el modelo #170 se han modificado las estimas iniciales a la baja, mientras que en el modelo #171 se han modificado al alza.

Modelo	Estimas Iniciales											
	CL	V2	Q3	V3	Q4	V4	KA	F1	KA_2000	ETA _{CL}	ETA _{KA}	W_Prop
#124	0.4	0.025	0.75	0.15	0.05	0.5	0.5	0.6	0.2	0.5	0.5	0.5
#170	0.3	0.019	0.56	0.11	0.038	0.38	0.38	0.45	0.15	0.375	0.375	0.375
#171	0.5	0.031	0.94	0.19	0.063	0.63	0.625	0.75	0.25	0.625	0.625	0.625

Tabla 47. Estimas iniciales para la detección del mínimo local.

En la Tabla 48 se resumen los resultados obtenidos para cada parámetro en el modelo final y en los modelos para la detección del mínimo local.

Modelo	Parámetros Finales											
	CL	V2	Q3	V3	Q4	V4	KA	F1	KA_2000	ETA _{CL}	ETA _{KA}	W_Prop
#124	0.391	0.0523	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.721	0.500	0.219	0.103	0.137	0.216
#170	0.391	0.0522	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.721	0.499	0.219	0.103	0.137	0.216
#171	0.391	0.0522	0.442	0.146	0.0309	0.472	0.722	0.499	0.220	0.104	0.138	0.216

Tabla 48. Parámetros finales determinados en la detección del mínimo local.

En esta tabla, se observa que los nuevos valores de los parámetros obtenidos en los dos nuevos ajustados (#170 y #171) son idénticos a los del modelo final (#124), con la excepción de algunos parámetros (KA, F1, KA_2000, ETACL y ETAKA). Estas diferencias encontradas se han considerado aceptables, ya que sólo afectan a la tercera cifra significativa respecto a los resultados del modelo final. Estos resultados confirman que el modelo final no se encuentra en un mínimo local.

3.2.1.4.6 Exploración del Modelo Final

Los resultados obtenidos durante los procesos de selección del modelo poblacional y la posterior validación, sugieren que tanto el modelo seleccionado (#124) como las estimas de los parámetros presentan una robustez adecuada.

Con el fin de comprobar la capacidad de predicción del modelo final, se comparó sobre un individuo tipo, el efecto de las diferentes vías de administración y dosis sobre la cinética de la lanreótida. Se simuló (en base a los estimados obtenidos en el modelo final) 1000 veces el perfil cinético de un individuo tipo administrado por vía intravenosa y por vía subcutánea (dosis única y dosis múltiple) a las dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg y se comparó con los valores de concentración de lanreótida observados.

De la Figura 40 a la Figura 42, se resume el comportamiento cinético de la lanreótida en la rata tras la administración de distintas dosis y distintas vías. En estas gráficas se representan los valores observados y los valores predichos mediante el proceso de simulación para cada dosis ensayada. Las líneas punteadas inferior y superior que cubren el 90% de las predicciones, fueron construidas calculando para cada tiempo el percentil 5% y 95% de las 1000 simulaciones realizadas. También se representa el percentil 50%.

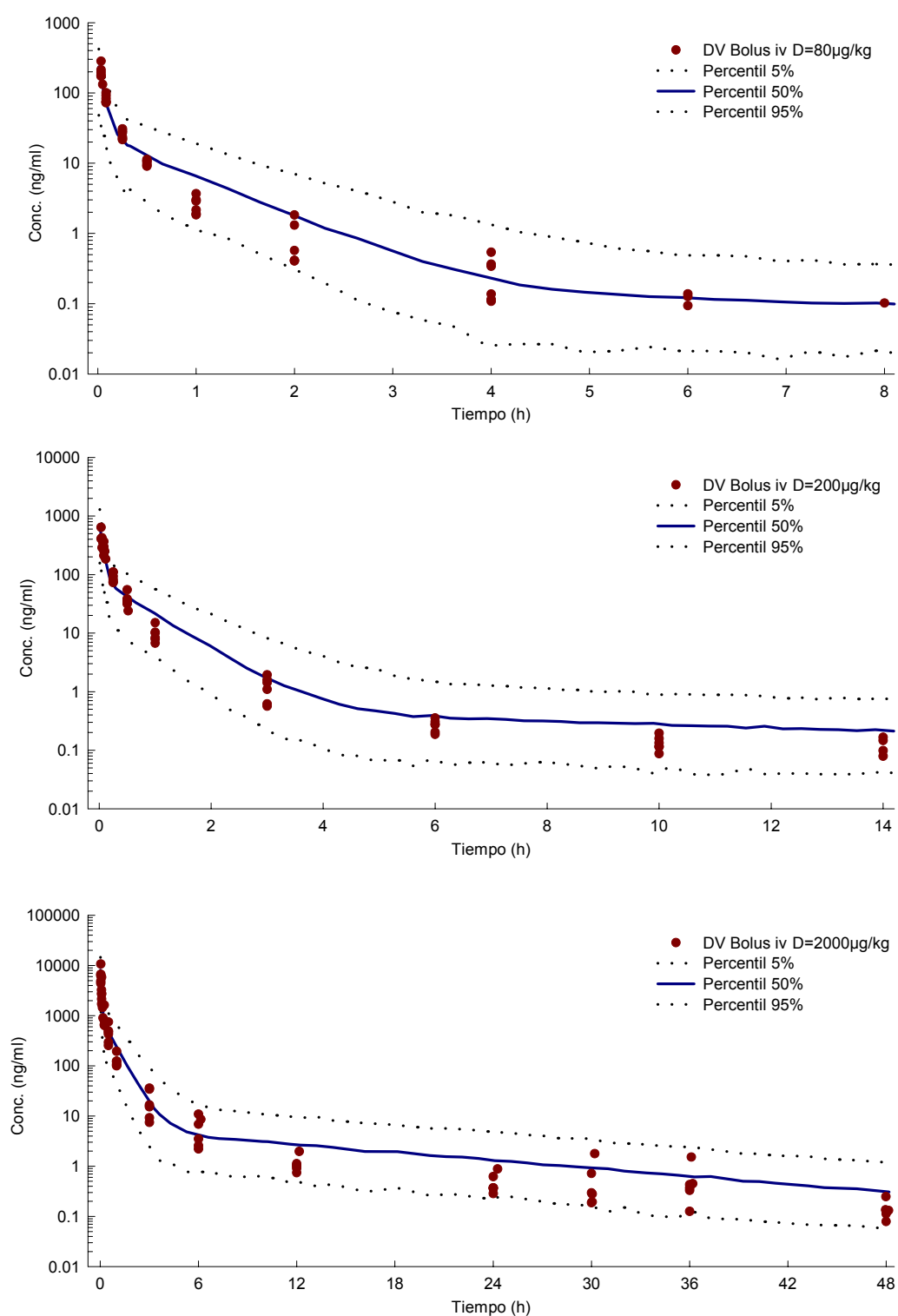


Figura 40. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, tras la administración de un bolus intravenoso a tres dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg en la rata.

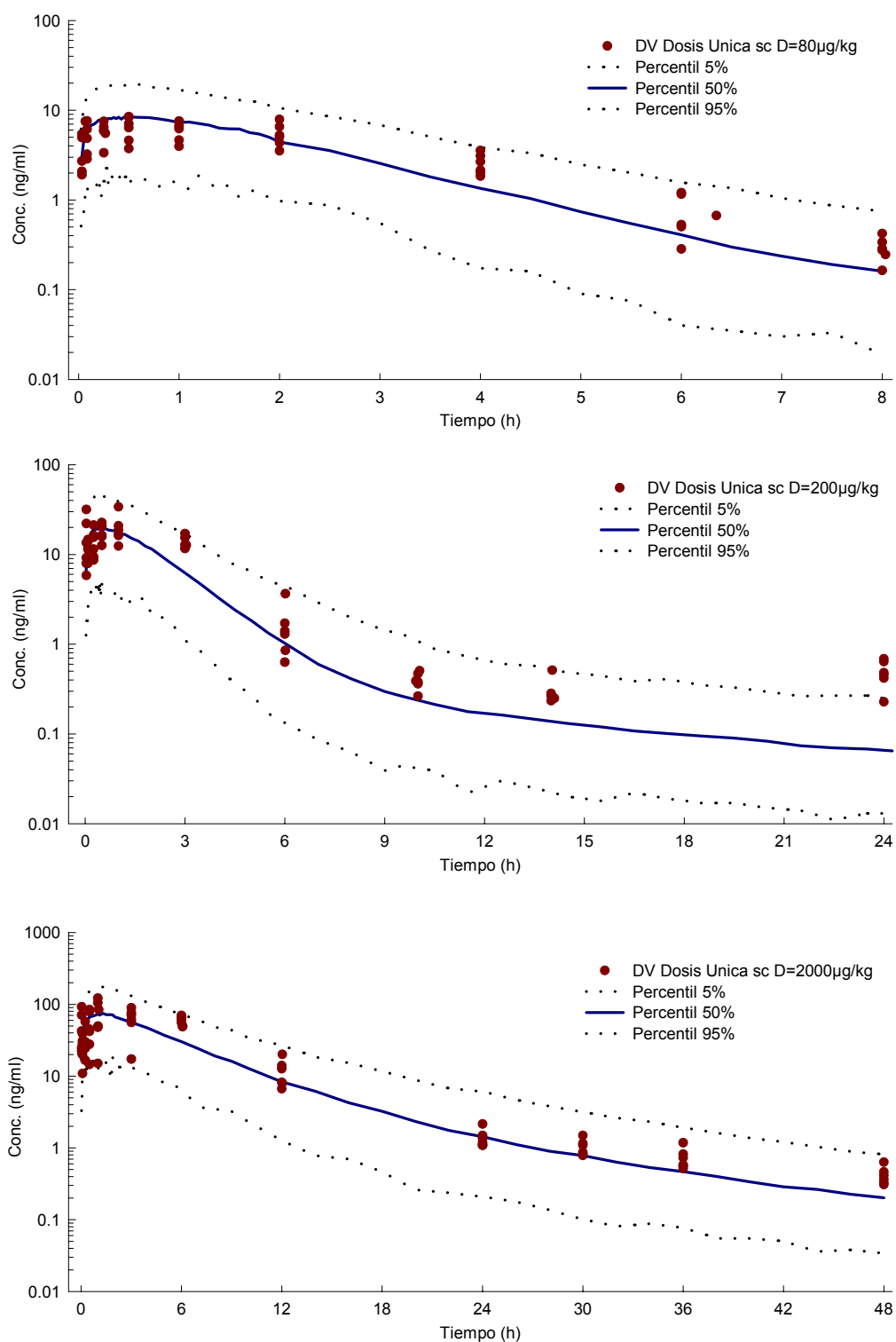


Figura 41. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, tras la administración de una solución subcutánea en régimen de dosis única a tres dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg en la rata.

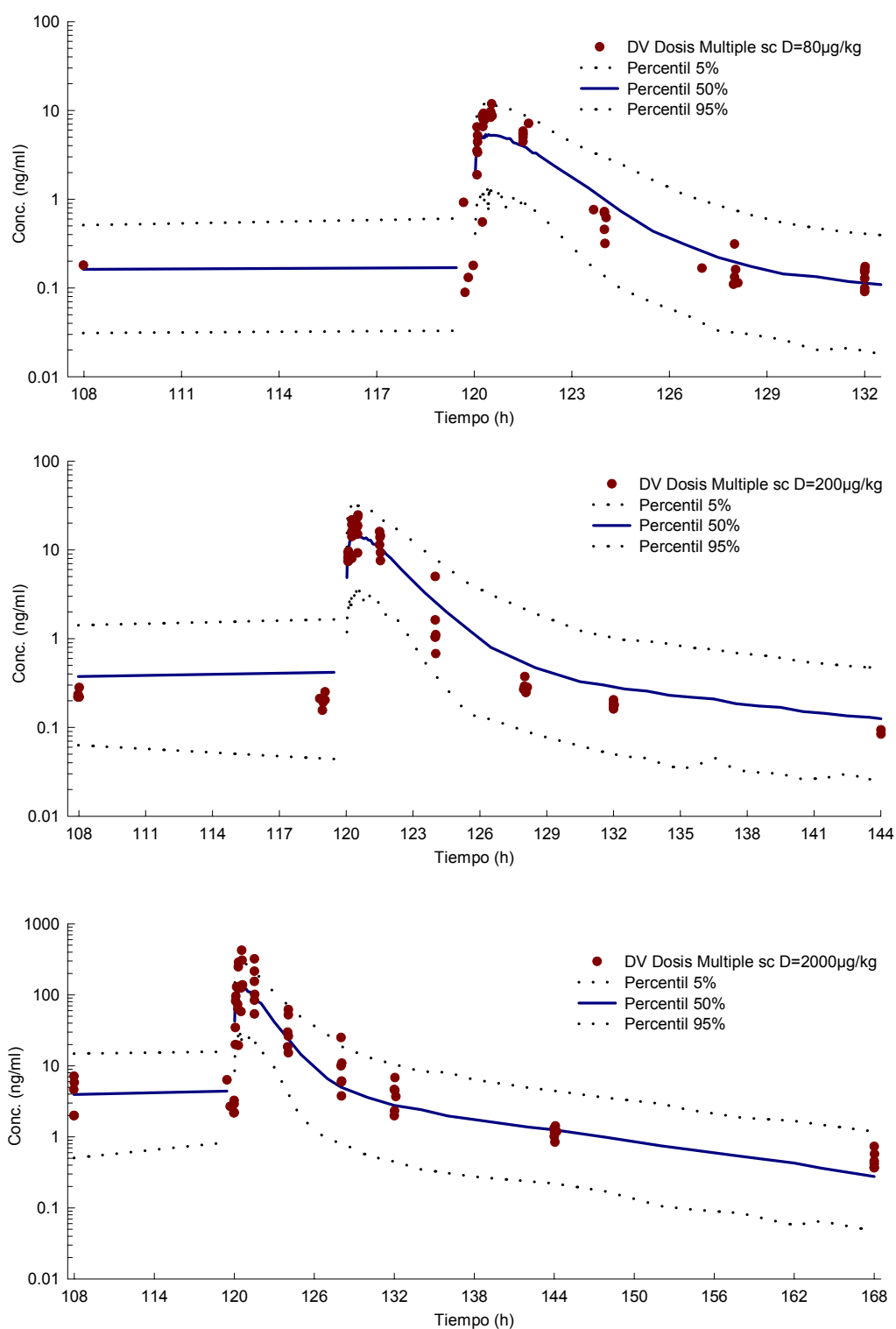


Figura 42. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, tras la administración de una solución subcutánea en régimen de dosis múltiple a tres dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg/día en la rata.

En estas gráficas, se observa que, el modelo permite describir correctamente la cinética de la lanreótida en la rata por las dos vías de administración (iv y sc) en todos los niveles de dosis ensayados, ya que en general todas las concentraciones observadas se encuentran distribuidas alrededor de la línea que marca el percentil 50% de las simulaciones a partir del modelo final, y además se encuentran entre las líneas punteadas inferior (percentil 5%) y superior (percentil 95%) que cubren el 90% de las predicciones.

Se comprueba gráficamente que la inclusión de una constante de absorción distinta para la dosis de 2000 µg/kg (KA_2000), permite un ajustado correcto a este nivel de dosis.

En todas las simulaciones realizadas, sólo se observa alguna tendencia en el ajustado en los siguientes casos:

- Administración bolus iv: en las dosis bajas (80 y 200 µg/kg) los valores observados se encuentran por debajo de los valores medios predichos a 1 hora. Mientras que en la dosis de 2000 µg/kg, se observa que los puntos observados entre 12h y 24h, están sistemáticamente por debajo que los valores predichos. En ambos casos las observaciones se encuentran dentro del 90% de las predicciones del modelo.
- Administración dosis única sc: tras la administración sc de 200µg/kg, se observa que el último punto observado (24 h) se encuentra en todos los animales por encima del predicho. La causa más probable es un error en la determinación de estas concentraciones a ese tiempo, ya que el valor de concentración determinado es igual o superior al de la muestra anterior (14 h), y además este fenómeno no se observa en el nivel de dosis más alto (2000 µg/kg).
- Administración dosis múltiple sc: en los tres niveles de dosis ensayados (80, 200 y 2000 µg/kg/día) se observa una tendencia a infravalorar el C_{max} , pero las observaciones se encuentran dentro o muy próximas al 90% de las predicciones del modelo.

3.2.2 ESTUDIOS FARMACOCINETICOS EN EL PERRO

En los apartados siguientes se muestran las concentraciones séricas de lanreótida obtenidas al realizar los estudios farmacocinéticos programados en el perro.

3.2.2.1 DOSIS UNICA BOLUS INTRAVENOSO

3.2.2.1.1 Solución de administración

En la Tabla 49 se exponen las soluciones de administración de un bolus iv acompañadas de las características demográficas (peso y sexo) para cada animal.

Una vez analizada la concentración de la solución de administración, las dosis reales administradas expresadas en $\mu\text{g}/\text{kg}$ fueron aproximadamente de 64, 160 y 1600 en lugar de los 80, 200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ teóricos, a los que se referirán todos los resultados obtenidos.

Ident.	Sexo	Grupo Dosis	Dosis Teórica	Peso (kg)	Volumen Adm. (ml)	Conc. Sol. Adm. ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Dosis (μg)	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
D-6827	Macho	1	Bolus iv 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$	11.60	5.63	132.55	746.26	64
D-6841	Macho	1	Bolus iv 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$	14.10	6.83	132.55	905.32	64
D-6857	Macho	1	Bolus iv 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$	11.30	5.51	132.55	730.35	65
D-6859	Macho	1	Bolus iv 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$	12.90	6.26	132.55	829.76	64
D-6865	Macho	1	Bolus iv 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$	13.20	6.38	132.55	845.67	64
D-6873	Macho	1	Bolus iv 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$	14.10	6.83	132.55	905.32	64
D-6827	Macho	2	Bolus iv 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$	11.30	5.55	327.54	1817.85	161
D-6841	Macho	2	Bolus iv 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$	14.50	7.13	327.54	2335.36	161
D-6857	Macho	2	Bolus iv 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$	11.30	5.55	327.54	1817.85	161
D-6859	Macho	2	Bolus iv 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$	12.93	6.35	327.54	2079.88	161
D-6865	Macho	2	Bolus iv 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$	13.20	6.46	327.54	2115.91	160
D-6873	Macho	2	Bolus iv 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$	14.30	7.01	327.54	2296.06	161
D-6827	Macho	3	Bolus iv 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	11.10	5.55	3217.68	17858.12	1609
D-6841	Macho	3	Bolus iv 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	14.30	7.15	3217.68	23006.41	1609
D-6857	Macho	3	Bolus iv 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	11.30	5.65	3217.68	18179.89	1609
D-6859	Macho	3	Bolus iv 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	13.20	6.58	3217.68	21172.33	1604
D-6865	Macho	3	Bolus iv 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	13.20	6.57	3217.68	21140.16	1602
D-6873	Macho	3	Bolus iv 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	14.30	7.14	3217.68	22974.24	1607

Tabla 49. Soluciones de administración y las correspondientes dosis administradas en régimen de dosis única por bolus intravenoso en el perro.

3.2.2.1.2 Niveles de lanreótida

De la Tabla 50 a la Tabla 55 se exponen los niveles individuales y medios de lanreótida determinados en todos los perros tras la administración de un bolus iv a tres niveles teóricos de dosis: 80, 200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Las representaciones gráficas del decurso de las concentraciones séricas frente al tiempo en escala semilogarítmica se muestran de la Figura 43 a la Figura 45.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	D-6827	Tiempo (h)	D-6841	Tiempo (h)	D-6857
0.000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	n.d.
0.017	574.323	0.017	565.428	0.017	614.130
0.050	211.522	0.050	271.594	0.050	165.954
0.083	99.291	0.083	164.198	0.083	105.371
0.250	21.875	0.250	30.258	0.250	25.217
0.500	8.179	0.500	13.876	0.500	9.969
0.750	3.949	0.750	7.820	0.750	7.848
1.000	2.500	1.000	5.688	1.000	3.688
2.000	0.629	2.000	2.044	2.000	1.367
4.000	0.185	4.000	0.638	4.000	0.372
6.000	0.115	6.000	0.213	6.000	0.218
9.000	<loq	9.000	0.126	9.000	0.203
12.000	<loq	12.000	<loq	12.083	0.138
24.000	<loq	24.083	<loq	24.000	n.d.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	D-6859	Tiempo (h)	D-6865	Tiempo (h)	D-6873
0.000	<loq	0.000	<loq	0.000	0.173 [#]
0.017	614.880	0.017	455.115	0.017	839.610
0.050	192.422	0.050	186.448	0.050	392.392
0.083	102.119	0.083	111.674	0.083	240.878
0.250	24.897	0.250	30.980	0.250	31.435
0.500	7.714	0.500	12.610	0.500	16.087
0.750	5.165	0.750	8.292	0.750	10.911
1.000	2.859	1.000	5.462	1.000	7.814
2.000	0.764	2.000	2.177	2.050	1.794
4.000	0.242	4.000	0.450	4.000	0.434
6.000	0.164	6.000	0.241	6.000	0.224
9.000	<loq	9.000	0.131	9.000	0.112
12.000	<loq	12.000	<loq	12.000	<loq
24.000	<loq	24.100	<loq	26.000	<loq

[#]: La muestra basal se ha considerado como 0 en el análisis

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

Tabla 50. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 80 µg/kg en el perro.

Tiempo (h)	Concentración (ng/ml)						n
	Media	D.E.	C.V.	Mediana	Min	Max	
0.000	0.000	-	-	0.000	-	-	5
0.017	610.581	126.498	20.72	594.227	455.115	839.610	6
0.050	236.722	84.359	35.64	201.972	165.954	392.392	6
0.083	137.255	56.232	40.97	108.522	99.291	240.878	6
0.250	27.444	3.970	14.47	27.737	21.875	31.435	6
0.500	11.406	3.334	29.23	11.289	7.714	16.087	6
0.750	7.331	2.465	33.63	7.834	3.949	10.911	6
1.000	4.668	2.025	43.38	4.575	2.500	7.814	6
2.000	1.463	0.656	44.83	1.581	0.629	2.177	6
4.000	0.387	0.162	41.86	0.403	0.185	0.638	6
6.000	0.196	0.047	24.09	0.216	0.115	0.241	6
9.000	0.095	0.080	84.15	0.119	0.000	0.203	6
12.000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
24.000	0.000	-	-	0.000	-	-	6

Tabla 51. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en el perro.

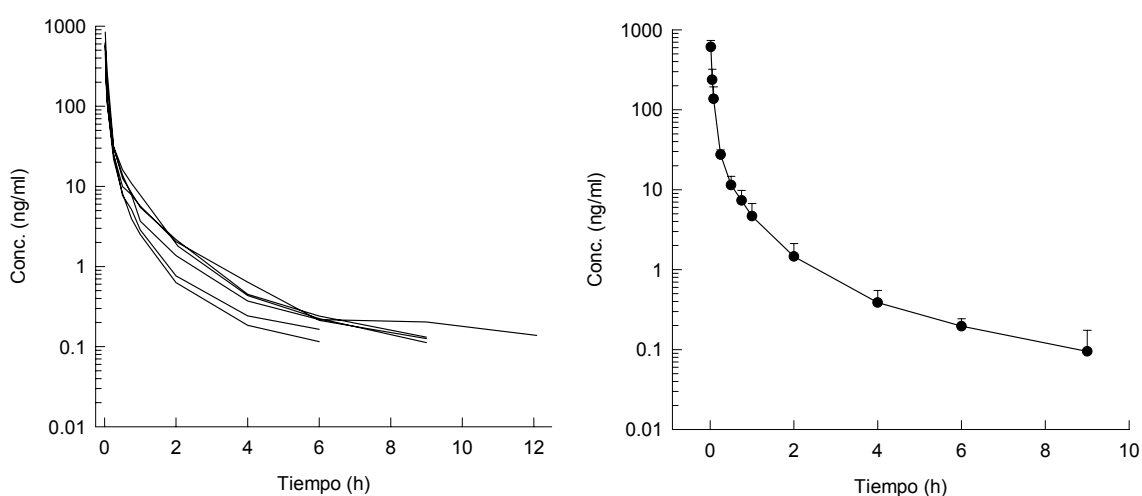


Figura 43. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en el perro.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	D-6827	Tiempo (h)	D-6841	Tiempo (h)	D-6857
0.000	<loq	0.000	n.d.	0.000	n.d.
0.017	1048.480	0.017	995.640	0.017	1063.280
0.050	497.560	0.050	612.360	0.050	459.220
0.083	290.600	0.083	289.210	0.083	279.930
0.250	59.845	0.260	62.176	0.250	57.450
0.500	21.106	0.500	29.731	0.500	24.662
0.750	7.424	0.750	18.430	0.750	13.204
1.000	7.516	1.000	12.587	1.000	47.572 [@]
2.000	2.233	2.000	4.010	2.000	2.729
4.000	0.601	4.000	1.188	4.000	0.781
6.000	0.399	6.000	0.455	6.000	0.316
9.000	0.204	9.000	0.236	9.000	0.147
12.000	0.182	12.000	0.149	12.000	0.089
24.000	<loq	23.980	<loq	23.950	n.d.
36.000	0.095	35.000	<loq	36.000	n.d.
48.160	<loq	48.160	<loq	48.600	n.d.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	D-6859	Tiempo (h)	D-6865	Tiempo (h)	D-6873
0.000	n.d.	0.000	<loq	0.000	<loq
0.017	1168.120	0.017	1464.900	0.017	1278.920
0.050	601.020	0.050	693.660	0.050	775.180
0.083	248.440	0.083	348.110	0.083	399.280
0.250	75.413	0.250	84.245	0.250	88.680
0.500	30.229	0.500	33.148	0.500	41.104
0.750	15.007	0.750	16.808	0.750	22.250
1.000	12.842	1.000	11.697	1.000	14.541
2.000	2.551	2.000	4.577	2.000	3.444
4.000	0.881	4.000	0.899	4.000	0.996
6.000	0.365	6.000	0.512	6.000	0.416
9.000	0.181	9.000	0.231	9.000	0.263
12.000	0.102	12.000	0.142	12.000	0.147
26.300	<loq	26.000	0.095	24.050	<loq
36.000	n.d.	36.000	<loq	36.000	<loq
50.650	n.d.	50.000	<loq	48.000	<loq

[@]: Outlier (test de Dixon significativo a un nivel de riesgo de 0.5%). Valor no incluido en el análisis

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

Tabla 52. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 200 µg/kg en el perro.

Concentración (ng/ml)							
Tiempo (h)	Media	D.E.	C.V.	Mediana	Min	Max	n
0.000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
0.017	1169.890	176.290	15.07	1115.700	995.640	1464.900	6
0.050	606.500	118.045	19.46	606.690	459.220	775.180	6
0.083	309.262	54.630	17.66	289.905	248.440	399.280	6
0.250	71.301	13.363	18.74	68.794	57.450	88.680	6
0.500	29.997	6.942	23.14	29.980	21.106	41.104	6
0.750	15.521	5.032	32.42	15.908	7.424	22.250	6
1.000	11.836	2.626	22.18	12.587	7.516	14.541	5
2.000	3.257	0.913	28.03	3.087	2.233	4.577	6
4.000	0.891	0.198	22.21	0.890	0.601	1.188	6
6.000	0.411	0.068	16.66	0.408	0.316	0.512	6
9.000	0.210	0.042	19.88	0.217	0.147	0.263	6
12.000	0.135	0.034	25.21	0.144	0.089	0.182	6
24.000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
36.000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
48.000	0.000	-	-	0.000	-	-	6

Tabla 53. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 200 µg/kg en el perro.

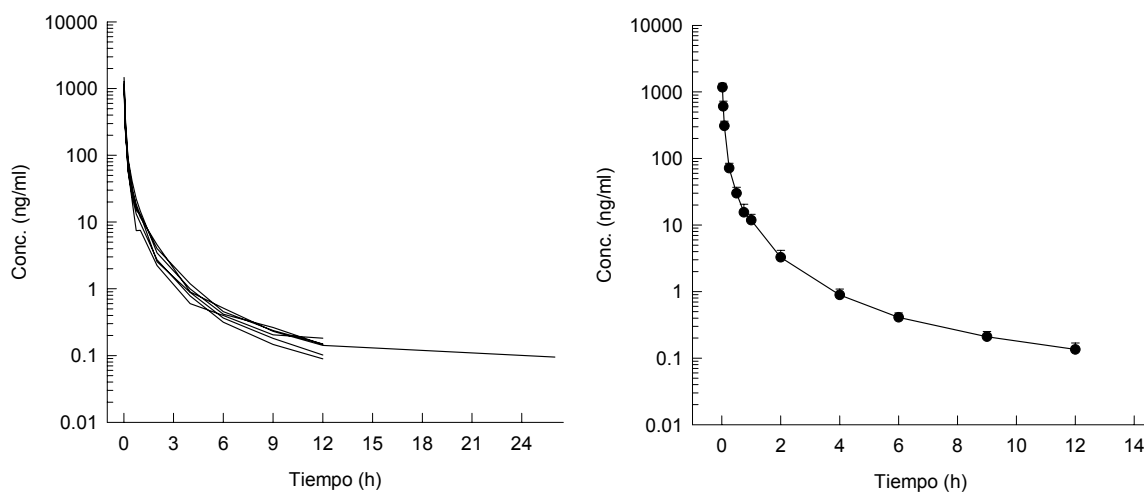


Figura 44. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 200 µg/kg en el perro.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	D-6827	Tiempo (h)	D-6841	Tiempo (h)	D-6857
0.000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	0.105 [#]
0.017	12146.580	0.017	13899.000	0.017	8980.200
0.050	8963.200	0.050	10400.400	0.050	4925.400
0.083	5492.095	0.083	7744.450	0.083	4138.600
0.250	1216.995	0.250	2480.550	0.250	1329.800
0.500	429.310	0.500	1038.150	0.500	448.484
0.750	255.593	0.750	587.543	0.750	414.930
1.000	180.942	1.000	356.760	1.000	242.500
2.000	42.157	2.000	c	2.000	113.165
4.000	10.196	3.920	23.634	4.000	13.550
6.000	5.608	6.000	10.009	6.000	5.778
9.000	3.058	9.000	4.084	9.000	3.410
12.000	1.717	12.000	2.556	12.000	2.237
26.330	0.519	23.900	0.807	24.000	0.739
36.000	c	36.000	0.608	36.000	0.379
50.550	0.177	48.520	0.321	48.060	0.298
60.000	0.172	60.350	0.151	60.000	0.188
72.380	0.122	72.350	0.142	72.150	0.175

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	D-6859	Tiempo (h)	D-6865	Tiempo (h)	D-6873
0.000	0.110 [#]	0.000	<loq	0.000	n.d.
0.017	c	0.017	c	0.017	16442.400
0.050	8109.200	0.050	c	0.050	10762.400
0.100	6067.705	0.120	5548.000	0.083	9140.600
0.250	1803.300	0.250	2283.780	0.250	2720.760
0.500	844.490	0.500	867.560	0.500	1209.150
0.750	521.483	0.750	514.373	0.750	564.143
1.000	379.680	1.000	296.220	1.000	351.870
2.000	51.859	2.000	119.460	2.000	105.656
4.000	15.224	4.000	26.916	4.000	24.946
6.000	8.389	6.000	11.830	6.000	11.742
9.000	3.267	9.000	5.295	9.000	6.409
12.000	2.005	12.000	3.545	12.000	3.264
26.000	0.602	24.000	1.064	24.000	1.044
36.000	0.479	36.000	0.529	35.000	0.519
50.000	0.216	48.000	0.326	48.160	0.309
60.000	0.161	60.000	0.259	60.000	0.242
74.680	0.120	72.000	0.174	72.000	0.320

[#]: La muestra basal se ha considerado como 0 en el análisis

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

c: Insuficiente muestra para ser analizada

Tabla 54. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 2000 µg/kg en el perro.

Concentración (ng/ml)							
Tiempo (h)	Media	D.E.	C.V.	Mediana	Min	Max	n
0.000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
0.017	12867.045	3134.471	24.36	13022.790	8980.200	16442.400	4
0.050	8632.120	2333.867	27.04	8963.200	4925.400	10762.400	5
0.083	6355.242	1793.374	28.22	5807.853	4138.600	9140.600	6
0.250	1972.531	620.868	31.48	2043.540	1216.995	2720.760	6
0.500	806.191	313.499	38.89	856.025	429.310	1209.150	6
0.750	476.344	123.337	25.89	517.928	255.593	587.543	6
1.000	301.329	77.131	25.60	324.045	180.942	379.680	6
2.000	86.459	36.505	42.22	105.656	42.157	119.460	5
4.000	19.078	6.942	36.39	19.429	10.196	26.916	6
6.000	8.893	2.783	31.30	9.199	5.608	11.830	6
9.000	4.254	1.332	31.32	3.747	3.058	6.409	6
12.000	2.554	0.720	28.18	2.396	1.717	3.545	6
24.000	0.796	0.224	28.16	0.773	0.519	1.064	6
36.000	0.503	0.084	16.63	0.519	0.379	0.608	5
48.000	0.275	0.062	22.76	0.304	0.177	0.326	6
60.000	0.195	0.045	22.90	0.180	0.151	0.259	6
72.000	0.176	0.075	42.58	0.158	0.120	0.320	6

Tabla 55. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 2000 µg/kg en el perro.

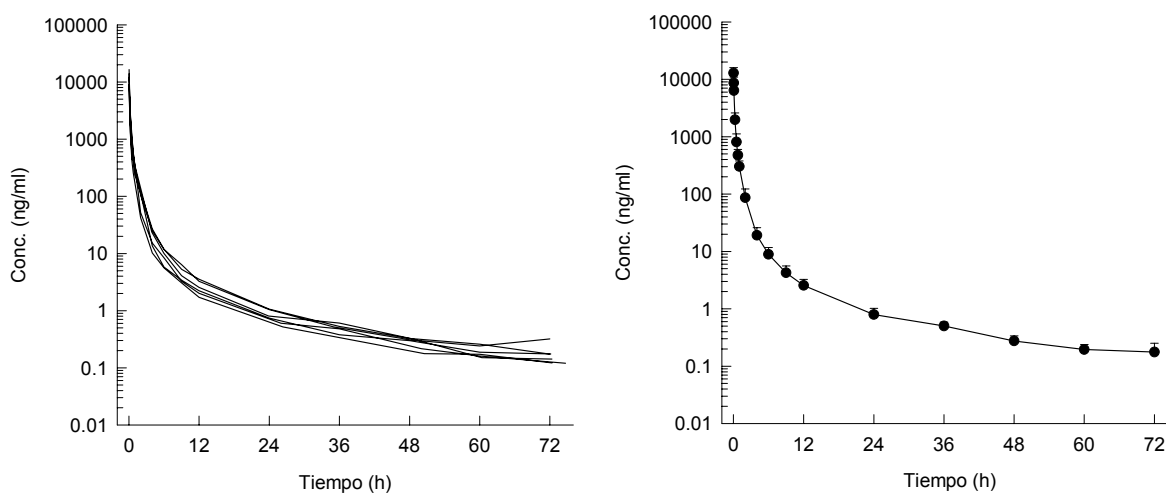


Figura 45. Representación gráfica de las concentraciones séricas medias de lanreótida tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 2000 µg/kg en el perro.

En la Figura 46, se comparan gráficamente los perfiles farmacocinéticos medios del perro en función del tiempo, obtenidos tras la administración mediante un bolus intravenoso a tres niveles de dosis teóricas de lanreótida de 80, 200 y 2000 µg/kg.

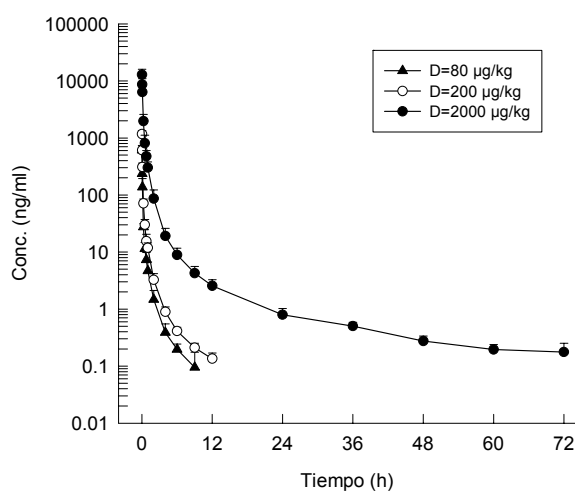


Figura 46. Representación gráfica de las concentraciones séricas medias de lanreótida tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teóricas de 80, 200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en el perro.

3.2.2.2 DOSIS ÚNICA POR VÍA SUBCUTÁNEA

3.2.2.2.1 Solución de administración

En la Tabla 56, se exponen las soluciones de administración en régimen de dosis única por vía subcutánea acompañadas de las características demográficas (peso y sexo) para cada animal. Una vez analizada la solución de administración, las dosis reales administradas expresadas en $\mu\text{g}/\text{kg}$ fueron aproximadamente de 64, 160 y 1600 en lugar de los 80, 200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ teóricos, a los que se referirán todos los resultados obtenidos.

Ident.	Sexo	Grupo Dosis	Dosis Teórica	Peso (kg)	Volumen Adm. (ml)	Conc. Sol. Adm. ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Dosis (μg)	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
D-6827	Macho	4	sc 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$	11.30	5.51	132.55	730.35	65
D-6841	Macho	4	sc 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$	14.20	6.89	132.55	913.27	64
D-6857	Macho	4	sc 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$	10.90	5.29	132.55	701.19	64
D-6859	Macho	4	sc 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$	12.70	6.17	132.55	817.83	64
D-6865	Macho	4	sc 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$	13.20	6.38	132.55	845.67	64
D-6873	Macho	4	sc 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$	14.30	6.94	132.55	919.90	64
D-6827	Macho	5	sc 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$	11.30	5.57	327.54	1824.40	161
D-6841	Macho	5	sc 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$	14.10	6.91	327.54	2263.30	161
D-6857	Macho	5	sc 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$	11.11	5.46	327.54	1788.37	161
D-6859	Macho	5	sc 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$	13.20	6.46	327.54	2115.91	160
D-6865	Macho	5	sc 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$	13.40	6.58	327.54	2155.21	161
D-6873	Macho	5	sc 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$	15.00	7.37	327.54	2413.97	161
D-6827	Macho	6	sc 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	11.60	5.78	3217.68	18598.19	1603
D-6841	Macho	6	sc 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	14.10	7.03	3217.68	22620.29	1604
D-6857	Macho	6	sc 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	11.60	5.78	3217.68	18598.19	1603
D-6859	Macho	6	sc 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	13.20	6.6	3217.68	21236.69	1609
D-6865	Macho	6	sc 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	13.30	6.65	3217.68	21397.57	1609
D-6873	Macho	6	sc 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	14.30	7.14	3217.68	22974.24	1607

Tabla 56. Soluciones de administración y las correspondientes dosis administradas en régimen de dosis única por vía subcutánea en el perro.

3.2.2.2.2 Niveles de lanreótida

De la Tabla 57 a la Tabla 62, se consignan todos los niveles séricos individuales y medios de lanreótida determinados en todos los perros ensayados tras la administración subcutánea de una dosis única a tres niveles teóricos de dosis: 80, 200 y 2000 µg/kg. Las representaciones gráficas del curso de las concentraciones séricas frente al tiempo en escala semilogarítmica se detallan de la Figura 47 a la Figura 49.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	D-6827	Tiempo (h)	D-6841	Tiempo (h)	D-6857
0.000	<loq	0.000	<loq	0.000	n.d.
0.033	4.749	0.033	6.061	0.033	1.225
0.083	22.800	0.083	12.035	0.083	4.553
0.167	36.031	0.167	22.613	0.167	13.875
0.333	45.078	0.333	31.127	0.333	19.582
0.667	35.931	0.667	36.755	0.667	20.466
1.000	20.528	1.000	23.003	1.000	17.620
1.500	9.342	1.500	13.457	1.500	12.178
2.000	4.043	2.000	7.181	2.010	7.637
3.000	1.236	3.000	3.661	3.000	5.014
4.000	0.557	4.000	2.055	4.000	2.764
6.000	0.294	6.000	0.774	6.000	0.705
9.000	0.117	9.000	0.201	9.000	0.269
12.000	0.121	12.000	0.109	12.000	0.119
26.000	0.195	24.000	<loq	26.730	0.082

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	D-6859	Tiempo (h)	D-6865	Tiempo (h)	D-6873
0.000	<loq	0.000	<loq	0.000	n.d.
0.033	2.109	0.033	1.915	0.033	6.001
0.083	8.659	0.120	11.983	0.083	15.198
0.167	18.628	0.167	15.985	0.167	21.969
0.333	20.234	0.333	32.346	0.333	30.743
0.667	25.156	0.667	21.215	0.667	30.139
1.000	21.212	1.000	21.136	1.000	26.040
1.500	14.262	1.500	13.201	1.500	17.949
2.050	8.065	2.000	8.607	2.050	9.640
3.000	3.142	3.000	3.422	3.060	4.687
4.000	1.315	4.000	1.871	4.000	2.134
6.000	0.387	6.000	0.577	6.000	0.793
9.060	0.126	9.000	0.210	9.000	0.315
12.000	0.082	12.000	0.099	12.000	0.149
24.000	<loq	24.000	<loq	24.000	<loq

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

Tabla 57. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración subcutánea de 80 µg/kg en el perro.

Tiempo (h)	Concentración (ng/ml)						n
	Media	D.E.	C.V.	Mediana	Min	Max	
0.000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
0.033	3.677	2.182	59.35	3.429	1.225	6.061	6
0.083	12.538	6.193	49.39	12.009	4.553	22.800	6
0.167	21.517	7.866	36.56	20.299	13.875	36.031	6
0.333	29.852	9.364	31.37	30.935	19.582	45.078	6
0.667	28.277	7.135	25.23	27.648	20.466	36.755	6
1.000	21.590	2.794	12.94	21.174	17.620	26.040	6
1.500	13.398	2.809	20.96	13.329	9.342	17.949	6
2.000	7.529	1.908	25.34	7.851	4.043	9.640	6
3.000	3.527	1.340	38.01	3.542	1.236	5.014	6
4.000	1.783	0.760	42.65	1.963	0.557	2.764	6
6.000	0.588	0.209	35.47	0.641	0.294	0.793	6
9.000	0.206	0.078	37.63	0.206	0.117	0.315	6
12.000	0.113	0.023	19.98	0.114	0.082	0.149	6
26.000	0.046	0.080	172.98	0.000	0.000	0.195	6

Tabla 58. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de 80 µg/kg en el perro.

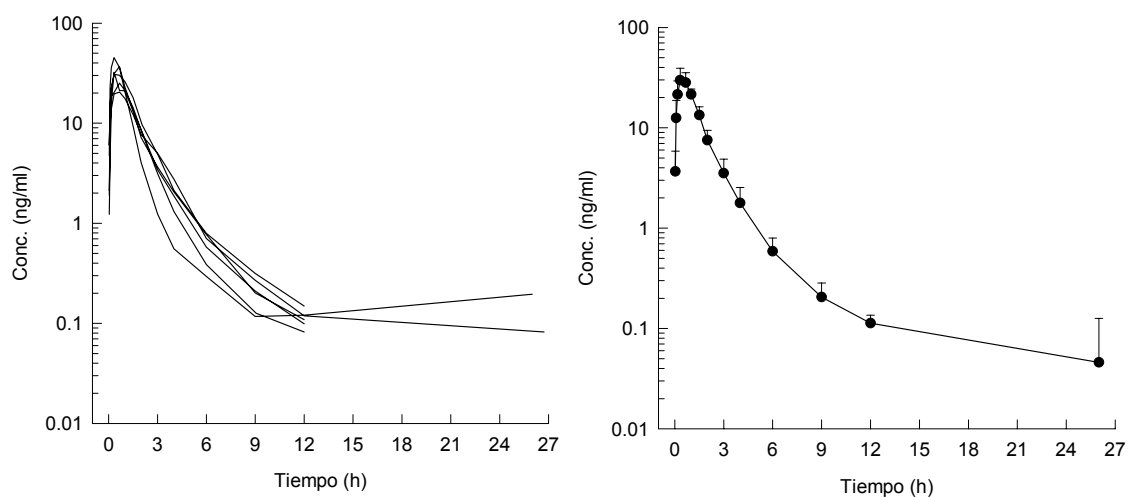


Figura 47. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de 80 µg/kg en el perro.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	D-6827	Tiempo (h)	D-6841	Tiempo (h)	D-6857
0.000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	n.d.
0.033	8.923	0.033	1.783	0.033	32.071
0.083	38.269	0.083	25.521	0.083	47.838
0.167	108.164	0.167	36.287	0.167	68.520
0.333	111.550	0.333	69.504	0.333	76.275
0.667	90.400	0.667	70.795	0.667	61.672
1.020	54.778	1.000	66.455	1.000	34.258
1.500	25.050	1.500	29.752	1.500	22.567
2.000	13.747	2.000	24.840	2.000	15.906
3.000	3.336	3.000	9.838	3.000	8.234
4.070	1.559	4.000	4.048	4.000	3.597
6.000	0.653	6.000	1.558	6.000	1.336
9.000	0.272	9.000	0.863	9.000	0.468
12.000	0.202	12.000	0.313	12.000	0.259
24.020	<loq	24.000	<loq	26.000	0.199
36.000	<loq	36.000	<loq	36.000	<loq
48.000	n.d.	50.880	n.d.	50.000	<loq

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	D-6859	Tiempo (h)	D-6865	Tiempo (h)	D-6873
0.000	0.157 [#]	0.000	<loq	0.000	<loq
0.033	8.537	0.033	4.418	0.033	25.851
0.083	28.440	0.083	30.184	0.083	51.244
0.167	43.433	0.167	88.152	0.167	79.206
0.333	71.153	0.333	9.292 [@]	0.333	110.700
0.667	65.830	0.667	83.476	0.667	115.212
1.000	60.795	1.000	75.074	1.000	96.788
1.500	35.194	1.500	39.519	1.500	53.830
2.000	20.572	2.000	23.467	2.000	28.210
3.000	6.410	3.000	11.138	3.000	10.005
4.000	3.171	4.000	4.917	4.000	3.545
6.000	1.048	6.000	1.841	6.000	1.350
9.000	0.461	9.000	0.724	9.000	0.541
12.000	0.174	12.000	0.383	12.000	0.287
24.000	<loq	24.000	0.107	24.000	0.090
35.000	n.d.	36.000	<loq	36.080	<loq
48.000	n.d.	48.030	n.d.	48.000	<loq

[@]: Outlier (test de Dixon significativo a un nivel de riesgo de 0.5%). Valor no incluido en el análisis

[#]: La muestra basal se ha considerado como 0 en el análisis

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

Tabla 59. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración subcutánea de 200 µg/kg en el perro.

Tiempo (h)	Concentración (ng/ml)						n
	Media	D.E.	C.V.	Mediana	Min	Max	
0.000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
0.033	13.597	12.351	90.84	8.730	1.783	32.071	6
0.083	36.916	10.709	29.01	34.226	25.521	51.244	6
0.167	70.627	27.251	38.58	73.863	36.287	108.164	6
0.333	87.836	21.408	24.37	76.275	69.504	111.550	5
0.667	81.231	19.862	24.45	77.135	61.672	115.212	6
1.020	64.691	20.884	32.28	63.625	34.258	96.788	6
1.500	34.319	11.431	33.31	32.473	22.567	53.830	6
2.000	21.124	5.504	26.05	22.020	13.747	28.210	6
3.000	8.160	2.878	35.27	9.036	3.336	11.138	6
4.000	3.473	1.113	32.04	3.571	1.559	4.917	6
6.000	1.298	0.411	31.69	1.343	0.653	1.841	6
9.000	0.555	0.210	37.79	0.505	0.272	0.863	6
12.000	0.270	0.076	28.20	0.273	0.174	0.383	6
24.000	0.066	0.081	123.00	0.045	0.000	0.199	6
36.000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
48.000	0.000	-	-	0.000	-	-	6

Tabla 60. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de 200 µg/kg en el perro.

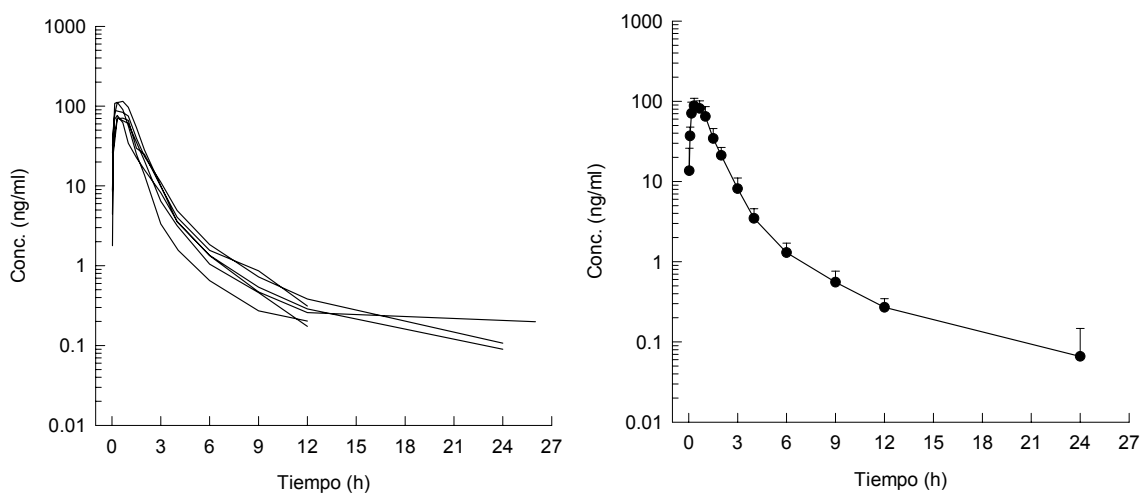


Figura 48. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de 200 µg/kg en el perro.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	D-6827	Tiempo (h)	D-6841	Tiempo (h)	D-6857
0.000	0.139 [#]	0.000	n.d.	0.000	<loq
0.033	73.108	0.033	163.193	0.033	29.912
0.083	342.570	0.083	404.745	0.083	116.158
0.167	593.525	0.167	527.800	0.217	260.931
0.333	804.540	0.333	718.530	0.333	354.670
0.667	615.660	0.667	482.695	0.667	515.880
1.000	448.020	1.000	460.540	1.000	491.993
1.500	246.858	1.500	201.145	1.500	268.433
2.000	186.822	2.000	242.948	2.000	322.630
3.000	94.284	3.000	118.070	3.000	163.410
4.000	51.826	4.000	90.102	4.000	91.660
6.000	13.686	6.000	34.827	6.000	32.888
9.000	7.729	9.000	11.441	9.000	8.750
12.000	4.316	12.000	6.868	11.800	5.593
24.000	1.201	26.000	1.187	24.000	1.736
35.000	0.500	36.000	0.450	35.833	0.699
48.000	0.243	50.000	c	48.000	0.404
60.000	0.200	60.000	0.190	59.850	0.219
72.000	c	75.050	0.116	72.000	0.180

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	D-6859	Tiempo (h)	D-6865	Tiempo (h)	D-6873
0.000	<loq	0.000	<loq	0.000	<loq
0.033	44.495	0.033	43.866	0.033	55.923
0.083	118.423	0.083	173.660	0.083	242.560
0.167	247.430	0.167	303.684	0.167	313.884
0.333	348.580	0.333	532.420	0.333	670.050
0.667	514.080	0.683	615.300	0.667	757.170
1.000	470.040	1.000	449.540	1.000	597.850
1.500	354.630	1.500	444.330	1.500	475.182
2.000	211.910	2.000	248.810	2.000	412.028
3.020	131.575	3.000	119.085	3.000	193.725
4.000	62.886	4.000	80.518	4.000	99.515
6.000	33.983	6.000	31.386	6.000	31.349
9.000	12.699	9.000	12.961	9.000	11.303
12.000	6.277	12.000	9.344	12.000	6.793
24.000	1.330	24.000	2.213	26.667	1.102
36.000	0.446	36.000	0.595	36.000	0.550
47.900	0.229	48.000	0.318	50.850	0.368
59.670	0.161	60.000	0.217	60.000	0.251
72.000	0.122	72.000	0.195	72.717	0.152

[#]: La muestra basal se ha considerado como 0 en el análisis

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

c: Insuficiente muestra para ser analizada

Tabla 61. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración subcutánea de 2000 µg/kg en el perro.

Tiempo (h)	Concentración (ng/ml)						n
	Media	D.E.	C.V.	Mediana	Min	Max	
0.000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
0.033	68.416	48.617	71.06	50.209	29.912	163.193	6
0.083	233.019	119.912	51.46	208.110	116.158	404.745	6
0.167	374.542	147.788	39.46	308.784	247.430	593.525	6
0.333	571.465	191.767	33.56	601.235	348.580	804.540	6
0.667	583.464	101.745	17.44	565.590	482.695	757.170	6
1.000	486.330	56.957	11.71	465.290	448.020	597.850	6
1.500	331.763	111.395	33.58	311.531	201.145	475.182	6
2.000	270.858	82.959	30.63	245.879	186.822	412.028	6
3.000	136.692	35.911	26.27	125.330	94.284	193.725	6
4.000	79.418	18.459	23.24	85.310	51.826	99.515	6
6.000	29.686	7.960	26.81	32.137	13.686	34.827	6
9.000	10.814	2.124	19.65	11.372	7.729	12.961	6
12.000	6.532	1.670	25.57	6.535	4.316	9.344	6
24.000	1.461	0.431	29.49	1.266	1.102	2.213	6
35.000	0.540	0.097	17.92	0.525	0.446	0.699	6
48.000	0.312	0.076	24.44	0.318	0.229	0.404	5
60.000	0.206	0.031	14.86	0.209	0.161	0.251	6
72.000	0.153	0.035	22.68	0.152	0.116	0.195	5

Tabla 62. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de 2000 µg/kg en el perro.

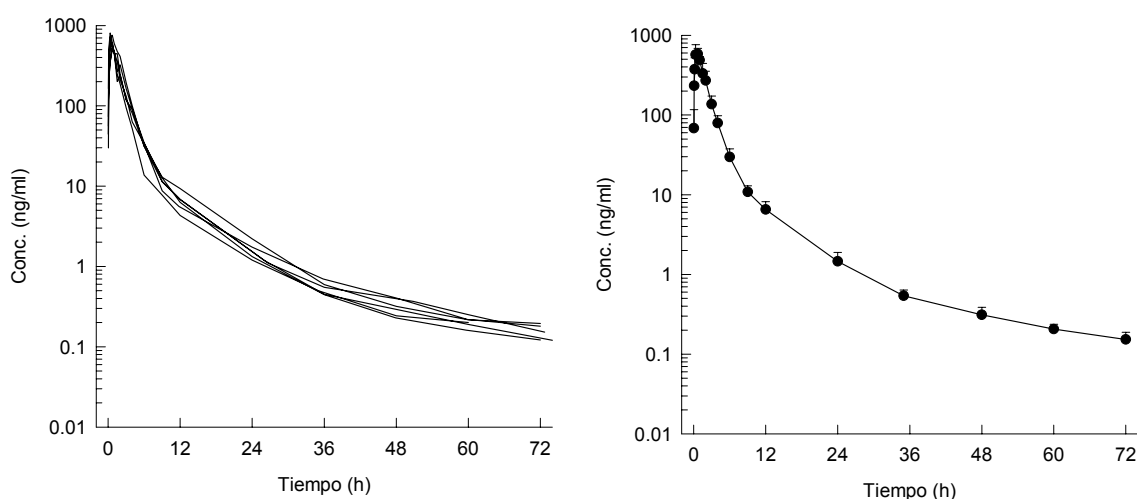


Figura 49. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de 2000 µg/kg en el perro.

En la Figura 50, se comparan gráficamente los perfiles farmacocinéticos medios del perro en función del tiempo, obtenidos tras la administración subcutánea en régimen de dosis única a tres niveles de dosis teóricas de lanreótida de 80, 200 y 2000 µg/kg.

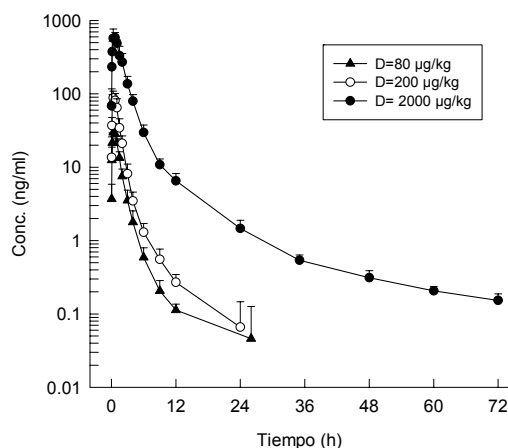


Figura 50. Representación gráfica de las concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de tres niveles teóricos de dosis de 80, 200 y 2000 µg/kg en el perro.

3.2.2.3 DOSIS MÚLTIPLE POR VÍA SUBCUTÁNEA

3.2.2.3.1 Solución de administración

En la Tabla 63 se exponen las diferentes dosis de lanreótida administradas por vía subcutánea en régimen de dosis múltiple, acompañadas de las características demográficas (peso y sexo) para cada animal.

Ident.	NONMEM ID	Sexo	Grupo Dosis	Dosis Teórica	Peso (kg)	Volumen Adm. (ml)	Sol. Adm. (µg/ml)	Dosis (µg/12h)	Dosis (µg/día)	Dosis (µg/kg/día)
4EM2	95081	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	10.21	2.6	129.28	336.13	672.26	66
4EV1	95082	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	10.43	2.6	129.28	336.13	672.26	64
4EP2	95083	Macho	4	sc 80 µg/kg/día	11.34	2.8	129.28	361.98	723.97	64
4ET5	95084	Hembra	4	sc 80 µg/kg/día	9.53	2.4	129.28	310.27	620.54	65
4EJ5	95085	Hembra	4	sc 80 µg/kg/día	10.21	2.6	129.28	336.13	672.26	66
6868	95086	Hembra	4	sc 80 µg/kg/día	9.53	2.4	129.28	310.27	620.54	65
4EM2	95081	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	10.43	2.4	358.33	842.08	1684.15	161
4EV1	95082	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	10.80	2.4	358.33	870.74	1741.48	161
4EP2	95083	Macho	5	sc 200 µg/kg/día	11.57	2.6	358.33	931.66	1863.32	161
4ET5	95084	Hembra	5	sc 200 µg/kg/día	9.30	2.1	358.33	748.91	1497.82	161
4EJ5	95085	Hembra	5	sc 200 µg/kg/día	9.98	2.3	358.33	806.24	1612.49	162
6868	95086	Hembra	5	sc 200 µg/kg/día	9.75	2.2	358.33	784.74	1569.49	161
4EM2	95081	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	11.34	2.8	3285.92	9167.72	18335.43	1617
4EV1	95082	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	10.89	2.7	3285.92	8806.27	17612.53	1617
4EP2	95083	Macho	6	sc 2000 µg/kg/día	12.47	3.1	3285.92	10087.77	20175.55	1618
4ET5	95084	Hembra	6	sc 2000 µg/kg/día	9.53	2.3	3285.92	7689.05	15378.11	1614
4EJ5	95085	Hembra	6	sc 2000 µg/kg/día	10.66	2.6	3285.92	8609.11	17218.22	1615
6868	95086	Hembra	6	sc 2000 µg/kg/día	9.75	2.4	3285.92	7886.21	15772.42	1618

Tabla 63. Soluciones de administración en régimen de dosis múltiple por vía subcutánea en el perro a las dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg/día (40, 100 y 1000 µg/kg/12h).

Una vez analizada la solución de administración, las dosis reales administradas expresadas en µg/kg fueron aproximadamente de 65, 160 y 1615 en lugar de los 80, 200 y 2000 µg/kg teóricos, a los que se referirán todos los resultados obtenidos. Las dosis recibidas por cada perro están expresadas como µg/12h (dosis de lanreótida recibida cada 12 horas) y como µg/día (dosis total de

lanreótida recibida en un día). En el último día del estudio, cada perro sólo fue administrado con la mitad de la dosis teórica por día, de esta manera, cada perro recibió un total de 11 dosis de lanreótida cada 12 horas.

3.2.2.3.2 Niveles de lanreótida

De la Tabla 64 a la Tabla 69, se representan todos los niveles individuales y medios de lanreótida determinados en todos los perros ensayados tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple a tres niveles teóricos de dosis: 40, 100 y 1000 µg/kg/12h, que corresponde a 80, 200 y 2000 µg/kg/día.

Las representaciones gráficas del curso de las concentraciones séricas frente al tiempo en escala semilogarítmica se detallan de la Figura 51 a la Figura 53. Este estudio es similar al realizado en la rata, pero al utilizarse como animal de experimentación el perro ha permitido la extracción de más muestras por animal. Los niveles de concentración de lanreótida representados en estas gráficas corresponden a los siguientes tiempos de extracción:

- **1h**: corresponde a la concentración máxima observada 1 hora después de la primera administración ($C_{max,1}$).
- **12 h**: corresponde a la concentración mínima observada después de la primera administración justo antes de la segunda administración ($C_{min,1}$).
- **24 h**: corresponde a la concentración mínima observada después de la segunda administración justo antes de la tercera administración ($C_{min,2}$).
- **25 h**: corresponde a la concentración máxima observada 1 hora después de la tercera administración ($C_{max,3}$).
- **48 h**: corresponde a la concentración mínima observada después de la cuarta administración justo antes de la quinta administración ($C_{min,4}$).
- **49 h**: corresponde a la concentración máxima observada 1 hora después de la quinta administración ($C_{max,5}$).
- **72 h**: corresponde a la concentración mínima observada después de la sexta administración justo antes de la séptima administración ($C_{min,6}$).
- **73 h**: corresponde a la concentración máxima observada 1 hora después de la séptima administración ($C_{max,7}$).
- **96 horas**: corresponde a la concentración mínima después de ocho administraciones justo antes de la novena administración ($C_{min,8}$).
- **108 horas**: corresponde a la concentración mínima después de nueve administraciones justo antes de la décima administración ($C_{min,9}$).
- **120 horas**: corresponde a la concentración mínima observada después de diez administraciones justo antes de la onceava administración ($C_{min,10}$).
- **Después de 120 horas**: corresponden a las concentraciones diferentes tiempos de extracción durante el último bucle (onceava administración).

Al igual que ha sucedido en el estudio en la rata, en este estudio, al no determinarse las concentraciones séricas de la lanreótida correspondientes al penúltimo bucle (décima administración), al representar gráficamente las concentraciones séricas, aparece una meseta entre el $C_{min,9}$ (muestra de 108 horas) y el $C_{min,10}$ (muestra de 120 horas).

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	95081	Tiempo (h)	95082	Tiempo (h)	95083
0.000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	n.d.
1.000	11.568	1.000	16.448	1.000	16.693
12.000	<loq	12.000	n.d.	12.000	<loq
24.000	<loq	24.000	<loq	24.000	0.085
25.000	13.510	25.000	11.888	25.000	15.878
48.000	<loq	48.000	<loq	48.000	0.079
49.000	12.209	49.000	10.936	49.000	18.797
72.000	<loq	72.000	<loq	72.000	0.104
73.000	12.492	73.000	12.777	73.000	18.517
96.000	0.133	96.000	0.160	96.000	0.104
108.000	<loq	108.000	<loq	108.000	0.108
120.000	0.092	120.000	<loq	120.000	0.106
120.080	7.813	120.080	17.346	120.080	8.407
120.250	15.737	120.250	30.021	120.250	24.533
120.500	17.717	120.500	24.248	120.500	24.618
121.000	14.286	121.000	12.094	121.000	15.573
122.000	3.392	122.000	2.070	122.000	5.162
124.000	0.645	124.000	0.491	124.000	0.778
126.000	0.242	126.000	0.233	126.000	0.367
129.000	0.148	129.000	0.136	129.000	0.164
132.000	0.099	132.000	0.096	132.000	0.121
144.000	n.d.	144.000	n.d.	144.000	<loq

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	95084	Tiempo (h)	95085	Tiempo (h)	95086
0.000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	n.d.
1.000	9.075	1.000	11.444	1.000	12.600
12.000	n.d.	12.000	n.d.	12.000	<loq
24.000	<loq	24.000	<loq	24.000	0.089
25.000	14.212	25.000	14.938	25.000	13.987
48.000	<loq	48.000	0.091	48.000	0.085
49.000	17.195	49.000	15.317	49.000	15.984
72.000	0.118	72.000	0.115	72.000	0.115
73.000	17.346	73.000	13.910	73.000	14.729
96.000	0.084	96.000	0.118	96.000	0.095
108.000	<loq	108.000	0.095	108.000	0.114
120.000	0.087	120.000	0.119	120.000	0.113
120.080	10.480	120.080	9.887	120.080	7.144
120.250	19.662	120.250	26.190	120.250	13.588
120.500	23.134	120.500	25.416	120.500	17.733
121.000	13.730	121.000	16.241	121.000	14.939
122.000	3.417	122.000	4.829	122.000	6.305
124.000	0.425	124.000	0.692	124.000	0.855
126.000	0.203	126.000	0.322	126.000	0.363
129.000	0.132	129.000	0.148	129.000	0.158
132.000	0.088	132.000	0.124	132.000	0.138
144.000	n.d.	144.000	<loq	144.000	<loq

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

Tabla 64. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 80 µg/kg/día en el perro.

Tiempo (h)	Concentración (ng/ml)						n
	Media	D.E.	C.V.	Mediana	Min	Max	
0.000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
1.000	12.971	3.018	23.27	12.084	9.075	16.693	6
12.000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
24.000	0.029	0.045	154.97	0.000	0.000	0.089	6
25.000	14.069	1.351	9.60	14.099	11.888	15.878	6
48.000	0.043	0.047	109.92	0.040	0.000	0.091	6
49.000	15.073	2.986	19.81	15.651	10.936	18.797	6
72.000	0.075	0.058	77.71	0.109	0.000	0.118	6
73.000	14.962	2.464	16.47	14.319	12.492	18.517	6
96.000	0.116	0.028	23.93	0.111	0.084	0.160	6
108.000	0.053	0.058	110.21	0.047	0.000	0.114	6
120.000	0.086	0.044	51.01	0.099	0.000	0.119	6
120.080	10.179	3.728	36.62	9.147	7.144	17.346	6
120.250	21.622	6.371	29.46	22.098	13.588	30.021	6
120.500	22.144	3.501	15.81	23.691	17.717	25.416	6
121.000	14.477	1.470	10.15	14.612	12.094	16.241	6
122.000	4.196	1.520	36.23	4.123	2.070	6.305	6
124.000	0.648	0.165	25.51	0.669	0.425	0.855	6
126.000	0.288	0.071	24.63	0.282	0.203	0.367	6
129.000	0.148	0.012	8.41	0.148	0.132	0.164	6
132.000	0.111	0.019	17.46	0.110	0.088	0.138	6
144.000	0.000	-	-	0.000	-	-	6

Tabla 65. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 80 µg/kg/día en el perro.

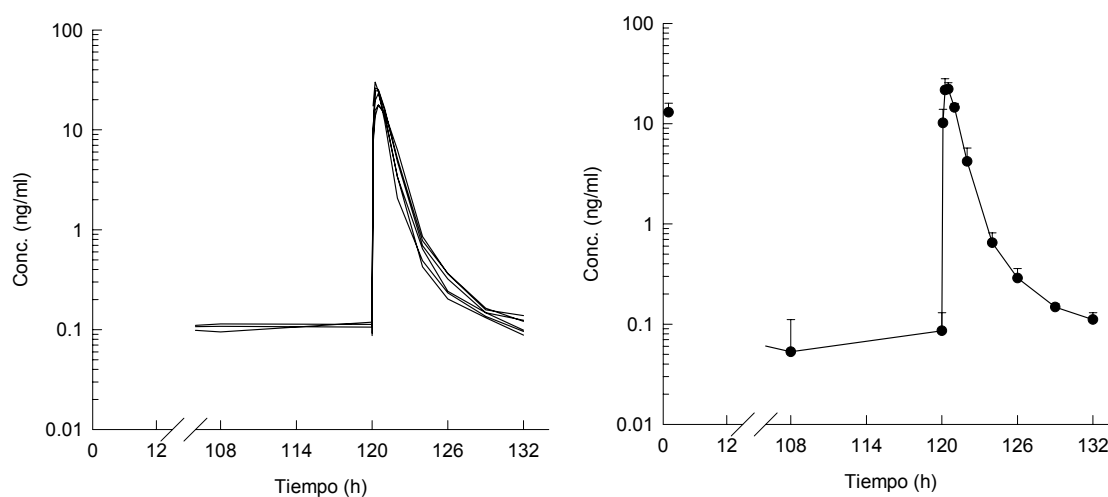


Figura 51. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida de la primera y última dosis tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 80 µg/kg/día en el perro.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	95081	Tiempo (h)	95082	Tiempo (h)	95083
0.000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	n.d.
1.000	29.162	1.000	41.150	1.000	32.912
12.000	1.294 [®]	12.000	0.134	12.000	0.145
24.000	0.143	24.000	0.187	24.000	0.291
25.000	27.132	25.000	31.847	25.000	38.338
48.000	0.229	48.000	0.212	48.000	0.313
49.000	39.194	49.000	18.693	49.000	33.200
72.000	0.392	72.000	0.270	72.000	0.243
73.000	33.958	73.000	40.231	73.000	35.898
96.000	0.223	96.000	0.262	96.000	0.314
108.000	0.273	108.000	0.162	108.000	0.334
120.000	0.276	120.000	0.231	120.000	0.250
120.080	19.551	120.080	16.746	120.080	22.372
120.250	45.541	120.250	60.549	120.250	59.913
120.500	52.118	120.500	53.511	120.500	54.835
121.000	28.051	121.000	35.091	121.000	33.120
122.000	8.126	122.000	6.868	122.000	6.596
124.000	1.247	124.000	1.089	124.000	1.097
126.000	0.479	126.000	0.488	126.000	0.503
129.000	0.298	129.000	0.265	129.000	0.303
132.000	0.220	132.000	0.248	132.000	0.192
144.000	0.100	144.000	0.091	144.000	0.090
156.000	<loq	156.000	n.d.	156.000	n.d.
168.000	n.d.	168.000	n.d.	168.000	n.d.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	95084	Tiempo (h)	95085	Tiempo (h)	95086
0.000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	n.d.
1.000	40.547	1.000	28.703	1.000	31.218
12.000	0.112	12.000	0.090	12.000	0.114
24.000	0.160	24.000	0.167	24.000	0.264
25.000	39.196	25.000	33.275	25.000	39.366
48.000	0.158	48.000	0.217	48.000	0.243
49.000	31.964	49.000	28.591	49.000	38.063
72.000	0.173	72.000	0.245	72.000	0.304
73.000	30.948	73.000	27.749	73.000	33.324
96.000	0.153	96.000	0.252	96.000	0.261
108.000	0.184	108.000	0.243	108.000	0.296
120.000	0.217	120.000	0.160	120.000	0.258
120.080	14.653	120.080	24.012	120.080	32.833
120.250	48.243	120.250	46.190	120.250	62.214
120.500	40.992	120.500	39.207	120.500	59.590
121.000	28.977	121.000	c	121.000	36.859
122.000	6.982	122.000	9.497	122.000	6.351
124.000	0.928	124.000	1.457	124.000	1.371
126.000	0.401	126.000	0.547	126.000	0.640
129.000	0.169	129.000	0.294	129.000	0.333
132.000	0.132	132.000	0.201	132.000	0.237
144.000	<loq	144.000	<loq	144.000	0.107
156.000	n.d.	156.000	n.d.	156.000	<loq
168.000	n.d.	168.000	n.d.	168.000	n.d.

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

c: Insuficiente muestra para ser analizada

[®]: Outlier (test de Dixon significativo a un nivel de riesgo de 0.5%). Valor no incluido en el análisis

Tabla 66. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 200 µg/kg/día en el perro.

Tiempo (h)	Concentración (ng/ml)						n
	Media	D.E.	C.V.	Mediana	Min	Max	
0.000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
1.000	33.949	5.556	16.37	32.065	28.703	41.150	6
12.000	0.119	0.022	18.21	0.114	0.090	0.145	5
24.000	0.202	0.061	30.05	0.177	0.143	0.291	6
25.000	34.859	4.950	14.20	35.806	27.132	39.366	6
48.000	0.229	0.051	22.12	0.223	0.158	0.313	6
49.000	31.617	7.454	23.57	32.582	18.693	39.194	6
72.000	0.271	0.073	27.09	0.257	0.173	0.392	6
73.000	33.685	4.258	12.64	33.641	27.749	40.231	6
96.000	0.244	0.054	21.90	0.257	0.153	0.314	6
108.000	0.249	0.066	26.61	0.258	0.162	0.334	6
120.000	0.232	0.041	17.60	0.240	0.160	0.276	6
120.080	21.695	6.459	29.77	20.962	14.653	32.833	6
120.250	53.775	7.883	14.66	54.078	45.541	62.214	6
120.500	50.042	8.121	16.23	52.814	39.207	59.590	6
121.000	32.420	3.817	11.77	33.120	28.051	36.859	5
122.000	7.403	1.194	16.13	6.925	6.351	9.497	6
124.000	1.198	0.197	16.47	1.172	0.928	1.457	6
126.000	0.510	0.079	15.58	0.495	0.401	0.640	6
129.000	0.277	0.057	20.66	0.296	0.169	0.333	6
132.000	0.205	0.042	20.29	0.210	0.132	0.248	6
144.000	0.065	0.051	78.01	0.091	0.000	0.107	6
156.000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
168.000	0.000	-	-	0.000	-	-	6

Tabla 67. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 200 µg/kg/día en el perro.

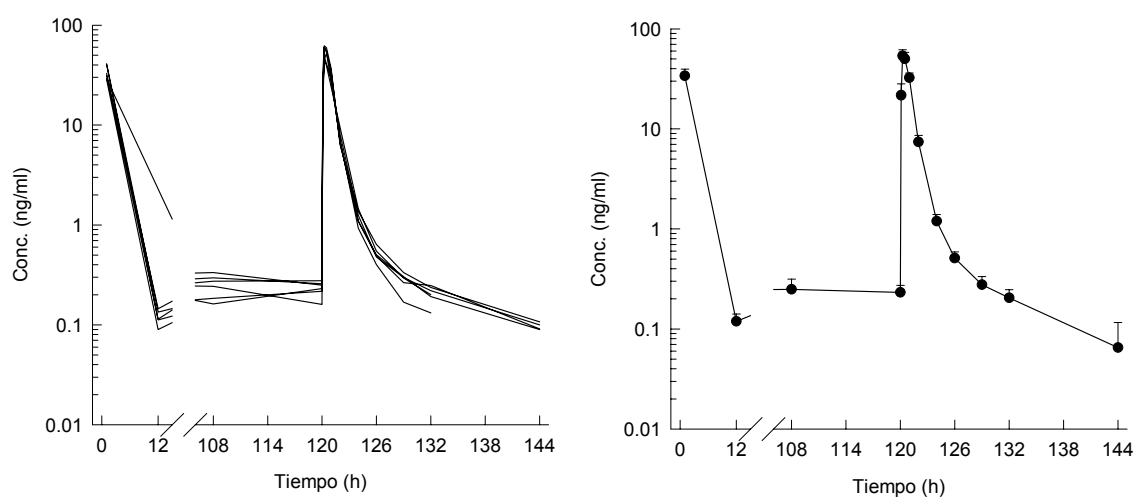


Figura 52. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida de la primera y última dosis tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 200 µg/kg/día en el perro.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	95081	Tiempo (h)	95082	Tiempo (h)	95083
0.000	2.764 [#]	0.000	5.265 [#]	0.000	2.640 [#]
1.000	240.138	1.000	303.581	1.000	275.370
12.000	2.976	12.000	2.002	12.000	4.032
24.000	5.218	24.000	5.226	24.000	6.535
25.000	335.102	25.000	336.441	25.000	355.334
48.000	3.727	48.000	4.357	48.000	4.810
49.000	302.102	49.000	351.810	49.000	347.101
72.000	3.597	72.000	4.316	72.000	5.954
73.000	255.081	73.000	260.478	73.000	303.063
96.000	4.545	96.000	4.004	96.000	2.463
108.000	5.128	108.000	2.225	108.000	3.539
120.000	4.328	120.000	3.262	120.000	4.286
120.080	131.538	120.080	188.220	120.080	155.308
120.250	348.647	120.250	410.563	120.250	363.929
120.500	392.066	120.500	346.740	120.500	330.701
121.000	278.312	121.000	272.244	121.000	275.190
122.000	125.921	122.000	105.272	122.000	138.019
124.000	30.427	124.000	17.748	124.000	41.329
126.000	11.573	126.000	6.952	126.000	14.820
129.000	5.368	129.000	3.572	129.000	6.378
132.000	4.168	132.000	2.664	132.000	3.107
144.000	0.918	144.000	0.853	144.000	0.953
156.000	0.643	156.000	0.530	156.000	0.656
168.000	0.339	168.000	0.526	168.000	0.559
180.000	0.375	180.000	0.328	180.000	0.571
192.000	0.282	192.000	0.471	192.000	c

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	95084	Tiempo (h)	95085	Tiempo (h)	95086
0.000	1.576 [#]	0.000	1.906 [#]	0.000	1.579 [#]
1.000	280.437	1.000	301.583	1.000	200.736
12.000	2.054	12.000	2.410	12.000	3.347
24.000	4.859	24.000	4.294	24.000	4.946
25.000	315.923	25.000	274.404	25.000	397.912
48.000	3.904	48.000	5.437	48.000	3.218
49.000	453.168	49.000	289.101	49.000	416.371
72.000	2.652	72.000	4.950	72.000	4.861
73.000	272.430	73.000	306.058	73.000	321.913
96.000	4.232	96.000	4.725	96.000	5.333
108.000	2.856	108.000	4.092	108.000	2.998
120.000	2.695	120.000	4.029	120.000	3.445
120.080	189.244	120.080	199.378	120.080	191.904
120.250	298.783	120.250	404.708	120.250	430.082
120.500	359.934	120.500	424.606	120.500	513.773
121.000	251.581	121.000	289.759	121.000	309.367
122.000	117.948	122.000	97.014	122.000	124.322
124.000	36.236	124.000	23.413	124.000	24.017
126.000	12.156	126.000	9.353	126.000	10.534
129.000	4.681	129.000	5.640	129.000	4.037
132.000	3.104	132.000	3.212	132.000	2.473
144.000	1.203	144.000	1.288	144.000	1.339
156.000	0.676	156.000	1.223	156.000	0.737
168.000	0.441	168.000	0.487	168.000	0.472
180.000	0.462	180.000	0.590	180.000	0.471
192.000	0.260	192.000	0.685	192.000	0.282

c: Insuficiente muestra para ser analizada

[#]: La muestra basal se ha considerado como 0 en el análisis

Tabla 68. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 2000 µg/kg/día en el perro.

Tiempo (h)	Concentración (ng/ml)						n
	Media	D.E.	C.V.	Mediana	Min	Max	
0.000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
1.000	266.974	39.743	14.89	277.903	200.736	303.581	6
12.000	2.804	0.799	28.51	2.693	2.002	4.032	6
24.000	5.179	0.746	14.40	5.082	4.294	6.535	6
25.000	335.853	41.000	12.21	335.772	274.404	397.912	6
48.000	4.242	0.799	18.84	4.130	3.218	5.437	6
49.000	359.942	63.985	17.78	349.455	289.101	453.168	6
72.000	4.388	1.152	26.25	4.588	2.652	5.954	6
73.000	286.504	27.471	9.59	287.746	255.081	321.913	6
96.000	4.217	0.973	23.08	4.389	2.463	5.333	6
108.000	3.473	1.028	29.61	3.268	2.225	5.128	6
120.000	3.674	0.650	17.68	3.737	2.695	4.328	6
120.080	175.932	26.567	15.10	188.732	131.538	199.378	6
120.250	376.119	48.579	12.92	384.318	298.783	430.082	6
120.500	394.637	67.356	17.07	376.000	330.701	513.773	6
121.000	279.409	19.232	6.88	276.751	251.581	309.367	6
122.000	118.083	14.872	12.59	121.135	97.014	138.019	6
124.000	28.862	8.820	30.56	27.222	17.748	41.329	6
126.000	10.898	2.665	24.45	11.053	6.952	14.820	6
129.000	4.946	1.048	21.19	5.025	3.572	6.378	6
132.000	3.121	0.589	18.87	3.106	2.473	4.168	6
144.000	1.092	0.209	19.13	1.078	0.853	1.339	6
156.000	0.744	0.244	32.82	0.666	0.530	1.223	6
168.000	0.471	0.077	16.29	0.479	0.339	0.559	6
180.000	0.466	0.104	22.21	0.466	0.328	0.590	6
192.000	0.396	0.183	46.17	0.282	0.260	0.685	5

Tabla 69. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 2000 µg/kg/día en el perro.

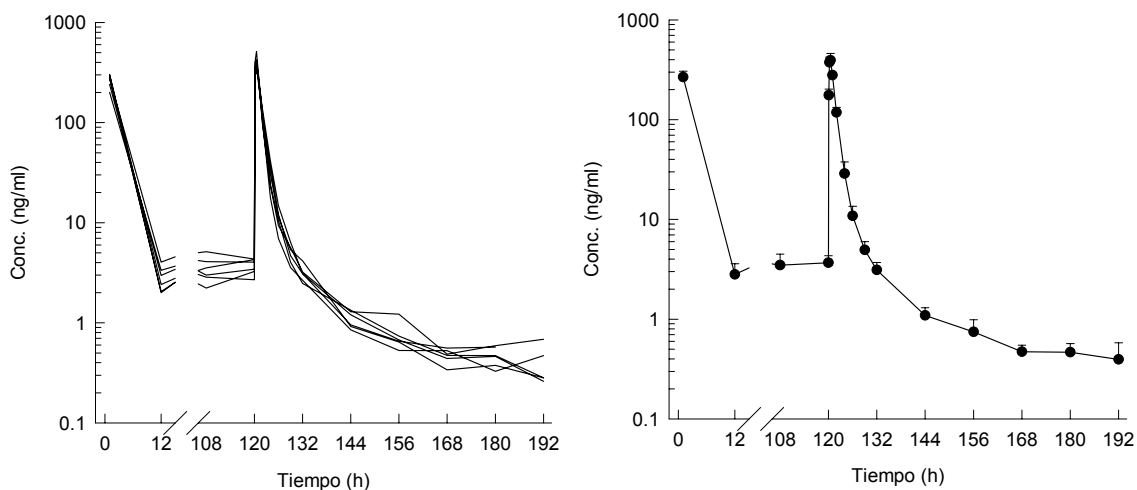


Figura 53. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida de la primera y última dosis tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiples de 2000 µg/kg/día en el perro.

En la Figura 54, se muestran los perfiles farmacocinéticos medios obtenidos para los tres niveles teóricos dosis de lanreótida administrados subcutáneamente en régimen de dosis múltiple: 40, 100 y 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/12\text{h}$ (equivalente a 80, 200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$).

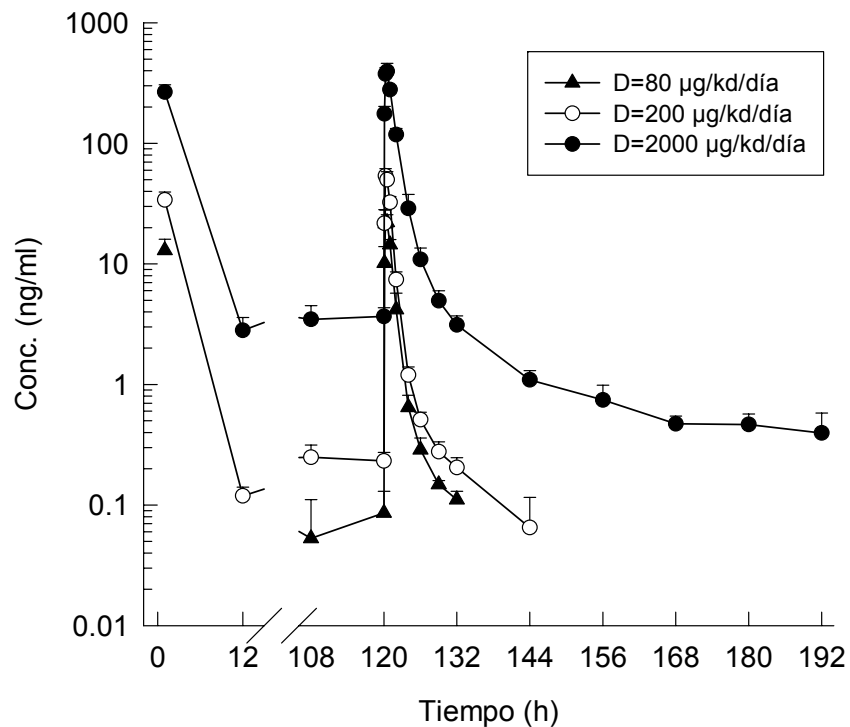


Figura 54. Representación gráfica de las concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de 80, 200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ en el perro.

En la Figura 55, se muestra la comparación del perfil farmacocinético tras la administración subcutánea a dosis única y el perfil farmacocinético en el último bucle tras once administraciones de lanreótida cada 12 horas (dosis múltiple), para cada nivel de dosis teórico administrado (80, 200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$). En estas gráficas, se muestra también la dosis real media administrada para cada administración expresada en $\mu\text{g}/\text{kg}$. En estas figuras, se observa que el comportamiento farmacocinético de la lanreótida en el perro es similar tras la administración subcutánea de una dosis única y tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple.

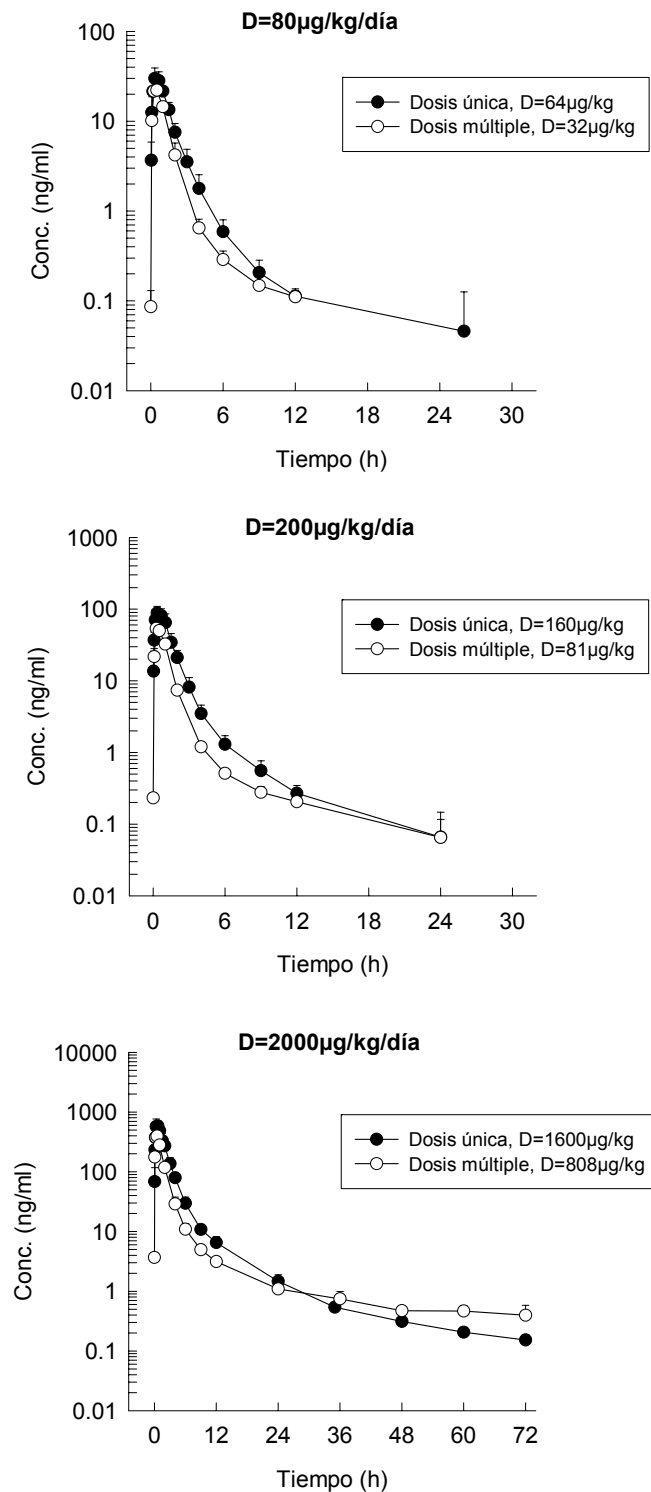


Figura 55. Representación gráfica comparativa de las concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración subcutánea de una dosis única y la última administración en régimen de dosis múltiple a tres niveles teóricos de dosis: 80, 200 y 2000 µg/kg/día en el perro.

3.2.2.4 INFUSION INTRAVENOSA

3.2.2.4.1 Solución de administración

En la Tabla 70, se exponen las soluciones de administración utilizadas para la administración por infusión intravenosa de lanreótida durante 24 horas, acompañadas de las características demográficas (peso y sexo) para cada animal.

Una vez analizada la solución de administración, las dosis reales administradas expresadas en $\mu\text{g}/\text{kg}$ fueron aproximadamente de 94, 184 y 369 en lugar de los 100, 200 y 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ teóricos, a los que se referirán todos los resultados obtenidos.

La velocidad de infusión real expresada en $\mu\text{g}/\text{h}$ fue de aproximadamente 53, 104 y 208.

Ident.	Sexo	Grupo Dosis	Dosis Teórica	Peso (kg)	Sol. Adm. ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Dosis Adm. ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Dosis Adm. (μg)	Veloc. Inf. ($\mu\text{g}/\text{h}$)
7239	Macho	7	infusión 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 24h	15.65	25.24	80.64	1262.02	52.58
7241	Macho	7	infusión 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 24h	12.70	25.24	99.37	1262.00	52.58
7245	Macho	7	infusión 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 24h	16.80	25.24	75.12	1262.02	52.58
7263	Macho	7	infusión 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 24h	13.15	25.24	95.97	1262.01	52.58
7269	Macho	7	infusión 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 24h	12.90	25.24	97.83	1262.01	52.58
7271	Macho	7	infusión 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 24h	10.70	25.24	117.94	1261.96	52.58
7239	Macho	8	infusión 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 24h	15.40	49.94	162.14	2496.96	104.04
7241	Macho	8	infusión 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 24h	12.70	49.94	196.61	2496.95	104.04
7245	Macho	8	infusión 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 24h	16.30	49.94	153.19	2497.00	104.04
7263	Macho	8	infusión 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 24h	13.40	49.94	186.34	2496.96	104.04
7269	Macho	8	infusión 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 24h	13.40	49.94	186.34	2496.96	104.04
7271	Macho	8	infusión 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 24h	11.30	49.94	220.97	2496.96	104.04
7239	Macho	9	infusión 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 24h	15.90	99.77	313.74	4988.47	207.85
7241	Macho	9	infusión 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 24h	12.70	99.77	392.80	4988.56	207.86
7245	Macho	9	infusión 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 24h	16.60	99.77	300.51	4988.47	207.85
7263	Macho	9	infusión 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 24h	13.80	99.77	361.49	4988.56	207.86
7269	Macho	9	infusión 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 24h	12.90	99.77	386.71	4988.56	207.86
7271	Macho	9	infusión 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 24h	10.90	99.77	457.66	4988.49	207.85

Tabla 70. Soluciones de administración y las correspondientes dosis administradas mediante infusión intravenosa continua en el perro a las dosis teóricas de 100, 200 y 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ durante 24 horas.

3.2.2.4.2 Niveles de lanreótida

De la Tabla 71 a la Tabla 76, se detallan los niveles individuales y medios de lanreótida determinados en todos los perros tras la administración de una infusión intravenosa continua a tres dosis teóricas: 100, 200 y 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Las representaciones gráficas del decurso de las concentraciones frente al tiempo en escala semilogarítmica se detallan de la Figura 56 a la Figura 58.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	7239	Tiempo (h)	7241	Tiempo (h)	7245
0.000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	n.d.
0.017	n.d.	0.017	n.d.	0.017	0.111
0.083	<loq	0.083	n.d.	0.083	0.083
0.250	0.741	0.250	1.025	0.250	1.501
0.500	1.465	0.500	2.259	0.500	2.284
1.000	2.435	1.000	2.427	1.000	3.004
6.000	4.355	6.000	5.529	6.000	3.610
12.000	3.370	12.000	6.000	12.000	3.796
24.000	14.316	24.000	5.723	24.000	3.974
24.033	8.953	24.033	4.718	24.033	2.886
24.083	6.466	24.083	13.994	24.083	2.075
24.250	3.312	24.250	3.645	24.250	0.997
24.500	1.248	24.500	1.409	24.500	0.678
24.750	1.326	24.750	0.996	24.750	0.457
25.000	0.778	25.000	0.775	25.000	0.370
25.500	0.541	25.500	0.439	25.500	0.253
26.000	0.413	26.000	0.378	26.000	0.216
27.000	0.309	27.000	0.278	27.000	0.148
28.000	0.206	28.000	0.181	28.000	0.121
29.000	0.158	29.000	0.126	29.000	0.102

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	7263	Tiempo (h)	7269	Tiempo (h)	7271
0.000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	n.d.
0.017	n.d.	0.033	<loq	0.017	n.d.
0.083	n.d.	0.100	0.212	0.083	n.d.
0.250	2.251	0.250	1.339	0.250	3.156
0.500	3.350	0.500	2.177	0.500	4.598
1.000	4.733	1.000	4.411	1.000	5.158
6.000	7.006	6.000	5.609	6.000	9.011
12.000	8.919	12.000	7.155	12.000	9.468
24.000	7.801	24.000	6.198	24.000	10.997
24.033	6.305	24.033	6.259	24.033	8.205
24.083	12.301	24.083	5.323	24.083	7.381
24.250	5.409	24.250	3.782	24.250	4.706
24.500	2.407	24.500	1.543	24.500	2.722
24.750	1.686	24.750	1.264	24.750	1.867
25.000	1.330	25.000	0.895	25.000	1.409
25.500	0.894	25.500	0.824	25.500	1.011
26.000	0.601	26.000	0.584	26.000	0.815
27.000	0.472	27.000	0.462	27.000	0.525
28.000	0.371	28.000	0.271	28.000	0.410
29.000	0.283	29.000	0.194	29.000	0.259

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

Tabla 71. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de una infusión intravenosa continua durante 24 h a la dosis teórica de 100 µg/kg en el perro.

Tiempo (h)	Concentración (ng/ml)						n
	Media	D.E.	C.V.	Mediana	Min	Max	
0.000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
0.017	0.000	-	-	0.000	-	-	6
0.083	0.049	0.086	175.47	0.000	0.000	0.212	6
0.250	1.669	0.890	53.35	1.420	0.741	3.156	6
0.500	2.689	1.113	41.38	2.271	1.465	4.598	6
1.000	3.694	1.217	32.94	3.707	2.427	5.158	6
6.000	5.853	1.936	33.08	5.569	3.610	9.011	6
12.000	6.451	2.547	39.48	6.578	3.370	9.468	6
24.000	8.168	3.831	46.90	7.000	3.974	14.316	6
24.033	6.221	2.227	35.79	6.282	2.886	8.953	6
24.083	7.923	4.459	56.28	6.923	2.075	13.994	6
24.250	3.642	1.509	41.43	3.714	0.997	5.409	6
24.500	1.668	0.761	45.64	1.476	0.678	2.722	6
24.750	1.266	0.504	39.78	1.295	0.457	1.867	6
25.000	0.926	0.388	41.87	0.836	0.370	1.409	6
25.500	0.660	0.294	44.56	0.682	0.253	1.011	6
26.000	0.501	0.209	41.77	0.499	0.216	0.815	6
27.000	0.366	0.144	39.50	0.385	0.148	0.525	6
28.000	0.260	0.113	43.29	0.239	0.121	0.410	6
29.000	0.187	0.072	38.75	0.176	0.102	0.283	6

Tabla 72. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de una infusión intravenosa continua durante 24 h a la dosis teórica de 100 µg/kg en el perro.

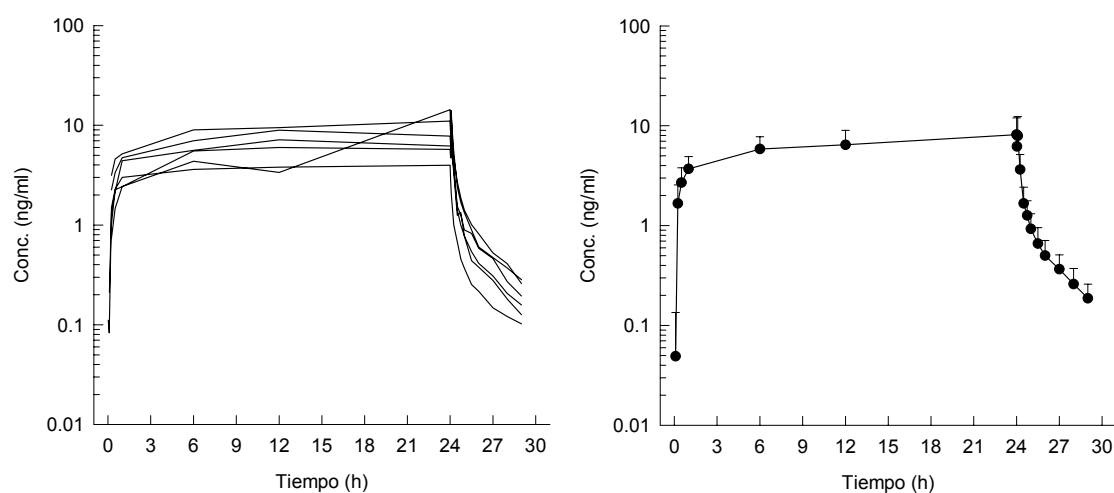


Figura 56. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración de una infusión intravenosa continua durante 24 h a la dosis teórica de 100 µg/kg en el perro.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	7239	Tiempo (h)	7241	Tiempo (h)	7245
0.000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	n.d.
0.017	n.d.	0.017	n.d.	0.017	n.d.
0.083	0.371	0.083	n.d.	0.083	<loq
0.250	1.384	0.250	4.966	0.250	2.862
0.500	2.308	0.500	4.655	0.500	4.210
1.000	4.072	1.000	4.669	1.000	3.429
6.000	9.735	6.000	6.114	6.000	4.435
12.000	10.875	12.000	11.540	12.000	2.679
24.000	7.858	24.000	8.121	24.000	4.849
24.033	6.943	24.033	7.227	24.033	5.448
24.083	6.818	24.083	6.255	24.083	3.644
24.250	2.808	24.250	4.507	24.250	1.929
24.500	1.655	24.500	2.157	24.500	1.899
24.750	4.564	24.750	1.344	24.750	0.959
25.000	0.892	25.000	0.954	25.000	0.658
25.500	0.819	25.500	0.719	25.500	0.388
26.000	0.613	26.000	0.506	26.000	0.406
27.000	0.462	27.000	0.317	27.000	0.293
28.000	0.326	28.000	0.270	28.000	0.197
29.000	0.280	29.000	0.284	29.000	0.186
30.000	0.241	30.000	0.179	30.000	0.117
32.000	0.229	32.000	0.173	32.000	0.107

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	7263	Tiempo (h)	7269	Tiempo (h)	7271
0.000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	n.d.
0.017	n.d.	0.017	n.d.	0.017	n.d.
0.083	n.d.	0.083	n.d.	0.083	1.134
0.250	0.521	0.250	n.d.	0.250	8.563
0.500	4.246	0.500	3.099	0.500	11.663
1.000	6.876	1.000	5.418	1.000	11.918
6.000	11.353	6.000	8.675	6.000	13.647
12.000	12.227	12.000	14.579	12.000	18.063
24.000	13.533	24.000	12.969	24.000	20.778
24.033	9.353	24.033	12.052	24.033	22.175
24.083	11.180	24.083	11.294	24.083	24.329
24.250	5.776	24.250	6.295	24.250	10.017
24.500	14.148	24.500	3.889	24.500	5.301
24.750	5.030	24.750	2.138	24.750	3.946
25.000	3.318	25.000	2.056	25.000	2.832
25.500	1.523	25.500	1.468	25.500	1.749
26.000	1.151	26.000	1.027	26.000	1.256
27.000	0.928	27.000	0.683	27.000	0.786
28.000	0.560	28.000	0.552	28.000	0.650
29.000	0.431	29.000	0.414	29.000	0.560
30.000	0.449	30.000	0.336	30.000	0.350
32.000	0.315	32.000	0.233	32.000	0.247

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

Tabla 73. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de una infusión intravenosa continua durante 24 h a la dosis teórica de 200 µg/kg en el perro.

Concentración (ng/ml)							
Tiempo (h)	Media	D.E.	C.V.	Mediana	Min	Max	n
0.000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
0.017	0.000	-	-	0.000	-	-	6
0.083	0.251	0.457	182.37	0.000	0.000	1.134	6
0.250	3.049	3.243	106.35	2.123	0.000	8.563	6
0.500	5.030	3.363	66.86	4.228	2.308	11.663	6
1.000	6.064	3.105	51.21	5.043	3.429	11.918	6
6.000	8.993	3.375	37.52	9.205	4.435	13.647	6
12.000	11.660	5.121	43.92	11.883	2.679	18.063	6
24.000	11.351	5.677	50.01	10.545	4.849	20.778	6
24.033	10.533	6.147	58.36	8.290	5.448	22.175	6
24.083	10.587	7.360	69.52	8.999	3.644	24.329	6
24.250	5.222	2.885	55.26	5.141	1.929	10.017	6
24.500	4.842	4.770	98.52	3.023	1.655	14.148	6
24.750	2.997	1.739	58.02	3.042	0.959	5.030	6
25.000	1.785	1.121	62.77	1.505	0.658	3.318	6
25.500	1.111	0.541	48.73	1.143	0.388	1.749	6
26.000	0.826	0.362	43.82	0.820	0.406	1.256	6
27.000	0.578	0.261	45.11	0.572	0.293	0.928	6
28.000	0.426	0.185	43.39	0.439	0.197	0.650	6
29.000	0.359	0.134	37.40	0.349	0.186	0.560	6
30.000	0.279	0.123	44.02	0.288	0.117	0.449	6
32.000	0.217	0.070	32.43	0.231	0.107	0.315	6

Tabla 74. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de una infusión intravenosa continua durante 24 h a la dosis teórica de 200 µg/kg en el perro.

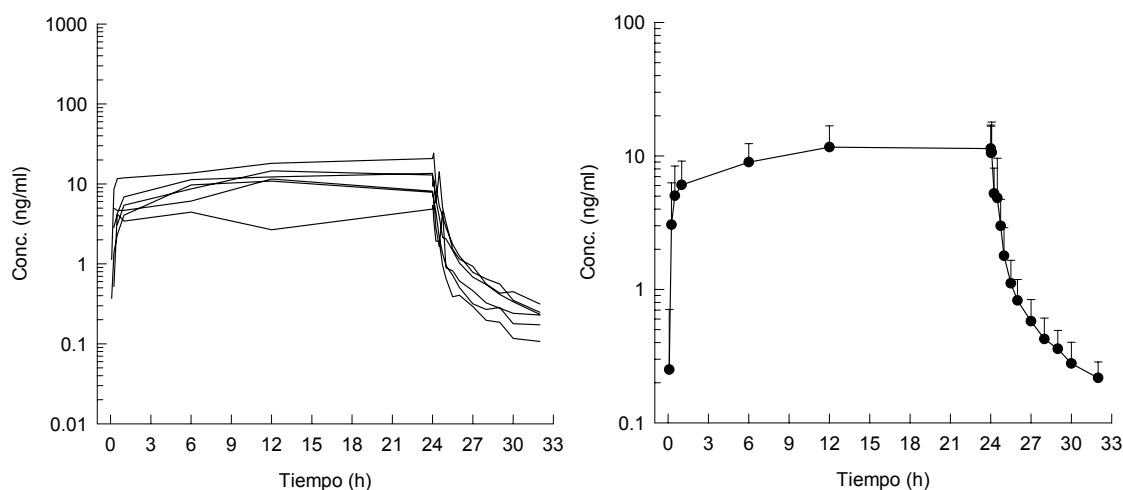


Figura 57. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración de una infusión intravenosa continua durante 24 h a la dosis teórica de 200 µg/kg en el perro.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	7239	Tiempo (h)	7241	Tiempo (h)	7245
0.000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	n.d.
0.017	n.d.	0.017	n.d.	0.008	n.d.
0.083	n.d.	0.083	0.566	0.083	3.391
0.250	6.306	0.250	8.889	0.250	7.206
0.500	11.014	0.500	11.678	0.500	8.991
1.000	11.022	1.000	19.272	1.000	4.775
6.000	14.058	6.000	29.397	6.000	12.908
12.000	23.063	12.000	27.947	12.000	14.754
24.000	24.608	24.000	29.715	24.000	12.815
24.033	17.004	24.033	27.422	24.033	10.659
24.083	18.149	24.083	35.366	24.083	8.270
24.250	8.140	24.250	11.405	24.250	3.715
24.500	5.420	24.500	6.848	24.500	1.828
24.750	3.204	24.750	4.815	24.750	1.430
25.000	2.235	25.000	2.764	25.000	1.113
25.500	1.470	25.500	1.760	25.500	0.885
26.000	1.399	26.000	1.967	26.000	0.770
27.000	0.840	27.000	0.995	27.000	0.432
28.000	0.601	28.000	0.644	28.000	0.343
29.000	0.555	29.000	0.452	29.000	0.276
30.000	0.489	30.000	0.371	30.000	0.200
32.000	0.457	32.000	0.246	32.000	0.131
34.000	0.237	34.000	0.229	34.000	0.109

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	7263	Tiempo (h)	7269	Tiempo (h)	7271
0.000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	n.d.
0.017	n.d.	0.017	n.d.	0.050	8.719
0.076	<loq	0.092	n.d.	0.083	9.625
0.250	17.535	0.250	0.951	0.250	19.766
0.500	19.442	0.500	7.703	0.500	24.975
1.000	22.997	1.000	15.209	1.000	22.076
6.000	36.965	6.000	20.739	6.000	30.375
12.000	33.207	12.000	27.303	12.000	28.631
24.000	31.344	24.000	28.935	24.000	31.292
24.033	26.964	24.033	26.162	24.033	21.848
24.083	70.602	24.083	19.460	24.083	25.833
24.250	21.417	24.250	12.316	24.250	9.286
24.500	8.972	24.500	5.751	24.500	17.104
24.750	6.286	24.750	4.065	24.750	7.361
25.000	4.622	25.000	3.562	25.000	5.732
25.500	2.996	25.500	2.299	25.500	4.411
26.000	2.165	26.000	1.817	26.000	2.162
27.000	1.326	27.000	1.335	27.000	1.318
28.000	1.239	28.000	1.040	28.000	1.241
29.000	0.635	29.000	0.697	29.000	0.771
30.000	0.582	30.000	0.525	30.000	0.543
32.000	0.414	32.000	0.420	32.000	0.359
34.000	0.322	34.000	0.326	34.000	0.318

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

Tabla 75. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de una infusión intravenosa continua durante 24 h a la dosis teórica de 400 µg/kg en el perro.

Tiempo (h)	Concentración (ng/ml)						n
	Media	D.E.	C.V.	Mediana	Min	Max	
0.000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
0.017	0.000	-	-	0.000	-	-	6
0.083	2.264	3.839	169.62	0.283	0.000	9.625	6
0.250	10.109	7.164	70.87	8.047	0.951	19.766	6
0.500	13.967	6.769	48.47	11.346	7.703	24.975	6
1.000	15.892	7.041	44.31	17.240	4.775	22.997	6
6.000	24.074	9.699	40.29	25.068	12.908	36.965	6
12.000	25.817	6.313	24.45	27.625	14.754	33.207	6
24.000	26.451	7.121	26.92	29.325	12.815	31.344	6
24.033	21.676	6.698	30.90	24.005	10.659	27.422	6
24.083	29.613	21.989	74.25	22.646	8.270	70.602	6
24.250	11.046	5.909	53.50	10.345	3.715	21.417	6
24.500	7.654	5.182	67.70	6.299	1.828	17.104	6
24.750	4.527	2.134	47.14	4.440	1.430	7.361	6
25.000	3.338	1.669	49.99	3.163	1.113	5.732	6
25.500	2.303	1.259	54.66	2.029	0.885	4.411	6
26.000	1.713	0.542	31.63	1.892	0.770	2.165	6
27.000	1.041	0.363	34.85	1.157	0.432	1.335	6
28.000	0.852	0.375	43.98	0.842	0.343	1.241	6
29.000	0.565	0.180	31.80	0.595	0.276	0.771	6
30.000	0.452	0.143	31.64	0.507	0.200	0.582	6
32.000	0.338	0.125	37.08	0.387	0.131	0.457	6
34.000	0.257	0.085	33.02	0.277	0.109	0.326	6

Tabla 76. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de una infusión intravenosa continua durante 24 h a la dosis teórica de 400 µg/kg en el perro.

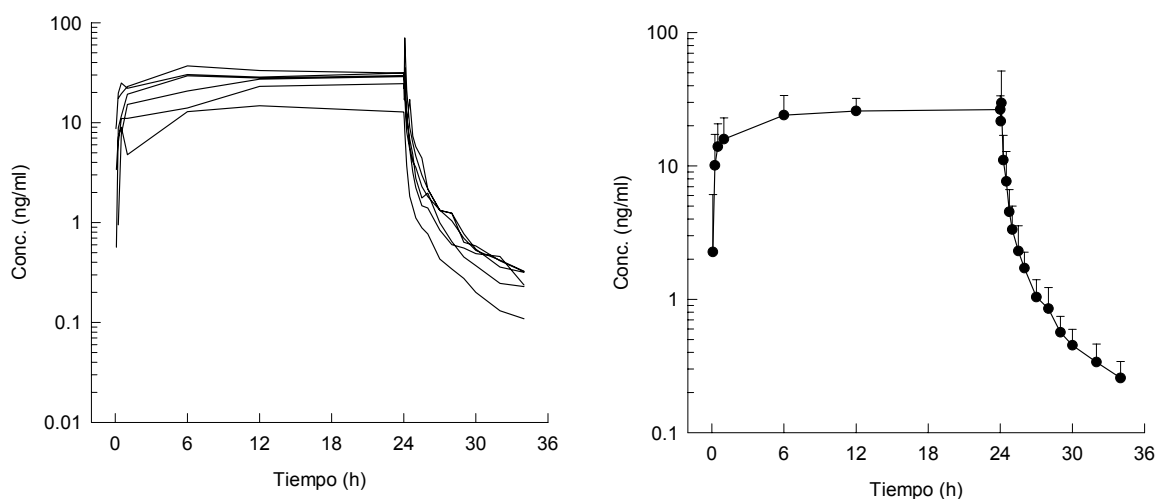


Figura 58. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración de una infusión intravenosa continua durante 24 h a la dosis teórica de 400 µg/kg en el perro.

En la Figura 59, se comparan gráficamente los perfiles farmacocinéticos medios del perro en función del tiempo, obtenidos tras la administración mediante una infusión intravenosa continua durante 24 horas a tres dosis teóricas de lanreótida de 100, 200 y 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$. También se muestra el decurso de las concentraciones de fármaco una vez finalizada la infusión (fase post-infusión).

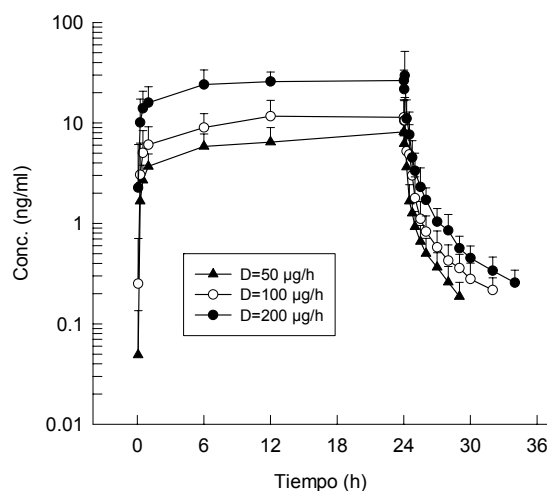


Figura 59. Representación gráfica de las concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de una infusión intravenosa continua a las dosis teóricas de 50, 100 y 200 $\mu\text{g}/\text{h}$ (100, 200 y 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$) en el perro.

3.2.2.5 ANALISIS POBLACIONAL

El análisis farmacocinético poblacional de todos los datos obtenidos tras la administración de la lanreótida en el perro se ha realizado en diferentes etapas:

3.2.2.5.1 Exploración de datos

En este estudio se han utilizado un total de 18 perros, que recibieron un total de 72 tratamientos con lanreótida a diferentes dosis y vías, dejando un periodo de blanqueo entre las distintas administraciones. A continuación se detallan las distintas administraciones recibidas:

- **6 perros:** en una primera fase, cada perro recibió tres bolus intravenosos a tres niveles teóricos de dosis de 80, 200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$. En una segunda fase, estos mismos perros recibieron tres administraciones subcutáneas en régimen de dosis única a tres niveles teóricos de dosis de 80, 200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$.
- **6 perros:** cada perro recibió tres infusiones intravenosas durante 24 horas a tres niveles teóricos de dosis de 100, 200 y 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$.
- **6 perros:** cada perro recibió once administraciones subcutáneas en régimen de dosis múltiple cada 12 horas, a tres niveles teóricos de dosis de 80, 200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (equivalente a 40, 100 y 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/12\text{h}$).

En la mayoría de tablas y figuras de la exploración de datos, se ha optado por identificar a todos los perros con una nueva identificación, renombrando a cada perro en función del tratamiento recibido. El objetivo de esta nueva identificación es sólo el poder facilitar la identificación y las representaciones gráficas realizadas, pero en ningún caso se ha utilizado durante los ajustados poblacionales. En la Tabla 77 se recoge el número de animales, la nueva identificación, los intervalos de tiempo de recogida de muestra y el número de muestras para cada grupo de dosis.

Vía de Adm.	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	DOS	Nº Perros	Ident.	Intervalo Recogida de Muestras	Número de Muestras por Perro
Bolus iv	80 $\mu\text{g}/\text{kg}$	1	6	11 - 16	0 h - 12 h	10 - 12
Bolus iv	200 $\mu\text{g}/\text{kg}$	2	6	21 - 26	0 h - 36 h	11 - 13
Bolus iv	2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	3	6	31 - 36	0 h - 72 h	15 - 17
Infusion iv	100 $\mu\text{g}/\text{kg}$	7	6	711 - 716	0 h - 29 h	17 - 19
Infusion iv	200 $\mu\text{g}/\text{kg}$	8	6	811 - 816	0 h - 32 h	18 - 20
Infusion iv	400 $\mu\text{g}/\text{kg}$	9	6	911 - 916	0 h - 34 h	20 - 22
DU sc	80 $\mu\text{g}/\text{kg}$	4	6	41 - 46	0 h - 24 h	13 - 14
DU sc	200 $\mu\text{g}/\text{kg}$	5	6	51 - 56	0 h - 24 h	13 - 14
DU sc	2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	6	6	61 - 66	0 h - 72 h	17 - 18
DM sc	80 $\mu\text{g}/\text{kg}$	4	6	401 - 406	0 h - 132 h	14 - 19
DM sc	200 $\mu\text{g}/\text{kg}$	5	6	501 - 506	0 h - 144 h	19 - 21
DM sc	2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	6	6	601 - 606	0 h - 192 h	24 - 25

DU: dosis única

DM: dosis múltiple

DOS: código de identificación de las distintas dosis administradas

Tabla 77. Exploración de datos para cada vía y dosis en el perro.

En la Tabla 77, se observa que para el análisis poblacional en el perro, se dispone de 3 vías de administración (bolus intravenoso, subcutánea y infusión intravenosa). El bolus intravenoso y la administración subcutánea se han administrado a 3 niveles teóricos de dosis distintos (80, 200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$), mientras que la infusión intravenosa se administra a otros tres niveles teóricos de dosis (100, 200 y 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$). También cabe indicar que la administración subcutánea ha sido administrada en dos regímenes distintos: dosis única y dosis múltiple (cada 12 horas). Para cada uno de los distintos tratamientos con lanreótida, se han utilizado un total de 6 perros, con un intervalo de recogida de muestras de 0h a 72h para la dosis única y de 0h a 192h para la dosis múltiple, y con un número de muestras por individuo que oscila de 10 a 25.

De esta manera, un total de 18 perros recibieron tratamiento con lanreótida a diferentes dosis y vías de administración, permitiendo el análisis de 1217 muestras de concentración de lanreótida.

La Figura 60 representa la distribución de los tiempos de muestreo para cada uno de los tratamientos en el perro incluidos en el análisis.

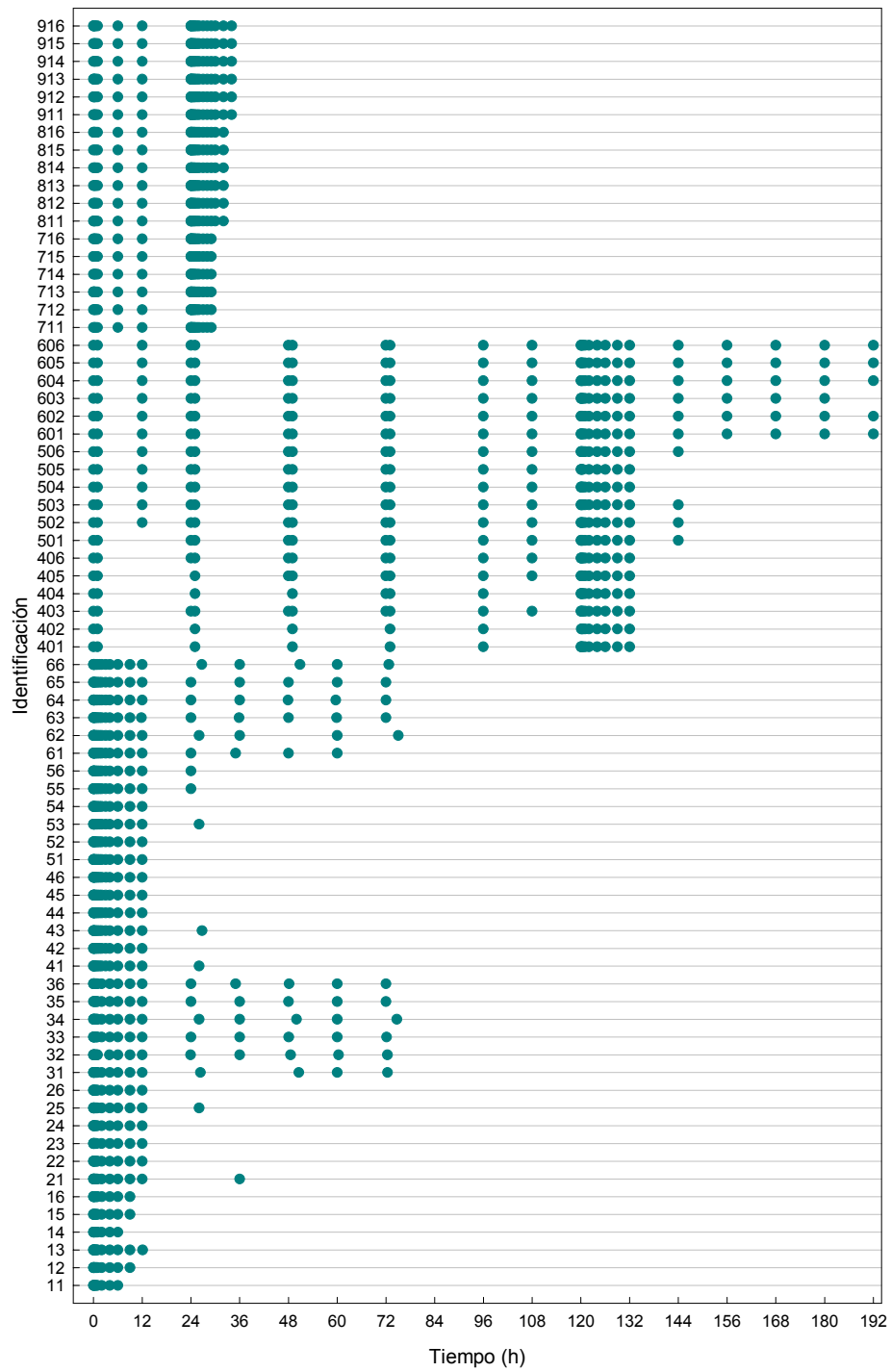


Figura 60. Distribución de los tiempos de muestreo en cada tratamiento para cada uno de los perros integrantes del estudio.

En la Tabla 77, se observa que al aumentar la dosis administrada en el perro por cualquiera de las tres vías de administración ensayadas (bolus intravenoso, infusión intravenosa y sc), provoca un aumento en el número de muestras con niveles de lanreótida cuantificables a tiempos más prolongados (fase terminal de eliminación).

Todos los valores de concentración inferiores al límite de cuantificación (0.078 ng/ml) no se incluyeron en el análisis.

La Figura 61 representa la totalidad de las observaciones tras la administración de un bolus intravenoso a tres dosis distintas (80, 200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$) normalizadas por la dosis en función del tiempo, donde se puede observar que no existen valores anormalmente pequeños o elevados. Los perfiles cinéticos representados en esta figura presentan una variabilidad moderada y parecen reflejar que el valor de la dosis administrada no modifica el comportamiento cinético de la lanreótida en el perro, indicando un comportamiento lineal en el rango de dosis estudiado.

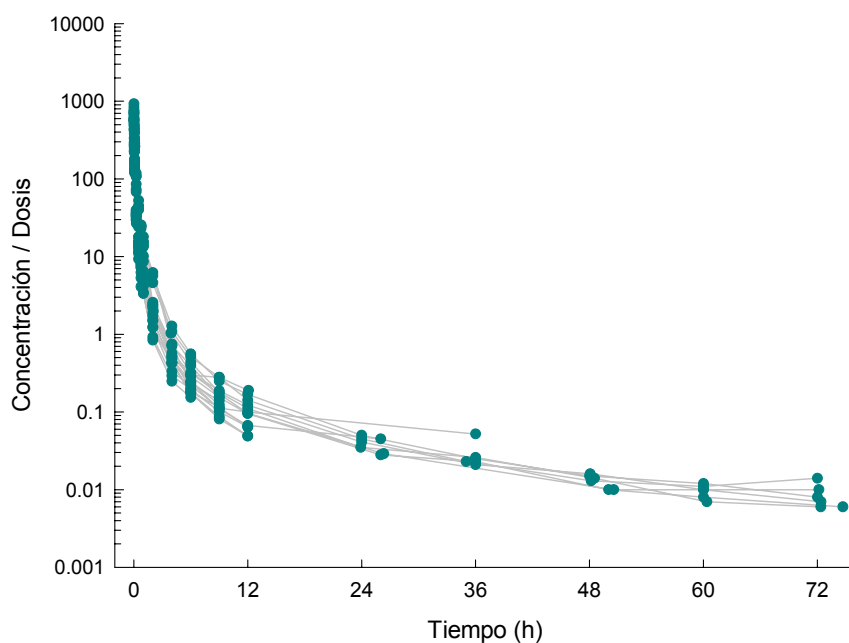


Figura 61. Perfiles de concentración sérica normalizados por el valor de la dosis de lanreótida administrada tras la administración de un bolus intravenoso a tres niveles teóricos de dosis (80, 200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$) en función del tiempo en el perro.

Para el análisis farmacocinético poblacional en el perro, se dispuso de dos covariables demográficas: el peso (WGT) y el sexo (SEX). Las distribuciones de ambas covariables se encuentran representadas en la Figura 62. El peso recogido durante todo el estudio presenta una distribución aproximadamente normal, con un valor mínimo y máximo de 9.3 y 16.8 kg respectivamente.

En la distribución del sexo, puede observarse que el número de perros macho es muy superior al de las hembras. Además, la mayoría de los estudios fueron realizados en perros macho.

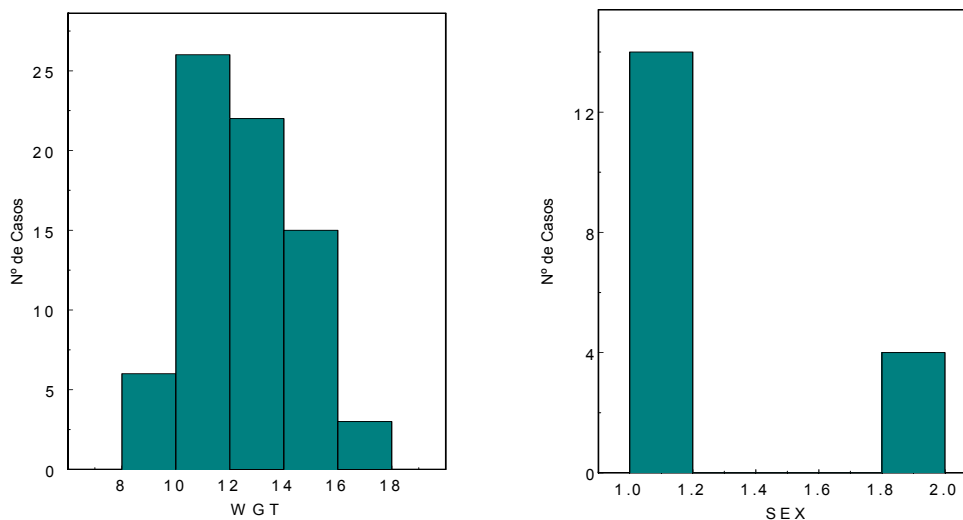


Figura 62. Histogramas de las covariables peso y sexo recogidas en el estudio en el perro.

En base a esta exploración gráfica puede concluirse que en función de las covariables estudiadas no se ha identificado ningún valor aberrante. Durante el análisis poblacional se ha utilizado una covariable no demográfica, el nivel de dosis administrado (DOS).

3.2.2.5.2 Modelo Estructural Básico

La selección del modelo estructural básico en el perro se ha desarrollado en dos fases paralelas, debido a la dificultad encontrada para poder modelar los datos de concentración elevados (alcanzados tras la administración de la dosis más alta mediante un bolus intravenoso):

- Análisis farmacocinético poblacional con todos los datos correspondientes a todas las vías de administración ensayadas en el perro. De la Tabla 78 a la Tabla 80, se detallan la totalidad de los modelos ajustados para obtener el modelo farmacocinético final en el perro.
- Análisis farmacocinético poblacional tras la administración de un bolus intravenoso a distintas dosis. Los modelos desarrollados se muestran en la Tabla 81.

En estas tablas se detallan la totalidad de los modelos ajustados así como las hipótesis y tomas de decisión realizadas durante el proceso de modelización.

Estrategia		Modelo	Aspectos cuantitativos y cualitativos	Δ Obj	Respecto Modelo	Selección Modelo	Decisión
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Bicompartimental CL, V2, KA, F1 Aditivo + Proporcional FO - -	Run200	Obj: 4216.8 1 No estima bien valores de Conc. altos (PRED vs DV) 2 Precisión de la F1 es muy elevada	-	-	Run200	Incluir un nuevo compartimento (Modelo Tricompartimental)
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, KA, F1 Aditivo + Proporcional FO - -	Run201	Obj: 3846.0 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run200 2 Precisión de la F1 es muy elevada	-370.8	Run200	Run201	Eliminar IIV en F1
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, KA Aditivo + Proporcional FO - -	Run202	Obj: 3847.7 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run201 2 Estimación de todos los parametros es correcta	1.7	Run201	Run202	Incluir IIV en Q3
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, Q3, KA Aditivo + Proporcional FO - -	Run203	Obj: 3838.7 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run202 2 Precisión de Q3 es muy elevada	-9.0	Run202	Run202	Eliminar IIV en Q3 Incluir IIV en V3
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3, KA Aditivo + Proporcional FO - -	Run204	Obj: 3809.6 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run202	-38.0	Run202	Run204	Incluir IIV en Q4
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3, Q4, KA Aditivo + Proporcional FO - -	Run205	Obj: 3792.5 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run204	-17.2	Run204	Run205	Incluir IIV en V4
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3, Q4, V4, KA Aditivo + Proporcional FO - -	Run206	Obj: 3792.5 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run205 2 No puede estimar correctamente IIV en V4	0.0	Run205	Run205	Eliminar IIV en V4 Incluir IIV en Q3
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, Q3, V3, Q4, KA Aditivo + Proporcional FO - -	Run207	Obj: 3792.5 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run205 2 No puede estimar correctamente IIV en Q3	0.0	Run205	Run205	Eliminar IIV en Q3 Probar modelo de eliminación No Lineal (Michaelis-Menten)
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricomp + KM, VM VM, KM, V2, V3, Q4, KA Aditivo + Proporcional FO - -	Run208	Obj: 3773.8 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run205 2 Error ajustado 3 No puede estimar correctamente IIV en VM	-18.6	Run205	Run205	Eliminar IIV en VM

Modelo PK: Modelo farmacocinético seleccionado

IIV: Parametros con variabilidad interindividual

REM: Modelo del error residual

EM: Método de estimación. FO (First Order) o FOCEI (First Order Conditional Estimation with ϵ - η Interaction)

COV: Covarianza entre variabilidades interindividuales

COVAR: Covariables categóricas o continuas incluidas en el modelo

Obj: Valor de la función objetiva

Tabla 78. Desarrollo del modelo global en el perro (1ª Parte).

Estrategia		Modelo	Aspectos cuantitativos y cualitativos	Δ Obj	Respecto Modelo	Selección Modelo	Decisión
Modelo PK	Tricomp + KM, VM	Run209	Obj: 3773.8 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run205 2 Valores de KM y VM muy elevados	-18.6	Run205	Run209	Solo error proporcional Cambiar método de estimación (FOCEI)
IIV	KM, V2, V3, Q4, KA						
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FO						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricomp + KM, VM	Run210	Obj: - 1 No termina el ajustado	-	-	Run209	Cambiar método de estimación (FOCEI) sobre modelo Lineal (Run205)
IIV	KM, V2, V3, Q4, KA						
REM	Proporcional						
EM	FOCEI						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricompartimental	Run211	Obj: 3604.7 1 Ajustado muy similar al Run209	-	-	Run211	Incluir covarianza
IIV	CL, V2, V3, Q4, KA	MODELO FINAL					
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FOCEI						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricompartimental	Run212	Obj: 3704.3 1 Error de ajustado (Error=136) N° dígitos= unreportable	99.6	Run211	Run211	Incluir componente lineal (CL) a la eliminación no lineal (KM, VM)
IIV	CL, V2, V3, Q4, KA						
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FOCEI						
COV	CL, V2, V3, Q4, KA						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricomp + KM, VM+CL	Run213	Obj: 3621.8 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run209 2 Error de ajustado (Error=134) N° dígitos=1.7 3 No puede estimar IIV en KM	-152.0	Run209	Run209	Eliminar IIV en KM
IIV	KM, CL, V2, V3, Q4, KA						
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FO						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricomp + KM, VM+CL	Run214	Obj: 3652.0 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run209	-121.9	Run209	Run214	Incluir en las tablas finales el CL
IIV	CL, V2, V3, Q4, KA						
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FO						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricomp + KM, VM+CL	Run215	Obj: 3652.0 1 Modelo idéntico a Run214	-121.9	Run209	Run215	Incluir un nuevo compartimento (Modelo con 4 Compartimentos)
IIV	CL, V2, V3, Q4, KA						
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FO						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	4 Comp. + KM, VM	Run216	Obj: 3656.5 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run215 2 No puede estimar IIV en V3	4.6	Run215	Run215	Eliminar IIV en V3
IIV	KM, V2, V3, Q4, KA						
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FO						
COV	-						
COVAR	-						

Modelo PK: Modelo farmacocinético seleccionado

IIV: Parametros con variabilidad interindividual

REM: Modelo del error residual

EM: Método de estimación. FO (First Order) o FOCEI (First Order Conditional Estimation with ϵ - η Interaction)

COV: Covarianza entre variabilidades interindividuales

COVAR: Covariables categóricas o continuas incluidas en el modelo

Obj: Valor de la función objetiva

Tabla 79. Desarrollo del modelo global en el perro (2ª parte).

Modelo	Estrategia	Modelo	Aspectos cuantitativos y cualitativos	Δ Obj	Respecto Modelo	Selección Modelo	Decisión
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	4 Comp. + KM, VM KM, V2, Q4, KA Aditivo + Proporcional FO - -	Run217	Obj: 3656.5 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run215	4.6	Run215	Run215	Incluir valores de KM y VM provenientes del Bolus iv (modelo Run299)
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	4 Comp. + KM, VM KM, V2, Q4, KA Aditivo + Proporcional FO - -	Run218	Obj: 3722.0 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run217	65.4	Run217	Run211	GAM indica la posibilidad de incluir el peso (WGT) como covariable en el CL (Run211) TVCL=THETA(1)*WGT
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3, Q4, KA Aditivo + Proporcional FOCEI - WGT _{CL}	Run219	Obj: - 1 No termina el ajustado	-	-	Run211	GAM indica la posibilidad de incluir el peso (WGT) como covariable en el CL (Run211) TVCL=THETA(1)*(WGT/12.41)**THETA(11)
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3, Q4, KA Aditivo + Proporcional FOCEI - WGT _{CL}	Run220	Obj: 4093.3 1 Error=134 de ajustado	488.6	Run211	Run211	GAM indica la posibilidad de incluir el peso (WGT) como covariable en el CL (Run211) TVCL=THETA(1)*EXP(THETA(11))*(WGT-12.41/1.9)
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3, Q4, KA Aditivo + Proporcional FOCEI - WGT _{CL}	Run221	Obj: 3853.2 1 Error de ajustado	248.5	Run211	Run211	GAM indica la posibilidad de incluir el peso (WGT) como covariable en el V2 (Run211) TVV2=THETA(2)*(WGT/12.41)
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3, Q4, KA Aditivo + Proporcional FOCEI - WGT _{V2}	Run222	Obj: 3595.7 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run211 2 Error de ajustado	-9.0	Run211	Run211	GAM indica la posibilidad de incluir la dosis (DOS) como covariable en el V2 (Run211)
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3, Q4, KA Aditivo + Proporcional FOCEI - DOS _{V2}	Run223	Obj: 3414.0 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run211 2 Error de ajustado	-190.8	Run211	Run211	GAM indica la posibilidad de incluir la vía (DOS) como covariable en F1 (Run211)
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3, Q4, KA Aditivo + Proporcional FOCEI - DOS _{F1}	Run224	Obj: 3557.9 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run211 2 Error de ajustado	-46.8	Run211	Run211	Incluir en el modelo Run211 periodo de latencia
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricomp + ALAG CL, V2, V3, Q4, KA Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run225	Obj: 3602.5 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run211 2 Valor del periodo de latencia muy bajo	-2.2	Run211	Run211	

Modelo PK: Modelo farmacocinético seleccionado

IIV: Parametros con variabilidad interindividual

REM: Modelo del error residual

EM: Método de estimación. FO (First Order) o FOCEI (First Order Conditional Estimation with ϵ - η Interaction)

COV: Covarianza entre variabilidades interindividuales

COVAR: Covariables categóricas o contínuas incluidas en el modelo

Obj: Valor de la función objetiva

Tabla 80. Desarrollo del modelo global en el perro (3ª parte).

Estrategia		Modelo	Aspectos cuantitativos y cualitativos	Dism. Obj	Respecto Modelo	Selección Modelo	Decisión
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Bicompartimental CL Aditivo + Proporcional FO - -	Run290	Obj: 1426.3 1 No estima bien los valores de concentración altos 2 Tendencia en residuales a tiempos cortos y largos	-	-	Run290	Incluir un nuevo compartimento (Modelo Tricompartimental)
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL Aditivo + Proporcional FO - -	Run291	Obj: 1190.8 1 Mejora ajustado de valores de concentración altos 2 Disminución significativa de la Obj respecto Run290	-235.5	Run290	Run291	Probar FOCEI
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run292	Obj: 1184.1 1 Valores similares al Run291	-	-	Run291	Utilizar FO Probar modelo de eliminación No Lineal (Michaelis-Menten)
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricomp + KM, VM VM, KM Aditivo + Proporcional FO - -	Run293	Obj: 945.1 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run291 2 No puede estimar IIV en KM	-245.7	Run291	Run293	Eliminar IIV en KM
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricomp + KM, VM VM Aditivo + Proporcional FO - -	Run294	Obj: 945.1 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run293 2 Estimación de todos los parametros es correcta	0.0	Run293	Run294	Incluir componente lineal (CL) a la eliminación no lineal (KM, VM)
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricomp + KM, VM+CL VM, CL Aditivo + Proporcional FO - -	Run295	Obj: 945.1 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run294 2 No puede estimar correctamente ni CL ni IIV en CL	0.0	Run294	Run294	Eliminar componente Lineal (CL) Cambiar método de estimación (FOCEI)
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricomp + KM, VM VM Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run296	Obj: 1378.5 1 Error de ajustado (Error=136) 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run292	-	-	Run294	Incluir un nuevo compartimento (Modelo con 4 Compartimentos) Utilizar FO
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	4 Compartimentos CL Aditivo + Proporcional FO - -	Run297	Obj: 1135.8 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run291 2 Tendencia en residuales a tiempos cortos y largos	-55.1	Run291	Run297	Incluir IIV en V2
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	4 Compartimentos CL, V2 Aditivo + Proporcional FO - -	Run298	Obj: 1133.6 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run294	-2.2	Run297	Run297	Eliminar IIV en V2 Probar modelo de eliminación No Lineal (Michaelis-Menten)
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	4 Comp + KM, VM VM Aditivo + Proporcional FO - -	Run299	Obj: 816.9 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run297 y Run291 2 No se observa tendencias en los residuales	-318.9 -374.0	Run297 Run291	Run299	Incluir componente lineal (CL) a la eliminación no lineal (KM, VM)
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	4 Comp + KM, VM, CL VM Aditivo + Proporcional FO - -	300	Obj: 816.9 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run299 2 No puede estimar correctamente CL	0.0	Run299	Run299	

Modelo PK: Modelo farmacocinético seleccionado

IIV: Parametros con variabilidad interindividual

REM: Modelo del error residual

EM: Modelo de estimación. FO (First Order) o FOCEI (First Order Conditional Estimation with e-n Interaction)

COV: Covarianza entre variabilidades interindividuales

COVAR: Covariables categóricas o continuas incluidas en el modelo

Obj: Valor de la función objetiva

Tabla 81. Desarrollo del modelo tras la administración de un bolus intravenoso en el perro.

La Figura 63 muestra la variable dependiente (concentración de lanreótida) vs la variable independiente (tiempo en horas) de todos los perros tras la administración de un bolus intravenoso a tres dosis distintas (80, 200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Cada concentración está representada por un círculo y cada individuo tiene las concentraciones conectadas por una línea.

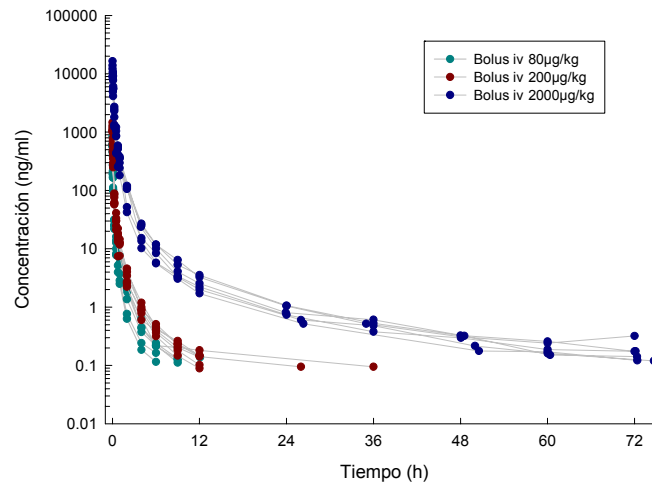
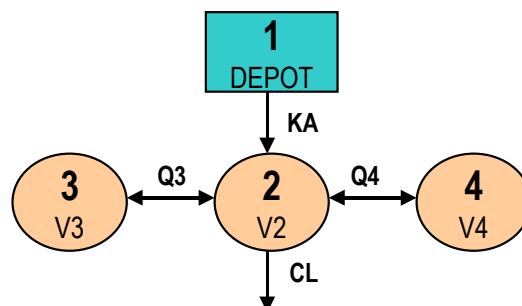


Figura 63. Perfiles de concentración de lanreótida tras la administración de un bolus intravenoso a tres niveles de dosis (80, 200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$) en función del tiempo en el perro.

De acuerdo con los perfiles cinéticos expuestos en la gráfica superior, se observa que la lanreótida administrada en el perro tiene un comportamiento cinético multicompartmental. Por este motivo, se ha empezado a modelar utilizando un modelo de cinética bicompartimental (#200) y no se ha explorado el modelo monocompartimental. El modelo de tres compartimentos (#201) resultó significativamente mejor, en términos de disminución del valor de la OBJ ($\Delta\text{Obj}=-370.8$), que el modelo de dos compartimentos (#200).

En la Figura 64 se muestra el esquema del modelo tricompartmental utilizado (ver Material y Métodos para la explicación detallada).



KA: constante de absorción (h^{-1})

CL, Q3 y Q4: aclaramiento total y intercompartimental poco profundo y profundo (l/h)

V2, V3 y V4: volúmenes de distribución del compartimento central, del compartimento periférico poco profundo y del compartimento periférico profundo (l).

Figura 64. Modelo farmacocinético tricompartmental.

Los resultados obtenidos de los modelos #201 al #207 mostraron que las variabilidades interindividuales asociadas a CL, V2, V3, Q4 y KA eran altamente significativas. Con relación al resto de parámetros farmacocinéticos (Q3, V4 y F1), la incorporación de más términos de variabilidad no estaba justificada.

En estos modelos farmacocinéticos se observó cierta tendencia a infravalorar los valores de concentración muy elevados (concentraciones superiores a 5000 ng/ml), valores que solo se alcanzan tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis de 2000 µg/kg.

En los modelos #208 al #210, se probó un modelo con eliminación no lineal (Michaelis-Menten). A pesar de obtenerse una disminución de la función objetiva significativa (#209, $\Delta\text{Obj}=-18.6$), no se obtuvo una mejora en la estimación de los valores de concentración elevados, y por este motivo, para evitar la utilización de un modelo complejo, se optó por continuar modelando con eliminación lineal.

En estos modelos, el método de estimación utilizado ha sido el FO (la variabilidad interindividual no entra en el proceso de estimación). Al disponer de muchos datos para cada individuo, se cambió el método de estimación FOCEI (#211), obteniéndose unas estimas de parámetros correcta. En el modelo #212, se comprobó que la inclusión de la covarianza no mejoraba el ajustado.

A pesar de disponer de un ajustado correcto, no se había corregido la tendencia observada a valores de concentración muy elevados. En los siguientes modelos se trató de modelar esta fenómeno:

- En los modelos #213 al #215, se comprobó que la inclusión de un componente no lineal (Michaelis-Menten) a la eliminación lineal, si que mejoraba el ajustado, pero empeoraba la estimación de los valores de concentración elevados.
- En los modelos #216 y #217, se comprobó que la inclusión de un nuevo compartimento (modelo de 4 compartimentos) parecía corregir la tendencia observada, a pesar de no obtener una mejora en la función objetiva.
- En los modelos #290 y #300 (ver Tabla 81), se analizaron los datos tras la administración de un bolus intravenoso. Se concluyó, que el mejor modelo que describía los datos era el modelo #299 (modelo de 4 compartimentos con eliminación no lineal y con variabilidad interindividual en VM). En el modelo #218 se utilizó el mismo modelo que el determinado como final tras la administración de un bolus intravenoso (#299) y se fijaron los parámetros KM y VM estimados tras la administración de un bolus intravenoso. No se consiguió ni una mejora ni en la función objetiva ni en la estimación de los valores de concentración elevados.

Finalmente se optó por seleccionar el modelo tricompartmental con eliminación lineal, ya que los modelos más complejos ensayados (eliminación no lineal y/o cuatro compartimentos), no explicaban la tendencia observada y además, aumentaba mucho la complejidad del modelo sin obtener una mejora significativa en el ajustado.

La dificultad encontrada al modelar las concentraciones con valores elevados (> 5000 ng/ml) radica en que el número de puntos a estas concentraciones es muy reducido, sólo 13 puntos, respecto a un total de 1217. Esto provoca que estas concentraciones tengan poco peso durante el ajustado.

En base a los resultados obtenidos, se concluyó que el modelo #211 fue considerado como el modelo estructural básico en el perro. Las características principales del modelo seleccionado son las siguientes:

- Modelo cinético tricompartmental con absorción y eliminación de primer orden, parametrizado en términos de aclaramientos y volúmenes.
- La variabilidad interindividual ha sido modelada en CL, V2, V3, Q4 y KA utilizando un modelo proporcional (distribución log-normal).
- El modelo de error residual utilizado es el modelo el combinado (aditivo y proporcional).
- El método de estimación utilizado es el FOCEI.

Los estimados de los parámetros farmacocinéticos poblacionales en el perro aparecen representados en la Tabla 82.

Parámetro		Valor	±	Prec (%)	IIV (%)	Res (%)
CL	l/h	9.90	±	8.35	-	-
V2	l	2.87	±	9.27	-	-
Q3	l/h	1.56	±	27.88	-	-
V3	l	2.68	±	17.61	-	-
Q4	l/h	0.334	±	30.84	-	-
V4	l	10.5	±	17.71	-	-
KA	h ⁻¹	0.986	±	9.62	-	-
F1	-	0.748	±	4.76	-	-
ETA _{CL}	-	0.0449	±	53.01	21.19	-
ETA _{V2}	-	0.101	±	38.42	31.78	-
ETA _{V3}	-	0.464	±	29.53	68.12	-
ETA _{Q4}	-	0.274	±	102.55	52.35	-
ETA _{KA}	-	0.142	±	31.90	37.68	-
W_Add	-	0.0299	±	35.45	-	0.02
W_Prop	-	0.404	±	5.67	-	40.40

Prec (%): Precisión expresada en coeficiente de variación (%)

IIV (%): Variabilidad interindividual expresada en coeficiente de variación (%)

Res (%): Variabilidad residual expresada en coeficiente de variación (%)

ETA: variabilidad interindividual

W_Add: modelo de error residual aditivo

W_Prop: modelo de error residual proporcional

Tabla 82. Parámetros farmacocinéticos poblacionales en el perro (modelo estructural básico).

Las principales características farmacocinéticas poblacionales en el perro son las siguientes:

- El aclaramiento total de la lanreótida (CL) y el volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario ($V_{ss}=V_2+V_3+V_4$) en el perro es de 9.9 l/h y 16.05 l, respectivamente, con una biodisponibilidad incompleta del 74.8%.
- Todos los parámetros han sido determinados con una precisión inferior al 40%, con la excepción de ETA_{CL} (53%) y ETA_{Q4} (103%).
- Las variabilidades interindividuales determinadas sobre los parámetros CL, V_2 , V_3 , Q_4 y KA son del 21, 32, 68, 52 y 38% respectivamente, mientras que el error residual es de 40.42%.

3.2.2.5.3 Modelo de Covariables

El posible efecto de las covariables recogidas sobre la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos fue explorado en los modelos #219 al #225. La covariable dosis (DOS) se introdujo en los modelos utilizando el valor teórico de dosis (80, 200, 2000,...); conservando así la proporcionalidad entre las dosis. Para poder identificar los posibles efectos de las covariables sobre los parámetros en el modelo estructural básico (#211) se utilizaron dos métodos:

- GAM (Generalised Additive Modelling)

El GAM identificó varias covariables como posibles covariables predictoras de varios parámetros farmacocinéticos:

- WGT (peso) sobre el CL y V_2
- DOS (dosis) sobre V_2 y F1

- Exploración gráfica:

Se exploró la distribución de los parámetros Bayesianos individuales (obtenidos por el modelo #211) vs las covariables identificadas por el GAM. En la Figura 65, se representan los valores individuales de los parámetros farmacocinéticos en función del peso del perro (la línea "smooth" debería ser horizontal sino hubiese ninguna correlación). En la Figura 66 se representan los valores individuales de los parámetros farmacocinéticos para cada perro agrupados por la dosis administrada (DOS).

Se confirma gráficamente que:

- No existe una evidente correlación entre los parámetros farmacocinéticos y la covariable peso (WGT). Solo se aprecia cierta tendencia de aumento del CL al aumentar el peso, aunque este efecto puede estar causado por que a pesos elevados (>16 kg) se dispone de muy pocos animales.
- La posible correlación entre la dosis (DOS) y los parámetros farmacocinéticos V_2 y F1 gráficamente no parecen tener una tendencia muy marcada.

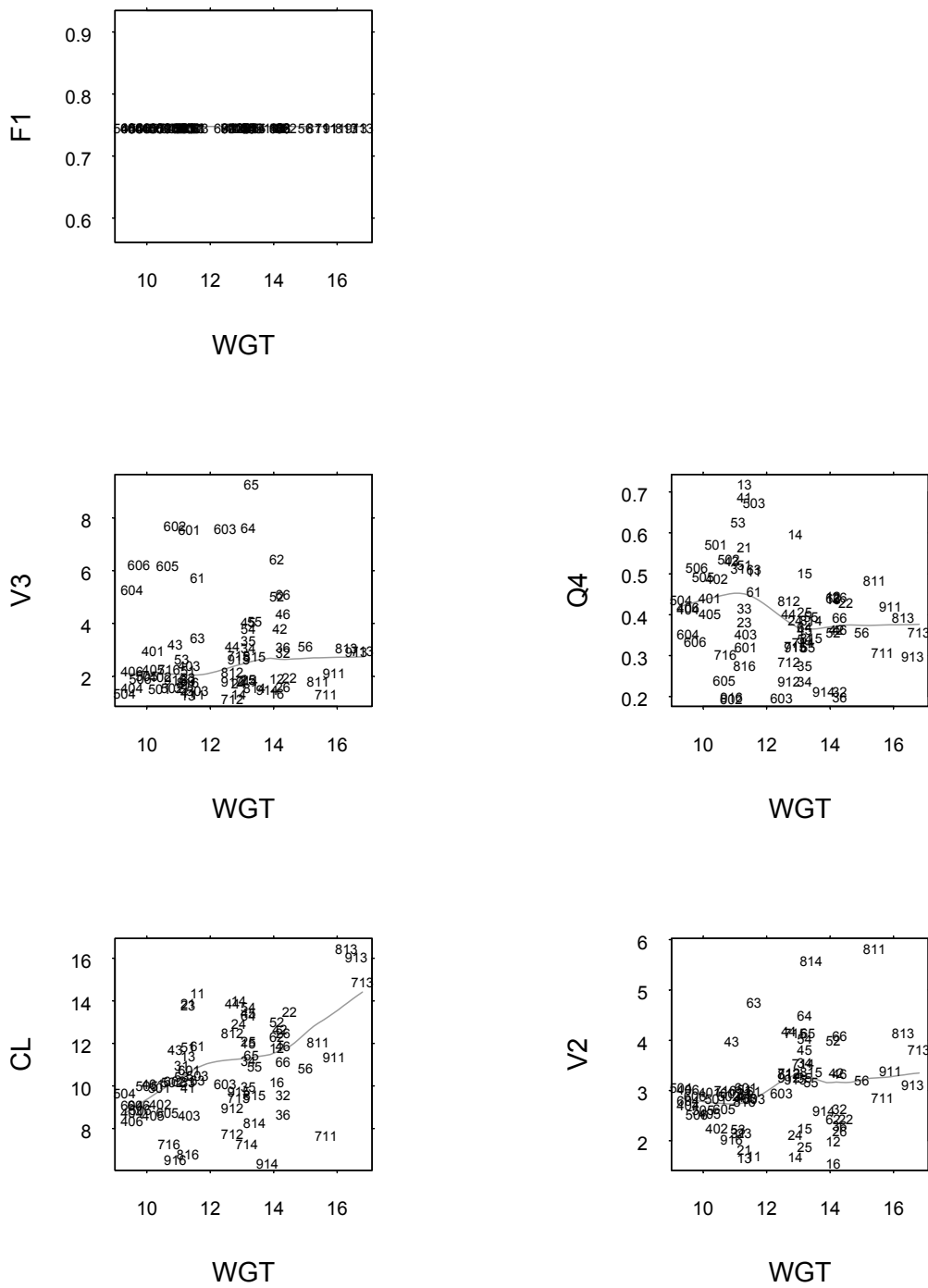


Figura 65. Relación de los parámetros Bayesianos individuales CL, V2 V3, Q4 y F1 vs la covariable WGT.

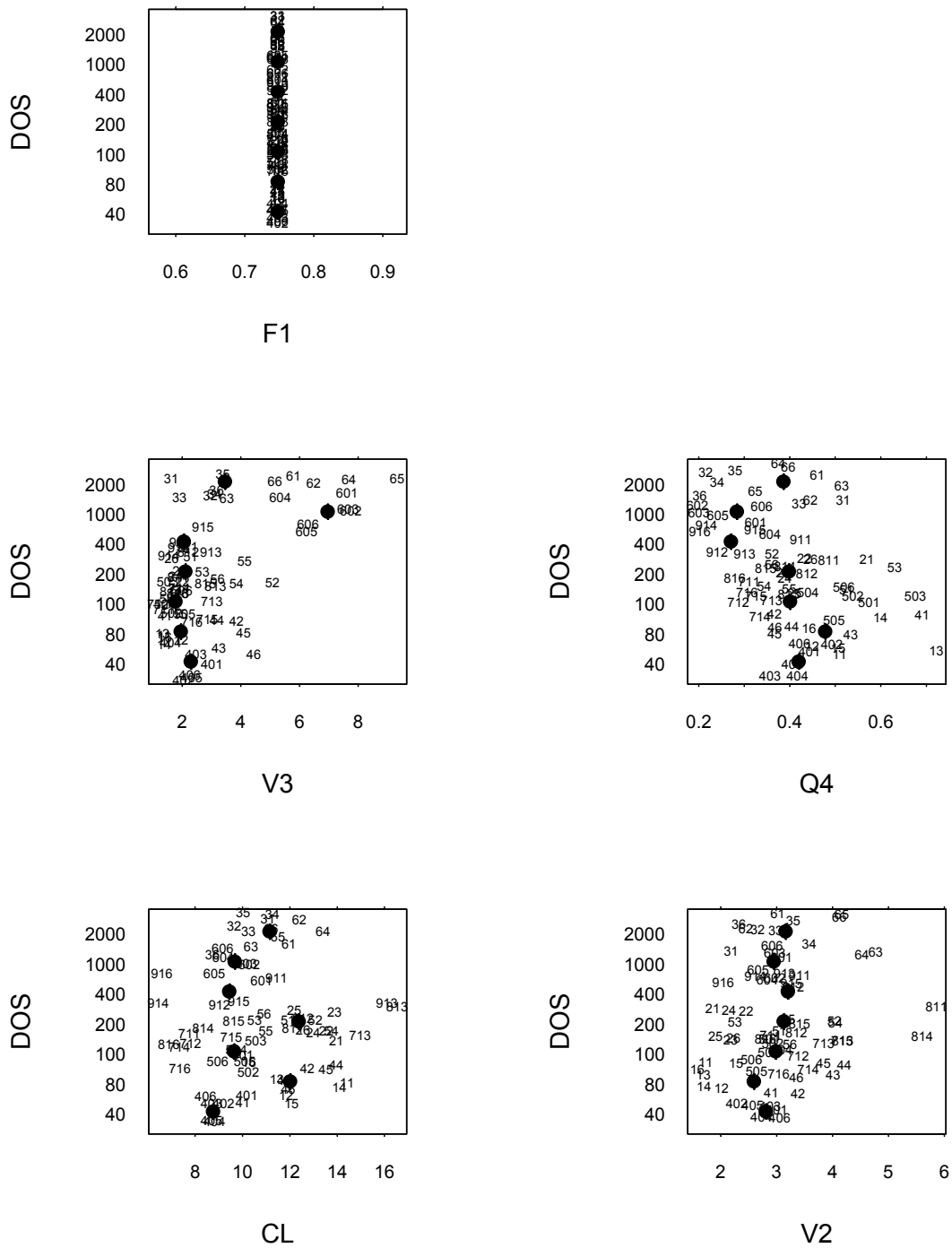


Figura 66. Relación de los parámetros Bayesianos individuales CL, V2 V3, Q4 y F1 vs la covariable DOS.

Se han incluido las covariables identificadas por el GAM en los modelos NONMEM del #219 al #224. A continuación se detallan los modelos y decisiones realizadas:

- En los modelos #219 al #221, se ha introducido la covariable peso (WGT) en el CL, pero en ningún caso se ha obtenido una mejora en la función objetiva respecto al modelo estructural básico, por tanto se descarta su inclusión.
- No se incluye ni el peso (WGT) ni la dosis (DOS) en V2, ya que al introducir estas covariables en el V2 (#222 y #223), a pesar de obtener una disminución de la función objetiva, el ajustado termina con un error.
- En el modelo #224 se incluye la covariable DOS en F1. Al igual que antes se obtiene un error de ajustado, por lo que se descarta su inclusión.
- Finalmente, en el modelo #225 se comprobó que la inclusión de un periodo de latencia no está justificada.

Por tanto, se concluye que no hay ninguna covariable que permita explicar parte de la variabilidad interindividual encontrada.

3.2.2.5.4 Modelo Final

El modelo final seleccionado, de acuerdo con el desarrollo del modelo realizado, es el modelo estructural básico (#211), que no incluye ninguna covariable. Las características principales del modelo están detalladas en el apartado 3.2.2.5.2. Los parámetros principales, el aclaramiento plasmático y el volumen de distribución en estado estacionario en el perro son de 9.9 l/h y 16.05 l, respectivamente, con una biodisponibilidad incompleta (74.8%) al administrar el fármaco por vía subcutánea.

En la Tabla 83, se recogen los parámetros farmacocinéticos poblacionales determinados expresados en microconstantes y macroconstantes. En la Figura 67, se muestra el esquema del modelo tri-compartimental expresado en microconstantes.

MICROCONSTANTES			MACROCONSTANTES		
K	=CL/V2=	3.45 h ⁻¹	α	4.20 h ⁻¹	
K23	=Q3/V2=	0.544 h ⁻¹	β	0.49 h ⁻¹	
K32	=Q3/V3=	0.582 h ⁻¹	γ	0.0308 h ⁻¹	
K24	=Q4/V2=	0.116 h ⁻¹	$t_{1/2\alpha}$	0.165 h	
K42	=Q4/V4=	0.0318 h ⁻¹	$t_{1/2\beta}$	1.401 h	
V	=V2=	2.87 l	$t_{1/2\gamma}$	22.54 h	
$t_{1/2k}$	=LN(2)/K	0.20 h			

Tabla 83. Parámetros farmacocinéticos poblacionales expresados en microconstantes y macroconstantes en el perro.

De esta manera, se ha estimado un valor de la semivida aparente de eliminación de la lanreótida en el perro de 22.54 horas.

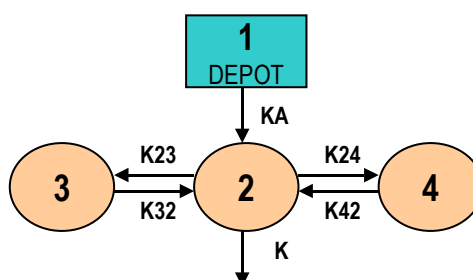


Figura 67. Esquema del modelo tricompartmental expresado en microconstantes.

Finalmente, se ha realizado una exploración de las predicciones y los parámetros obtenidos por el modelo final (#211), para confirmar la validez del modelo:

- Se comprueban los gráficos más significativos para valorar la bondad del ajustado (Figura 68); éstos indican que no existe una evidente especificación errónea en el modelo final:
 - ✓ La gráfica superior izquierda muestra las predicciones típicas de la población (PRED) vs la variable dependiente (DV= valores de concentración observados). La línea de identidad cruza por el medio de los datos, con la excepción de los valores de concentración elevados (>5000 ng/ml).
 - ✓ La gráfica superior derecha muestra las predicciones individuales (IPRED) vs la variable dependiente (DV). La línea de identidad cruza por el medio de los datos, con la excepción de los valores altos, pero esta tendencia es menos marcada que en la gráfica anterior.
 - ✓ La gráfica inferior izquierda muestra los valores absolutos para los residuales individuales ponderados (I IWRES I) vs las predicciones individuales (IPRED). La línea "smooth" es prácticamente horizontal, indicando que no existen tendencias marcadas.
 - ✓ La gráfica inferior derecha muestra los residuales ponderados (WRES) vs la variable independiente (TIME). Esta gráfica da información acerca del modelo de error residual y permite diagnosticar el ajustado, indicando que el modelo estructural es adecuado al no mostrar tendencias relevantes.

En todas estas gráficas, se muestran la totalidad de los puntos correspondientes a cada individuo incluido en el análisis.

En la Figura 69, se puede observar distintas representaciones gráficas de los valores individuales predichos (IPRED) versus los valores observados (DV), por intervalos de concentración predicha. De esta manera se permite observar que el ajustado es correcto (la línea de identidad atraviesa por el medio de los datos) para la mayoría de las concentraciones, y sólo se observa una tendencia a infravalorar los niveles observados a concentraciones altas (>5000 ng/ml).

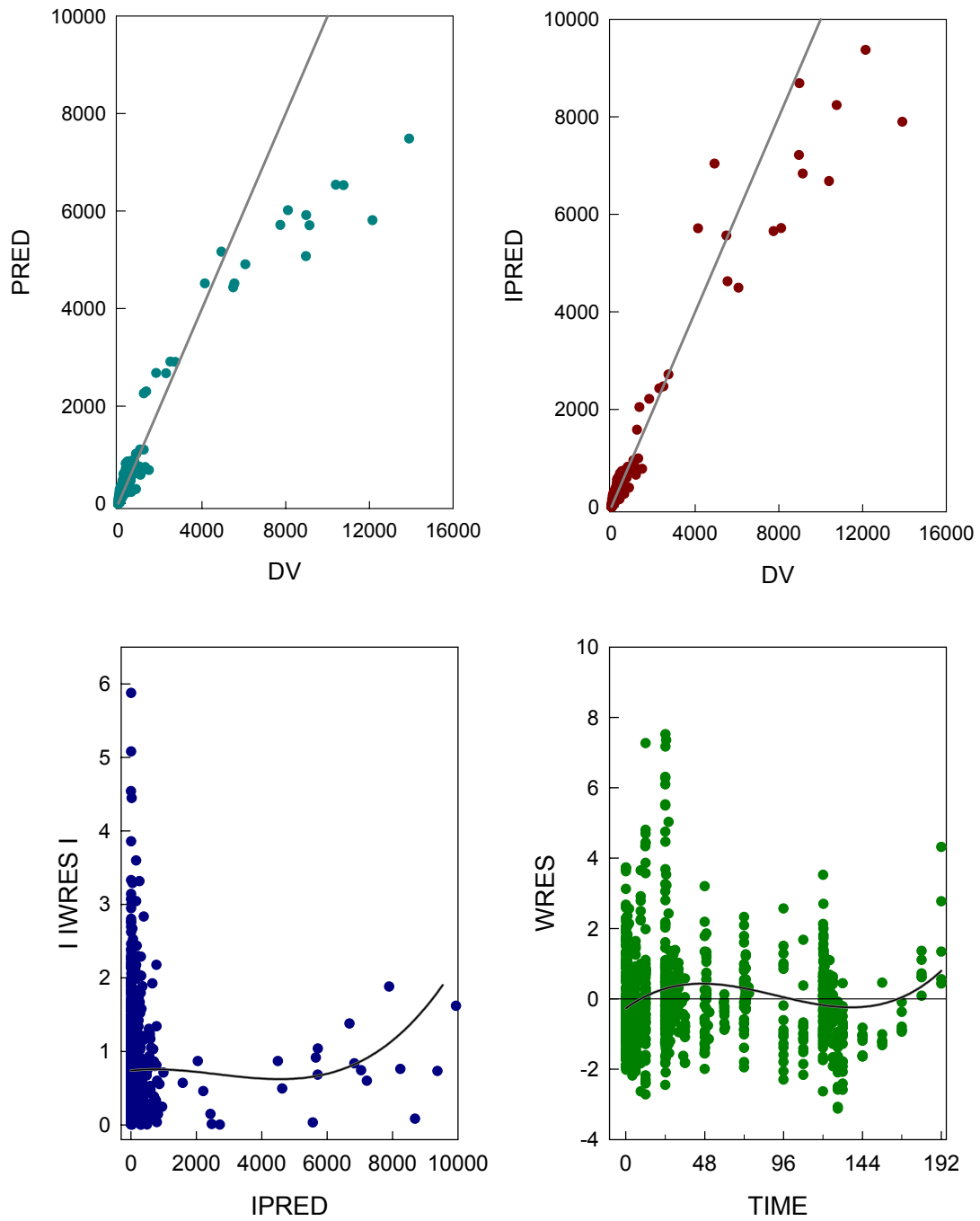


Figura 68. Gráficas de bondad de ajustado para el modelo final en el perro.

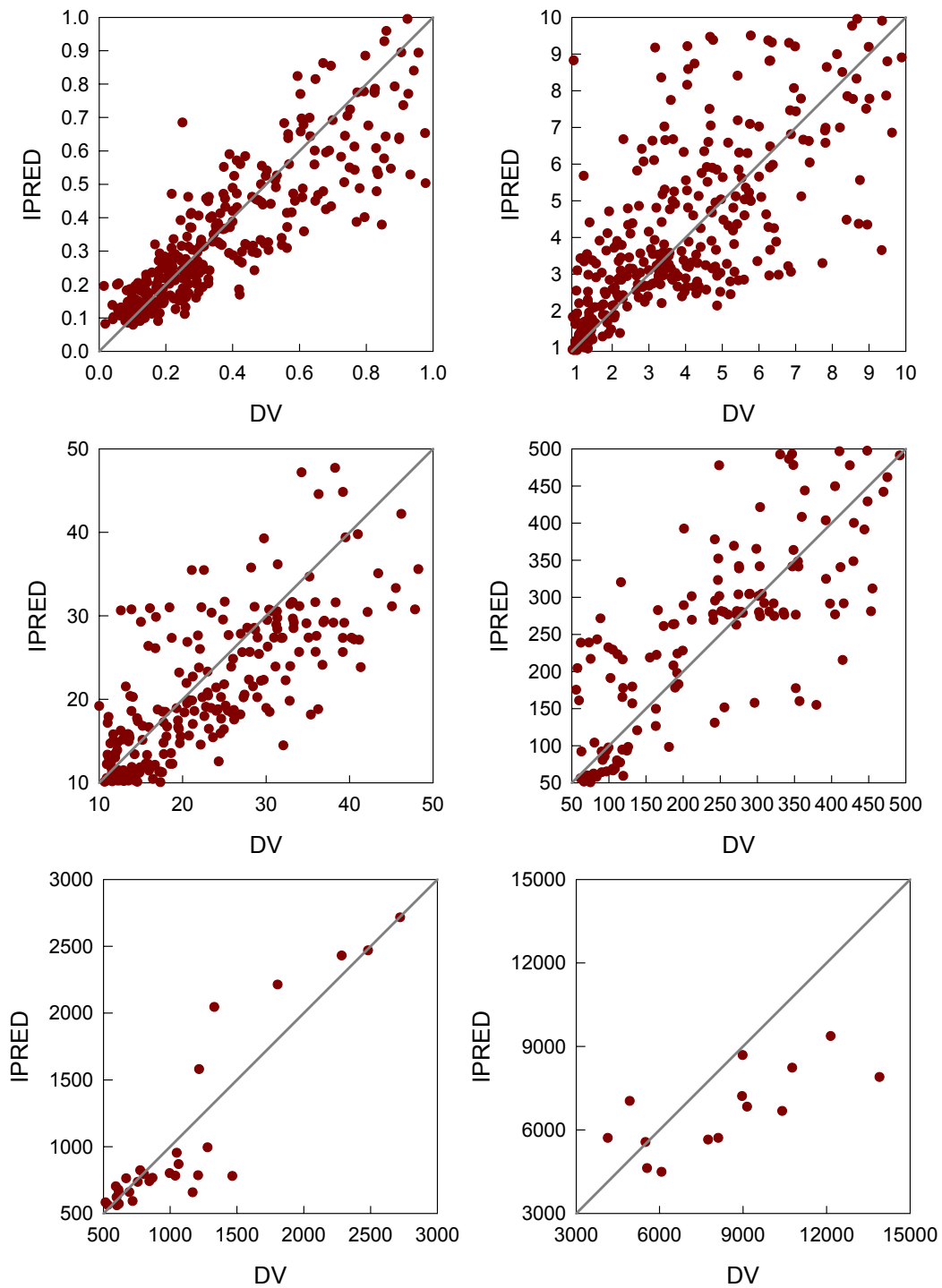


Figura 69. Representación gráfica de los valores individuales predichos (IPRED) frente los valores observados (DV), por intervalos de concentración predicha para el modelo final.

Estos resultados confirman que el modelo farmacocinético (tricompartimental) y el modelo de error (aditivo + proporcional) con FOCEI utilizados son modelos razonables para estos datos.

Todos los individuos están bien caracterizados y no se observan tendencias marcadas, con la excepción de los valores de concentración elevados, que se consiguen sólo tras la administración de un bolus iv a la dosis de 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, indicando cierta tendencia a la no linealidad a este nivel de dosis.

- La distribución de los estimados Bayesianos de η_1 (ETA_{CL}), η_2 (ETA_{V2}), η_3 (ETA_{V3}), η_4 (ETA_{Q4}) y η_5 (ETA_{KA}) se muestran en la Figura 70, revelando una distribución alrededor de cero en los estimados de estos parámetros.

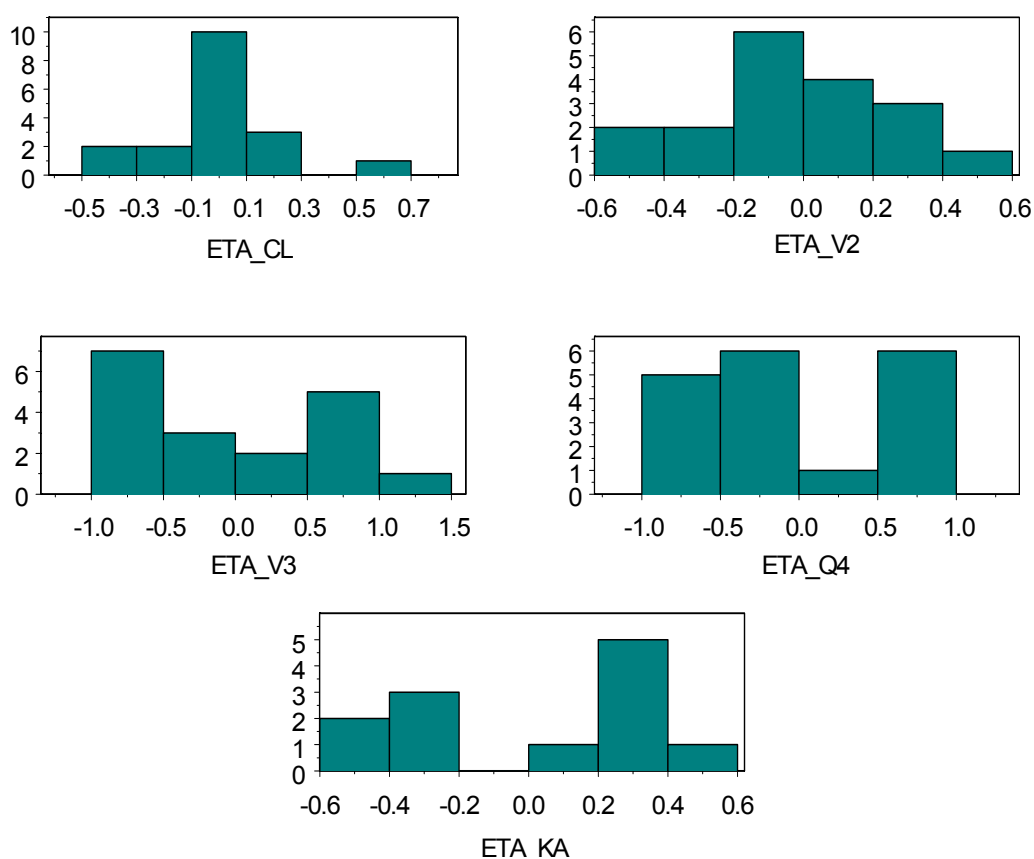


Figura 70. Distribución de los estimados Bayesianos individuales que conforman la variabilidad interindividual en el CL (ETA_{CL}), V2 (ETA_{V2}), V3 (ETA_{V3}), Q4 (ETA_{Q4}) y KA (ETA_{KA}).

- Los valores de los parámetros Bayesianos individuales se muestran en la Tabla 84 y en la Tabla 85. Cabe destacar que los parámetros Bayesianos individuales sólo son distintos al valor típico poblacional, en aquellos casos donde se ha incluido la variabilidad interindividual (en nuestro modelo los parámetros CL, V2, V3, Q4 y KA).

ID	CL	V2	Q3	V3	Q4	V4	KA	F1	ETACL	ETAV2	ETAV3	ETAQ4	ETAKA	Vss
6827	11.01	1.66	1.56	1.05	0.717	10.51	1.00	0.748	0.1066	-0.5439	-0.9399	0.7632	0.0167	13.2
6841	11.43	2.67	1.56	1.68	0.627	10.51	0.66	0.748	0.1440	-0.0705	-0.4652	0.6284	-0.3945	14.9
6857	9.89	1.88	1.56	1.40	0.579	10.51	0.69	0.748	-0.0004	-0.4233	-0.6499	0.5497	-0.3542	13.8
6859	11.98	2.91	1.56	1.41	0.619	10.51	0.59	0.748	0.1907	0.0138	-0.6432	0.6164	-0.5059	14.8
6865	10.53	2.49	1.56	1.92	0.603	10.51	0.62	0.748	0.0625	-0.1414	-0.3319	0.5901	-0.4696	14.9
6873	9.88	2.10	1.56	1.56	0.556	10.51	0.72	0.748	-0.0013	-0.3125	-0.5386	0.5078	-0.3138	14.2
7239	9.91	4.26	1.56	1.46	0.394	10.51	0.99	0.748	0.0012	0.3974	-0.6092	0.1630	-	16.2
7241	9.09	3.65	1.56	1.58	0.279	10.51	0.99	0.748	-0.0848	0.2405	-0.5304	-0.1801	-	15.7
7245	17.62	4.98	1.56	3.76	0.331	10.51	0.99	0.748	0.5769	0.5529	0.3400	-0.0113	-	19.3
7263	6.79	3.45	1.56	1.47	0.286	10.51	0.99	0.748	-0.3760	0.1863	-0.6007	-0.1573	-	15.4
7269	10.03	4.24	1.56	2.99	0.320	10.51	0.99	0.748	0.0139	0.3910	0.1089	-0.0453	-	17.7
7271	6.52	2.16	1.56	2.07	0.210	10.51	0.99	0.748	-0.4175	-0.2811	-0.2590	-0.4646	-	14.7
95081	10.53	3.07	1.56	7.76	0.180	10.51	1.21	0.748	0.0619	0.0693	1.0639	-0.6185	0.2072	21.3
95082	9.98	2.61	1.56	6.79	0.174	10.51	1.65	0.748	0.0085	-0.0942	0.9306	-0.6526	0.5140	19.9
95083	9.45	2.81	1.56	6.33	0.151	10.51	1.23	0.748	-0.0462	-0.0207	0.8602	-0.7941	0.2218	19.7
95084	8.88	2.88	1.56	5.34	0.193	10.51	1.34	0.748	-0.1087	0.0038	0.6897	-0.5495	0.3071	18.7
95085	9.02	2.62	1.56	5.41	0.244	10.51	1.43	0.748	-0.0930	-0.0901	0.7022	-0.3157	0.3690	18.5
95086	8.72	2.75	1.56	5.80	0.192	10.51	1.40	0.748	-0.1264	-0.0425	0.7732	-0.5565	0.3475	19.1

Tabla 84. Resumen de los parámetros farmacocinéticos Bayesianos individuales obtenidos por el modelo poblacional final en el perro.

ID	CL	V2	Q3	V3	Q4	V4	KA	F1	ETACL	ETAV2	ETAV3	ETAQ4	ETAKA	Vss
Media	10.07	2.95	1.56	3.32	0.370	10.51	1.03	0.748	-0.0049	-0.0092	-0.0055	-0.0293	-0.0046	16.8
DE	2.34	0.87	0.00	2.27	0.192	0.00	0.30	0.000	0.2129	0.2878	0.6794	0.5259	0.3770	2.5
CV(%)	23	30	-	68	52	-	30	-	-	-	-	-	-	15
Mediana	9.90	2.78	1.56	2.00	0.303	10.51	0.99	0.748	0.0004	-0.0316	-0.2954	-0.1013	0.1119	16.0
Min	6.52	1.66	1.56	1.05	0.151	10.51	0.59	0.748	-0.4175	-0.5439	-0.9399	-0.7941	-0.5059	13.2
Max	17.62	4.98	1.56	7.76	0.717	10.51	1.65	0.748	0.5769	0.5529	1.0639	0.7632	0.5140	21.3

Tabla 85. Valores medios de los parámetros farmacocinéticos Bayesianos individuales obtenidos por el modelo poblacional final en el perro.

El valor de la mediana obtenido para las estimas Bayesianas para el CL, V2, Q4 y KA es de 10.07 l/h, 2.95 l, 0.370 l/h y 1.03 h⁻¹, respectivamente; valores muy similares al valor típico poblacional predicho en el modelo final (9.90 l/h, 2.87 l, 0.334 l/h y 0.986 h⁻¹, respectivamente).

- Las gráficas individuales correspondientes a la concentración observada de lanreótida (DV, círculos granates), las predicciones individuales basadas en los parámetros Bayesianos individuales (IPRED, línea azul) y las predicciones basadas en los parámetros típicos en la población (PRED, línea punteada negra) vs la variable independiente (Tiempo) para todos los individuos se muestran de la Figura 71 a la Figura 79.

En estas gráficas se observa que en todos los animales tratados, se obtiene una buena predicción de los niveles de lanreótida independientemente de la vía de administración, de la dosis administrada y del régimen de dosificación (dosis única o dosis múltiple).

Estos resultados, muestran que el modelo seleccionado es adecuado a la hora de describir la cinética de la lanreótida en el perro:

- No se observa ninguna tendencia en la relación predicciones poblacionales vs observaciones.
- Todos los perros están bien caracterizados, excepto a las concentraciones más elevadas, tras la administración de un bolus iv de 2000 µg/kg.
- La distribución de los valores individuales que conforman la varianza estimada en CL, V2, V3, Q4 y KA están razonablemente dispuestos alrededor de 0.

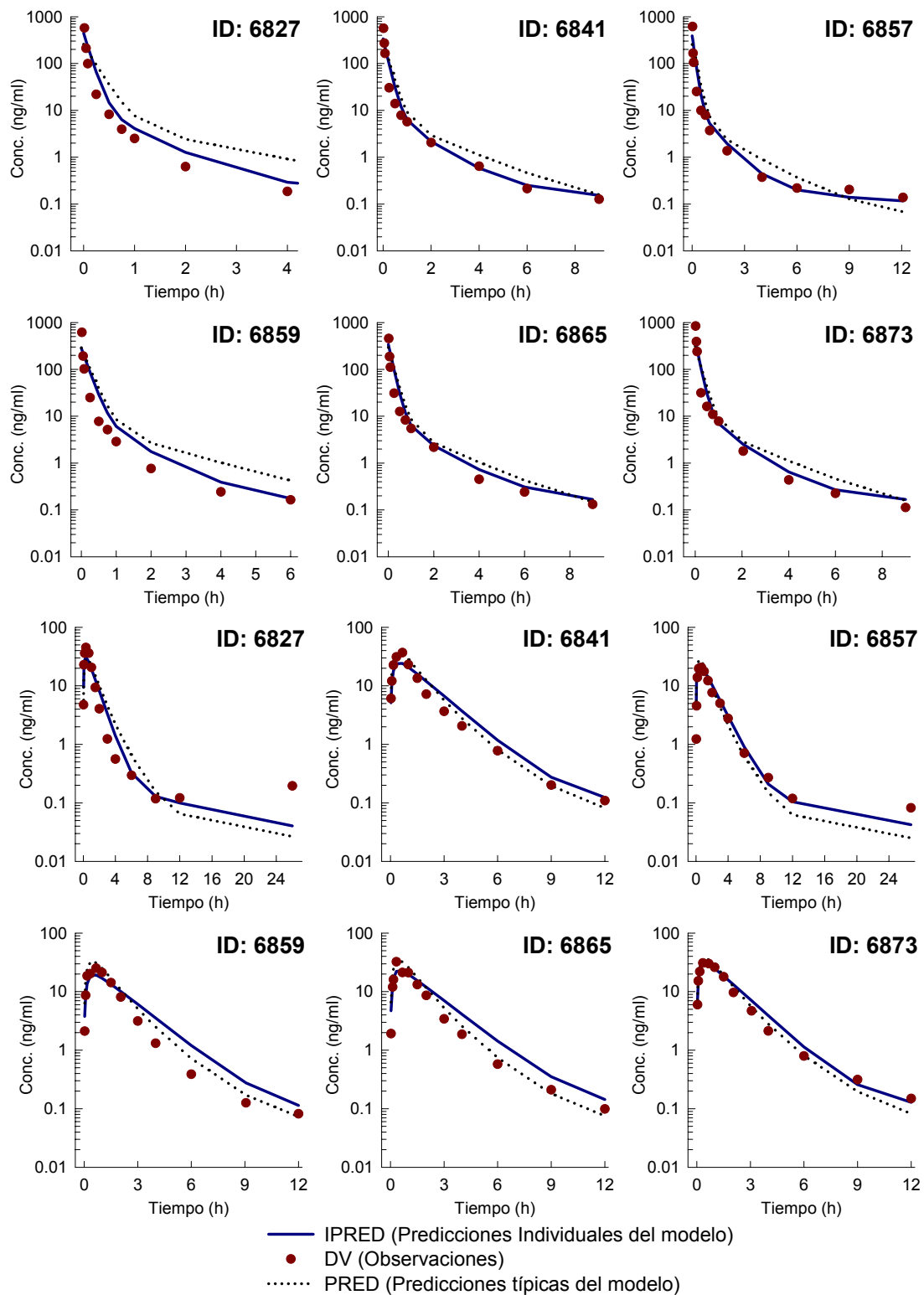


Figura 71. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración de un bolus intravenoso y la administración subcutánea a la dosis teórica de 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

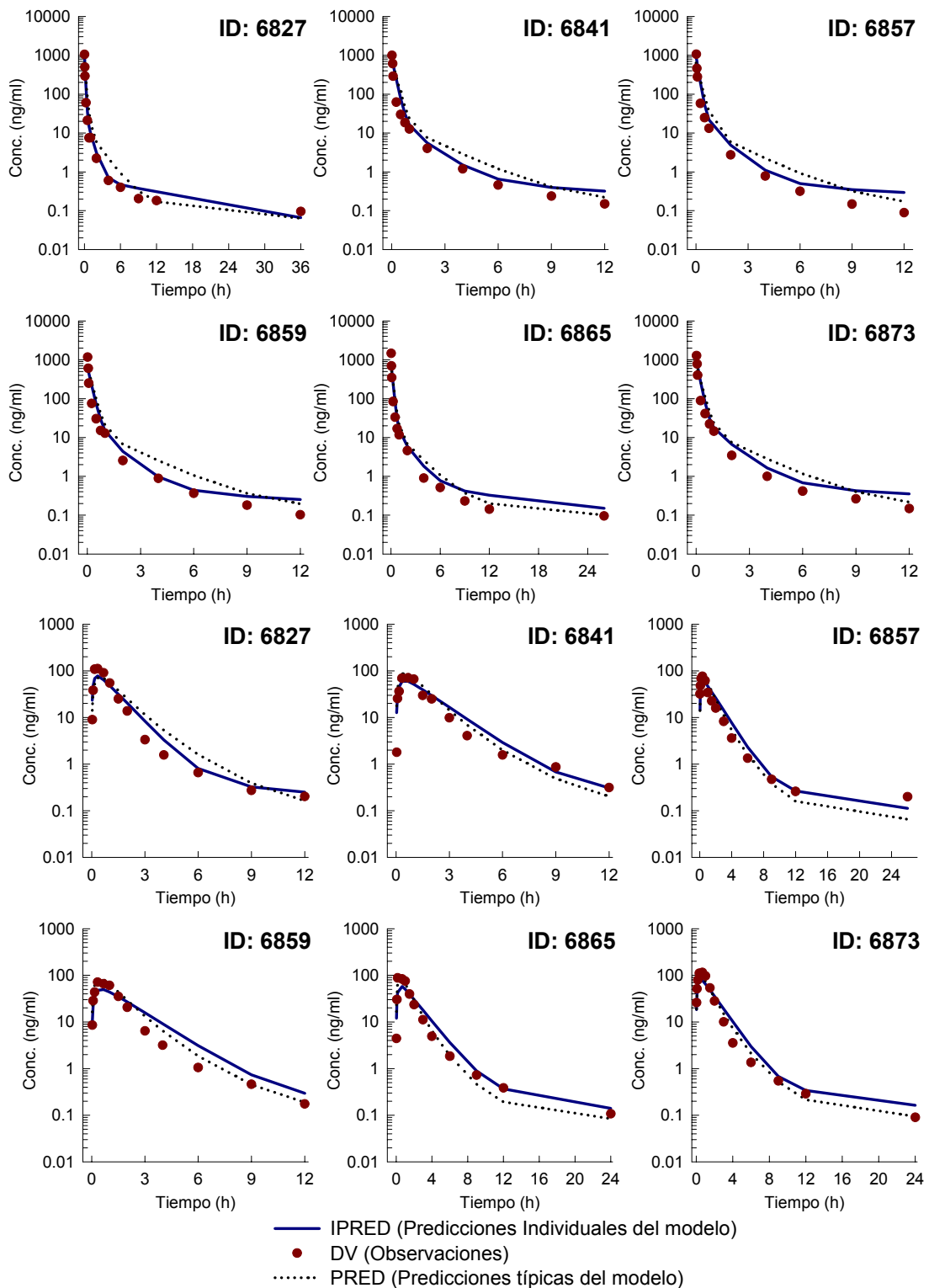


Figura 72. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración de un bolus intravenoso y la administración subcutánea a la dosis teórica de 200 µg/kg.

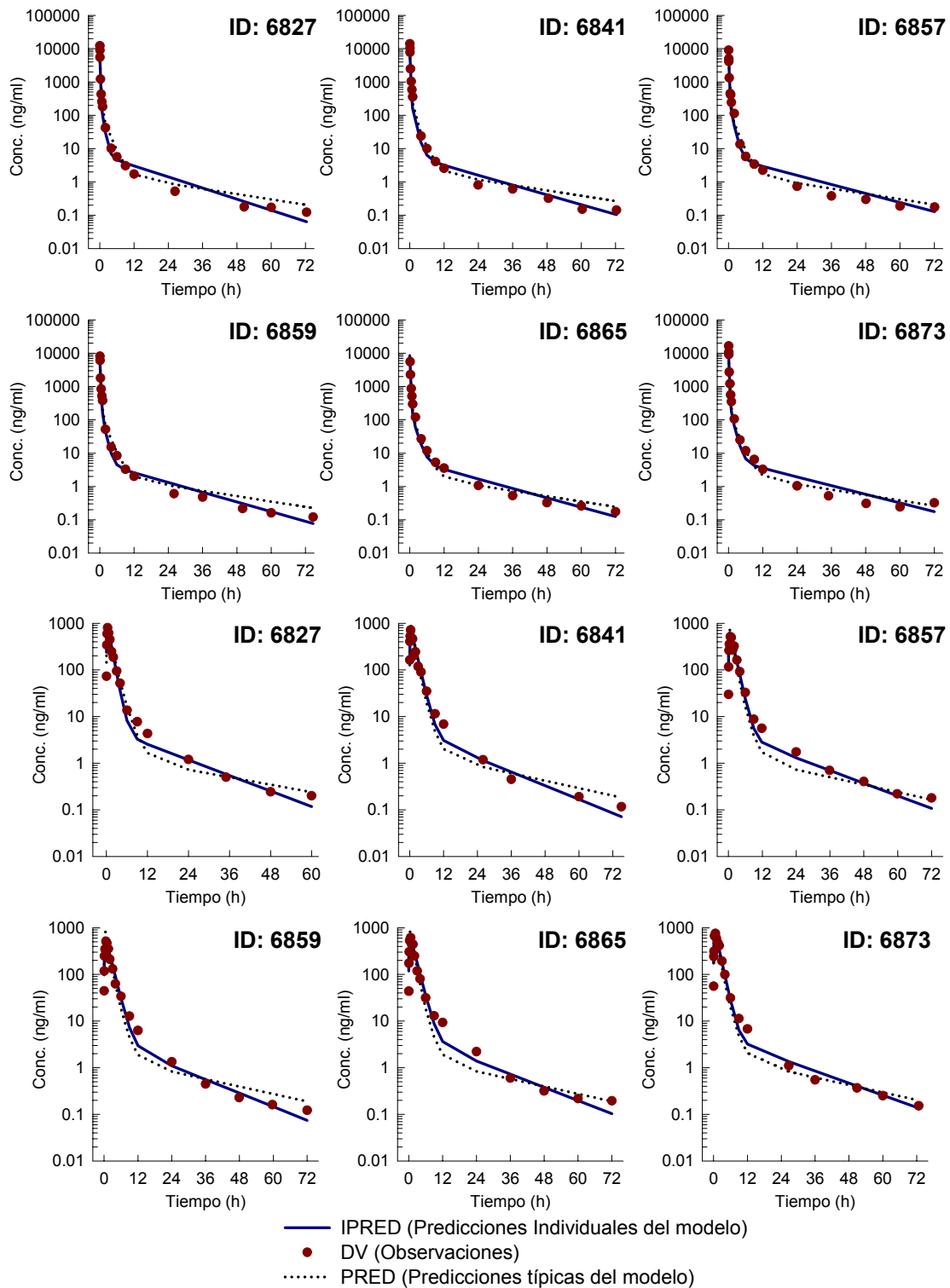


Figura 73. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración de un bolus intravenoso y la administración subcutánea a la dosis teórica de 2000 µg/kg.

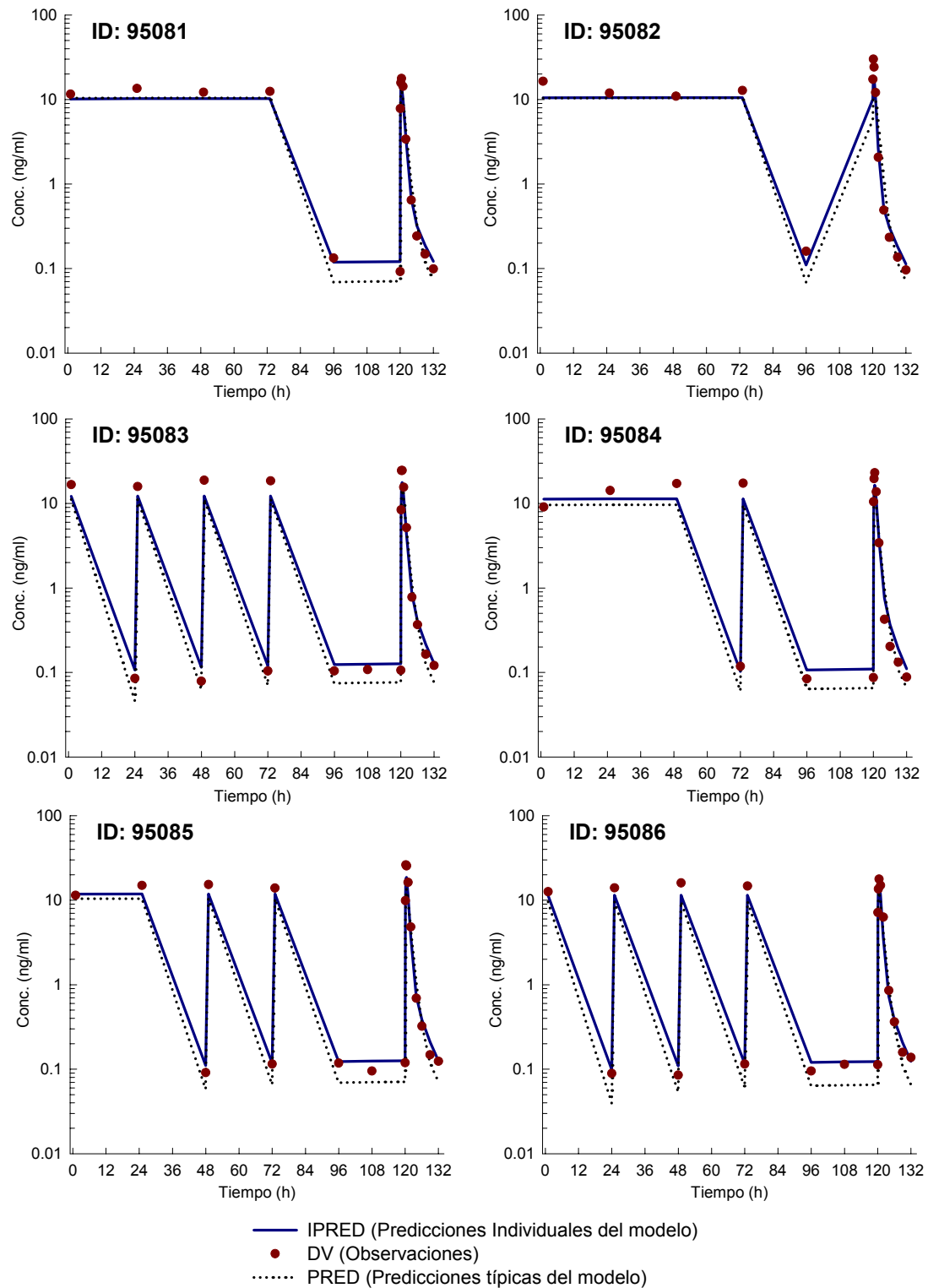


Figura 74. Representación gráfica correspondiente a los bucles estudiados de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple a la dosis teórica de 80 µg/kg/día.

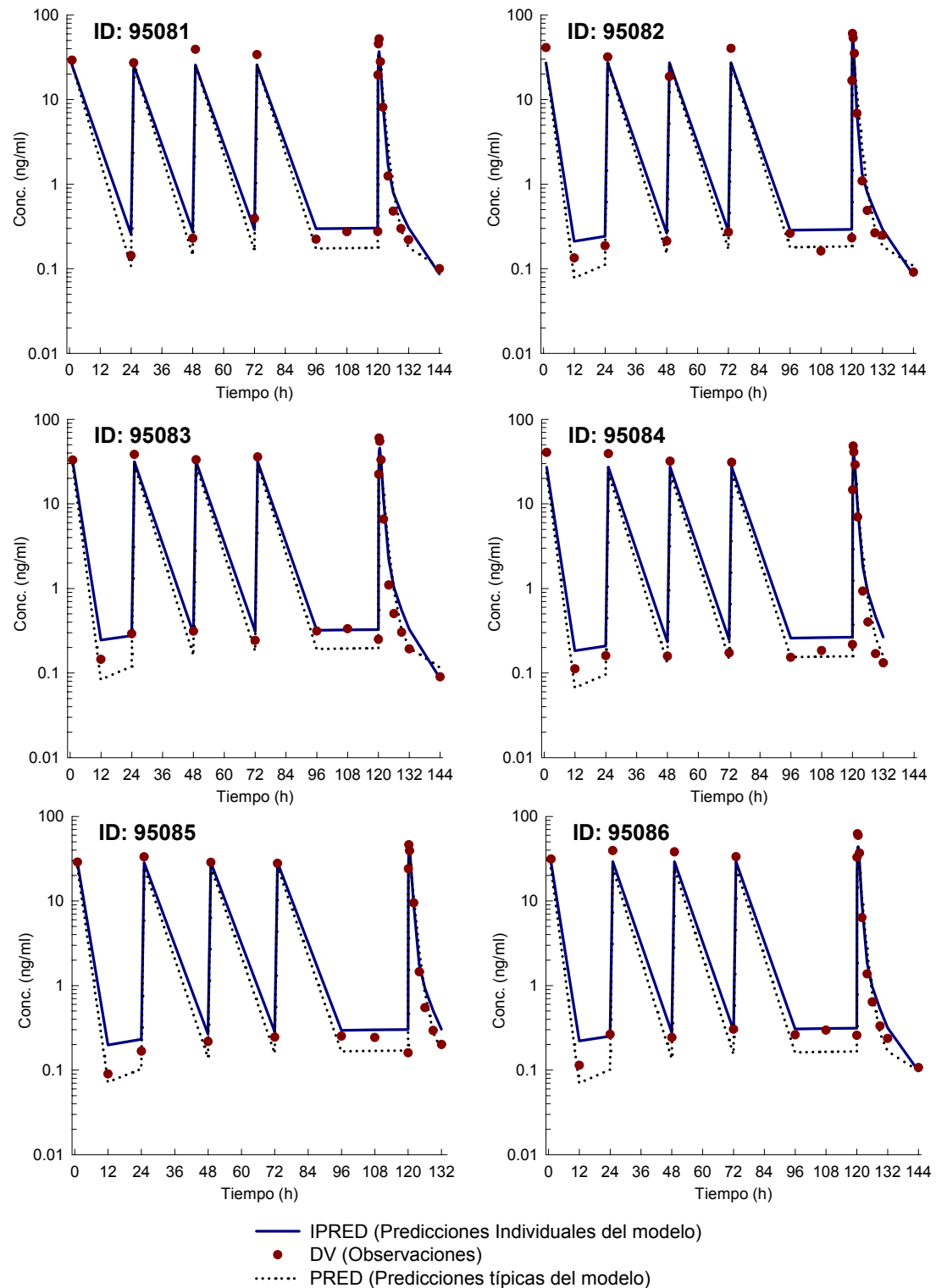


Figura 75. Representación gráfica correspondiente a los bucles estudiados de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple a la dosis teórica de 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

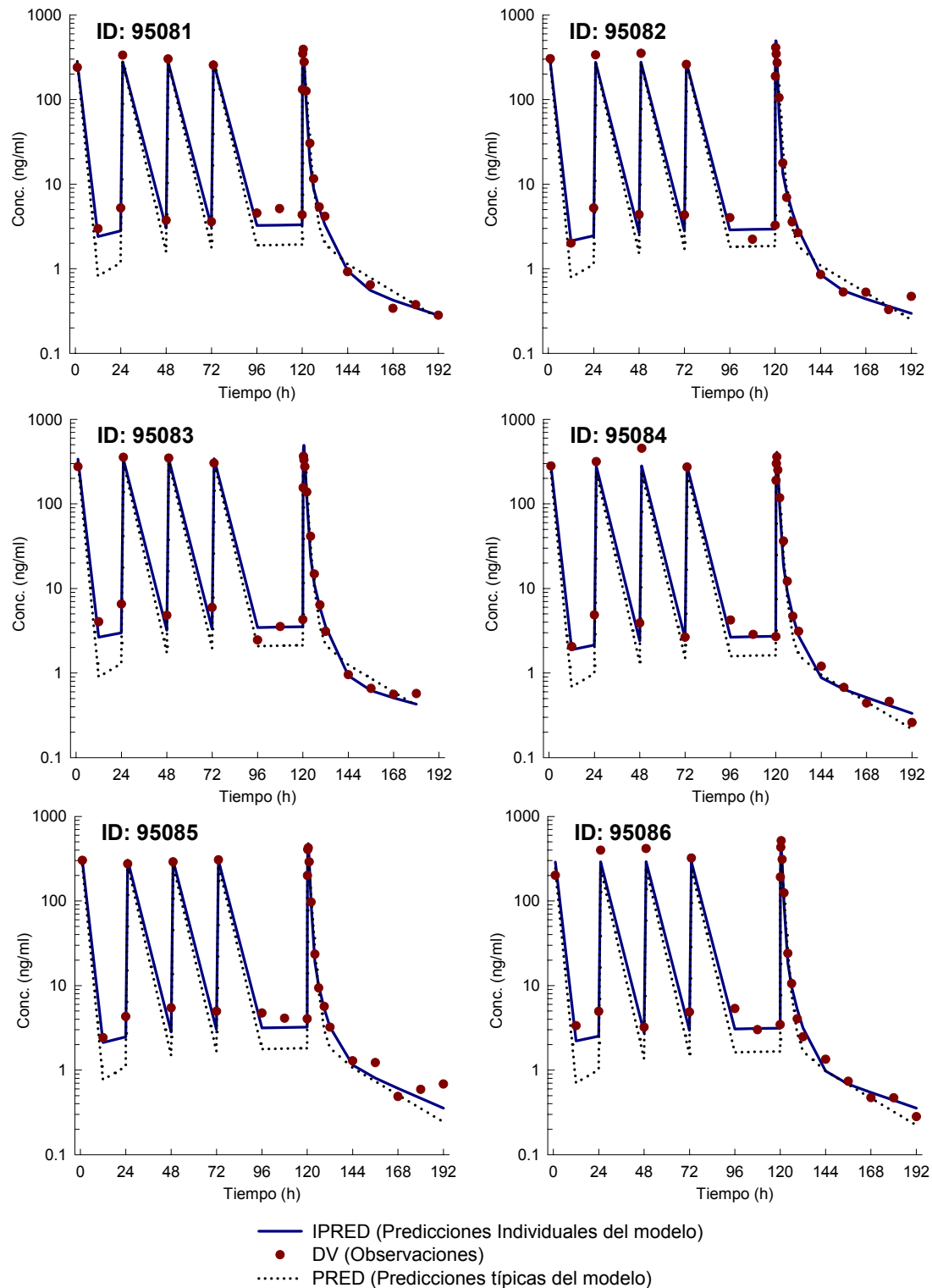


Figura 76. Representación gráfica correspondiente a los bucles estudiados de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple a la dosis teórica de 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

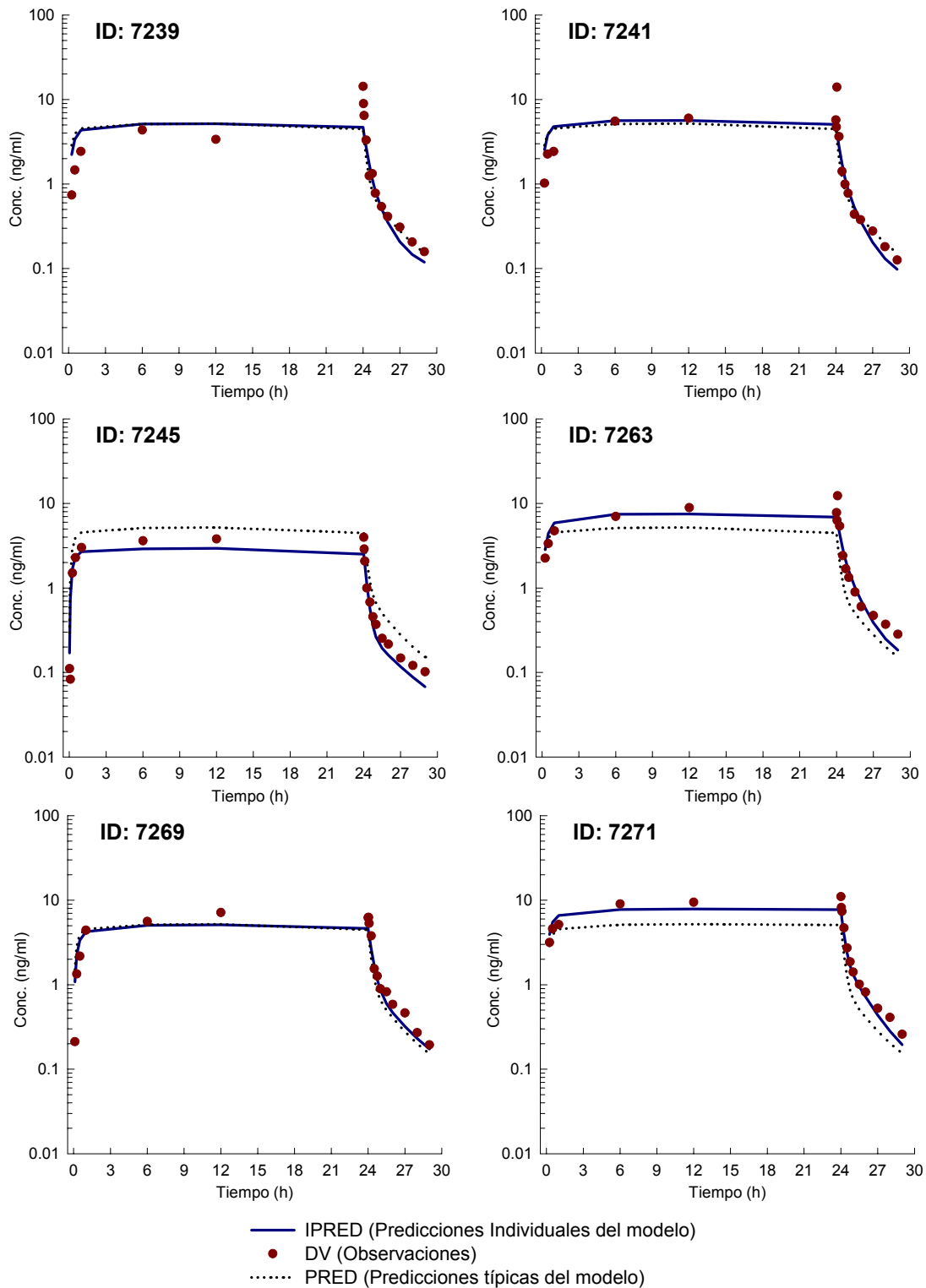


Figura 77. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración de una infusión intravenosa continua durante 24 horas a la dosis teórica de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

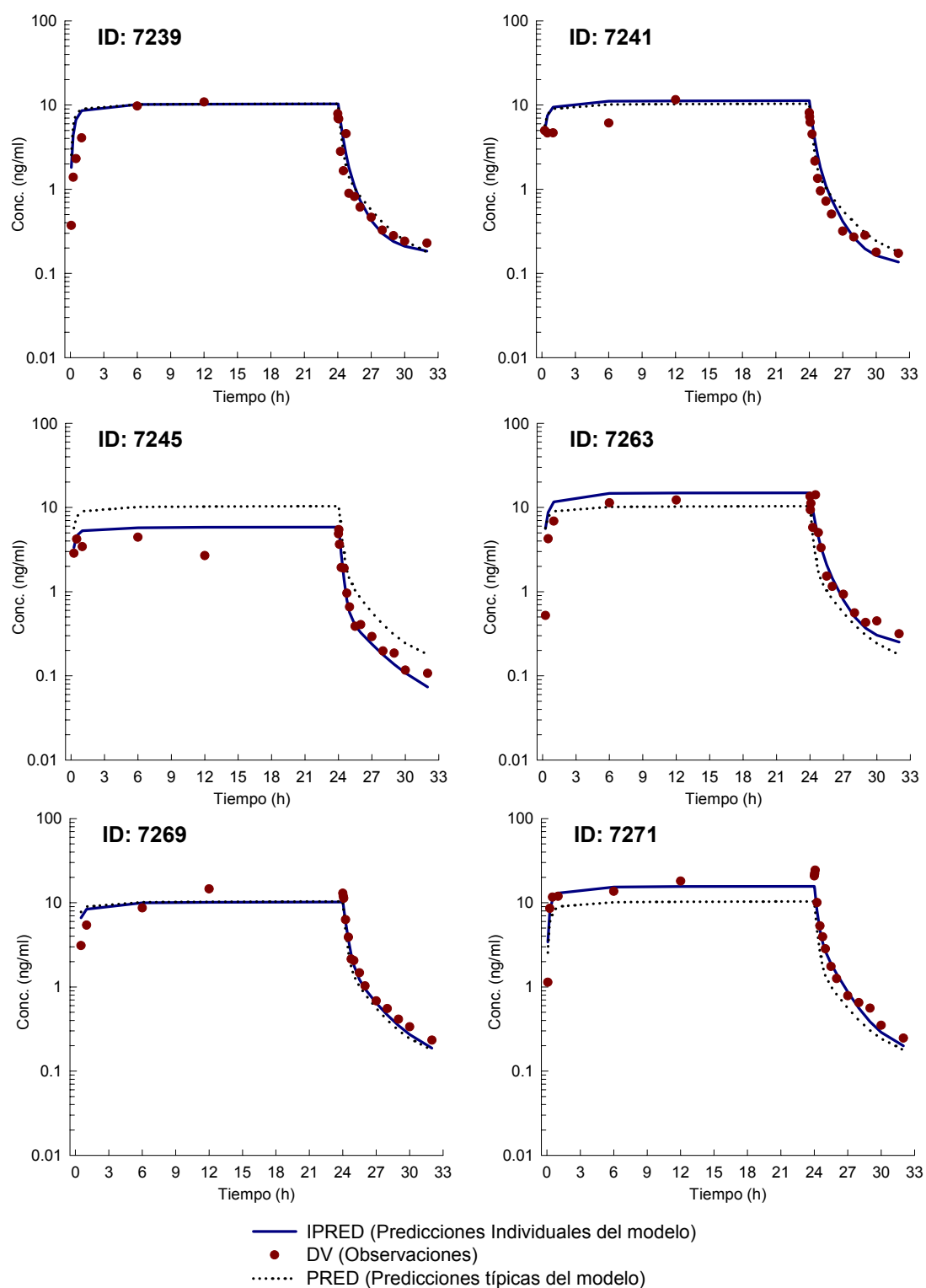


Figura 78. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración de una infusión intravenosa continua durante 24 horas a la dosis teórica de 200 µg/kg.

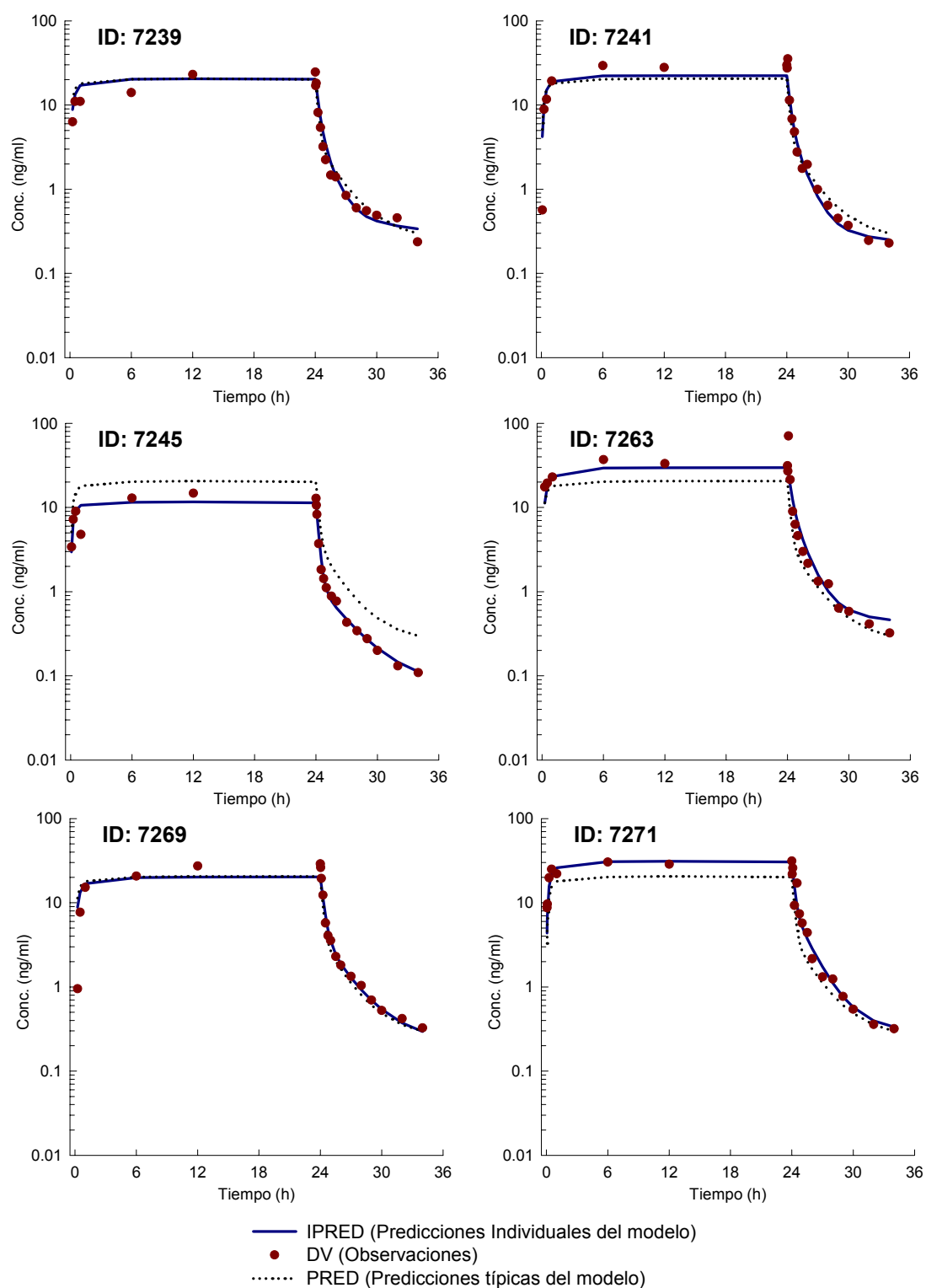


Figura 79. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración de una infusión intravenosa continua durante 24 horas a la dosis teórica de 400 µg/kg.

3.2.2.5.5 Validación del Modelo

La validación del modelo que ha confirmado la estabilidad y la capacidad de predicción del modelo final (#211) se ha realizado en varios pasos:

- Determinación del error de predicción:

La Tabla 86 muestra los valores de MPE (mediana del error de predicción) y MAPE (mediana del valor absoluto del error de predicción) para todos los parámetros incluidos en el modelo final después de la simulación de 100 nuevos datos y la posterior estimación de parámetros.

Debido a las dificultades encontradas al realizar las 100 simulaciones con el método de estimación FOCEI, se ha optado por realizar estas simulaciones utilizando el método FO. El motivo de este error posiblemente radica en el hecho de que el modelo final seleccionado es bastante complejo (tricompartimental, con variabilidad interindividual en varios parámetros, etc.).

Parámetros	Parámetros PK							
	CL	V2	Q3	V3	Q4	V4	KA	F1
MPE	-5.61	0.70	4.81	45.15	21.71	-4.33	-2.69	3.28
MAPE	6.16	7.32	9.94	45.15	23.50	10.10	9.53	4.95

Parámetros	Parámetros PK						
	W_add	W_pro	ETA _{CL}	ETA _{V2}	ETA _{V3}	ETA _{Q4}	ETA _{KA}
MPE	-16.72	5.07	-20.38	0.50	-67.03	-35.40	-23.24
MAPE	36.45	5.07	29.06	36.58	67.67	50.91	29.65

Tabla 86. Valores de MPE y MAPE obtenidos durante el proceso de simulación.

El valor de MPE para los parámetros farmacocinéticos principales (CL, V2, KA y F1) están próximos a cero (-5.61%, 0.70%, -2.69 y 3.28%, respectivamente), y es inferior al 25% en el resto de los parámetros estimados con la excepción de V3, ETA_{V3} y ETA_{Q4}, indicando que no hay errores en las estimas de los parámetros del modelo final.

- Validación cruzada:

La validación cruzada se ha realizado en dos pasos:

- Se excluye uno a uno cada uno de los 18 perros incluidos en el análisis. Del modelo #251 al #268 se ha ido excluyendo del análisis los siguientes perros: 6827, 6841, 6857, 6859, 6865, 6873, 7239, 7241, 7245, 7263, 7269, 7271, 95081, 95082, 95083, 95084, 95085 y 95086, respectivamente. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 87 y en la Tabla 88, donde se observa que tanto los valores de los parámetros para cada modelo como la media y mediana global, fueron muy similares a los obtenidos en el modelo final (#211). Se obtienen unas media de 9.85 l/h y 2.86 l para CL y V2, respectivamente; valores muy próximos a los obtenidos por el modelo final (9.90 l/h y 2.87 l, respectivamente).

Nº de ajustado	Perro excluido	Parámetros PK							
		CL	V2	Q3	V3	Q4	V4	KA	F1
Run 211	-	9.90	2.87	1.56	2.68	0.334	10.50	0.986	0.748
Run 251	6827	9.59	2.91	1.46	2.74	0.300	9.99	0.973	0.730
Run 252	6841	9.80	2.88	1.53	2.75	0.315	10.60	1.020	0.751
Run 253	6857	9.63	2.88	1.27	2.54	0.312	9.68	0.989	0.733
Run 254	6859	9.81	2.87	1.55	2.81	0.317	10.70	1.030	0.762
Run 255	6865	8.97	2.62	1.03	2.29	0.257	6.52	0.991	0.684
Run 256	6873	9.98	2.96	1.53	2.80	0.320	10.90	1.010	0.764
Run 257	7239	9.85	2.76	1.60	2.79	0.335	10.40	0.983	0.748
Run 258	7241	9.99	2.83	1.66	2.84	0.340	10.70	0.995	0.752
Run 259	7245	9.38	2.69	1.44	2.47	0.337	9.91	0.971	0.730
Run 260	7263	10.20	2.87	1.65	2.79	0.367	10.50	0.996	0.757
Run 261	7269	9.89	2.78	1.56	2.66	0.333	10.60	0.983	0.746
Run 262	7271	10.30	2.99	1.63	2.73	0.371	10.60	0.995	0.759
Run 263	95081	9.92	2.88	1.64	2.49	0.372	10.70	0.977	0.747
Run 264	95082	9.98	2.91	1.74	2.54	0.387	10.60	0.956	0.750
Run 265	95083	9.97	2.90	1.63	2.48	0.386	10.50	0.976	0.747
Run 266	95084	9.98	2.87	1.63	2.59	0.351	10.80	0.965	0.743
Run 267	95085	10.00	2.89	1.63	2.55	0.358	10.00	0.953	0.752
Run 268	95086	10.00	2.90	1.71	2.55	0.378	10.70	0.973	0.743
Media	-	9.85	2.86	1.55	2.63	0.341	10.24	0.985	0.744
DE	-	0.30	0.09	0.17	0.15	0.034	0.99	0.021	0.018
CV%	-	3.09	3.19	10.96	5.88	10.02	9.66	2.08	2.41
Mediana	-	9.95	2.88	1.62	2.63	0.339	10.60	0.983	0.748
Min	-	8.97	2.62	1.03	2.29	0.257	6.52	0.953	0.684
Max	-	10.30	2.99	1.74	2.84	0.387	10.90	1.030	0.764

Tabla 87. Resultados de la validación cruzada excluyendo uno a uno cada individuo incluido en el análisis (1ª Parte).

Nº de ajustado	Perro excluido	Parámetros PK						
		W_Ad	W_Prop	ETA _{CL}	ETA _{V2}	ETA _{V3}	ETA _{Q4}	ETA _{KA}
Run 211	-	0.0299	0.404	0.0449	0.101	0.464	0.274	0.142
Run 251	6827	0.0002	0.400	0.0442	0.0906	0.407	0.285	0.1660
Run 252	6841	0.0299	0.400	0.0464	0.1060	0.484	0.286	0.1340
Run 253	6857	0.0301	0.396	0.0457	0.0975	0.440	0.232	0.1320
Run 254	6859	0.0296	0.394	0.0457	0.1040	0.472	0.289	0.1220
Run 255	6865	0.0823	0.343	0.0320	0.1330	0.487	0.262	0.0832
Run 256	6873	0.0293	0.400	0.0480	0.0950	0.485	0.309	0.1370
Run 257	7239	0.0307	0.398	0.0479	0.0940	0.452	0.285	0.1440
Run 258	7241	0.0306	0.399	0.0481	0.1040	0.477	0.307	0.1460
Run 259	7245	0.0317	0.410	0.0228	0.0772	0.451	0.231	0.1390
Run 260	7263	0.0303	0.403	0.0379	0.1070	0.432	0.232	0.1510
Run 261	7269	0.0301	0.409	0.0474	0.0920	0.494	0.303	0.1380
Run 262	7271	0.0301	0.411	0.0352	0.1020	0.465	0.230	0.1490
Run 263	95081	0.0309	0.411	0.0477	0.1080	0.393	0.240	0.1590
Run 264	95082	0.0312	0.408	0.0484	0.1130	0.399	0.198	0.1430
Run 265	95083	0.0318	0.408	0.0479	0.1110	0.403	0.185	0.1620
Run 266	95084	0.0306	0.405	0.0477	0.1080	0.469	0.291	0.1450
Run 267	95085	0.0320	0.409	0.0469	0.1120	0.430	0.212	0.1510
Run 268	95086	0.0320	0.409	0.0477	0.1130	0.422	0.231	0.1560
Media	-	0.0319	0.401	0.0438	0.104	0.448	0.256	0.142
DE	-	0.0145	0.015	0.0071	0.012	0.033	0.039	0.018
CV%	-	45.56	3.85	16.28	11.52	7.45	15.34	12.97
Mediana	-	0.0306	0.404	0.0472	0.105	0.452	0.251	0.145
Min	-	0.0002	0.343	0.0228	0.077	0.393	0.185	0.083
Max	-	0.0823	0.411	0.0484	0.133	0.494	0.309	0.166

Tabla 88. Resultados de la validación cruzada excluyendo uno a uno cada individuo incluido en el análisis (2ª Parte).

- En los modelos #269 y #270 se ha ido excluyendo del análisis las siguientes vías de administración: bolus 2000 µg/kg (ya que es la vía de administración donde se consiguen los valores de concentración más altos) y todas las administraciones realizadas mediante bolus iv (dosis de 80, 200 y 2000 µg/kg). Los resultados obtenidos en este segundo paso de la validación cruzada se muestran en la Tabla 89 y Tabla 90. En estas tablas se observa que tanto los valores de los parámetros para cada modelo como la media y mediana global, fueron muy similares a los obtenidos en el modelo final (#211). Resaltar que la exclusión del análisis del bolus iv a la dosis de 2000 µg/kg, no ha provocado ningún cambio significativo en la estimación de los parámetros.

Nº de ajustado	Via excluida	Parámetros PK							
		CL	V2	Q3	V3	Q4	V4	KA	F1
Run 211	-	9.90	2.87	1.56	2.68	0.334	10.50	0.986	0.748
Run 269	Bolus 2000	9.04	2.72	1.46	2.91	0.369	15.00	0.943	0.835
Run 270	Bolus iv	9.08	2.72	0.97	4.53	0.172	8.84	1.000	0.666
Media	-	9.06	2.72	1.22	3.72	0.271	11.92	0.972	0.751
DE	-	0.03	0.00	0.35	1.15	0.139	4.36	0.040	0.120
CV%	-	0.31	0.00	28.52	30.79	51.50	36.54	4.15	15.92
Mediana	-	9.06	2.72	1.22	3.72	0.271	11.92	0.972	0.751
Min	-	9.04	2.72	0.97	2.91	0.172	8.84	0.943	0.666
Max	-	9.08	2.72	1.46	4.53	0.369	15.00	1.000	0.835

Tabla 89. Resultados de la validación cruzada excluyendo una a una cada vía de administración ensayada (1ª Parte).

Nº de ajustado	Via excluida	Parámetros PK						
		W_Ad	W_Prop	ETA _{CL}	ETA _{V2}	ETA _{V3}	ETA _{Q4}	ETA _{KA}
Run 211	-	0.0299	0.404	0.0449	0.101	0.464	0.274	0.142
Run 269	Bolus 2000	0.0280	0.368	0.0934	0.1220	0.654	0.520	0.1250
Run 270	Bolus iv	0.0255	0.348	0.0484	0.1520	0.319	0.047	0.0636
Media	-	0.0268	0.358	0.0709	0.137	0.487	0.284	0.094
DE	-	0.0018	0.014	0.0318	0.021	0.237	0.334	0.043
CV%	-	6.61	3.95	44.88	15.48	48.69	117.98	46.04
Mediana	-	0.0268	0.358	0.0709	0.137	0.487	0.284	0.094
Min	-	0.0255	0.348	0.0484	0.122	0.319	0.047	0.064
Max	-	0.0280	0.368	0.0934	0.152	0.654	0.520	0.125

Tabla 90. Resultados de la validación cruzada excluyendo una a una cada vía de administración ensayada (2ª Parte).

Este análisis confirma que las estimas de los parámetros del modelo final no están afectadas por ninguno de los perros incluidos en el análisis ni por ninguna vía de administración ensayada. En otras palabras, no hay ningún perro ni vía de administración, que ejerza una influencia relevante en el ajustado, confirmando así la robustez del modelo final farmacocinético desarrollado.

- Mínimo local

Para detectar si la minimización del ajustado del modelo final no se encuentra en un mínimo local, se ha realizado un nuevo análisis modificando los valores de las estimas iniciales aproximadamente un 25%.

En la Tabla 91, se muestran los valores de las estimas iniciales utilizados en modelo final (#211) y en los modelos para la detección del mínimo local (#240 y #241). En los modelos #240 y #241 se han modificado las estimas iniciales al alza y a la baja, respectivamente.

Modelo	Estimas Iniciales							
	CL	V2	Q3	V3	Q4	V4	KA	F1
#211	8	2.5	0.9	3.5	0.25	7.75	0.9	0.60
#240	9.6	3.0	1.08	4.2	0.3	9.3	1.08	0.72
#241	6.4	2.0	0.72	2.8	0.2	6.2	0.72	0.48

Modelo	Estimas Iniciales						
	W_Ad	W_Prop	ETA _{CL}	ETA _{V2}	ETA _{V3}	ETA _{Q4}	ETA _{KA}
#211	0.50	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
#240	0.6	0.6	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
#241	0.4	0.4	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50

Tabla 91. Estimas iniciales para la detección del mínimo local.

En la Tabla 92, se resumen los resultados obtenidos para cada parámetro en el modelo final y en los modelos para la detección del mínimo local.

Modelo	Parámetros Finales							
	CL	V2	Q3	V3	Q4	V4	KA	F1
#211	9.90	2.87	1.56	2.68	0.334	10.5	0.986	0.748
#240	9.88	2.86	1.56	2.67	0.334	10.5	0.985	0.747
#241	9.87	2.86	1.54	2.65	0.332	10.5	0.981	0.746

Modelo	Parámetros Finales						
	W_Ad	W_Prop	ETA _{CL}	ETA _{V2}	ETA _{V3}	ETA _{Q4}	ETA _{KA}
#211	0.0299	0.404	0.0449	0.101	0.464	0.274	0.142
#240	0.0299	0.404	0.0449	0.101	0.462	0.273	0.141
#241	0.0299	0.404	0.0447	0.101	0.464	0.273	0.140

Tabla 92. Parámetros finales determinados en la detección del mínimo local.

En esta tabla, se observa que los nuevos valores de los parámetros obtenidos en los dos nuevos ajustados (#240 y #241) son similares a los obtenidos por el modelo final (#211).

Estas diferencias encontradas se han considerado aceptables, ya que sólo afectan a la tercera cifra significativa respecto a los resultados obtenidos con el modelo final.

Estos resultados confirman que el modelo final no se encuentra en un mínimo local.

3.2.2.5.6 *Exploración del Modelo Final*

Los resultados obtenidos durante los procesos de selección del modelo poblacional y la posterior validación de dicho modelo, sugieren que tanto el modelo seleccionado (#211) como las estimas de los parámetros presentan una robustez adecuada.

Con el fin de comprobar la capacidad de predicción del modelo final, se comparó sobre un individuo tipo, el efecto de las diferentes vías de administración y dosis sobre la cinética de la lanreótida en el perro. Se simuló (en base a los estimados obtenidos en el modelo final) el perfil cinético de un individuo tipo administrado por vía iv (bolus y infusión) y por vía sc (dosis única y dosis múltiple) a las dosis ensayadas 1000 veces y se comparó con los valores observados.

De la Figura 80 a la Figura 83, se resume el comportamiento cinético de la lanreótida tras la administración de distintas dosis y distintas vías.

En estas gráficas, se representan los valores observados (círculos granates) y los valores predichos mediante el proceso de simulación para cada dosis ensayada. Las líneas punteadas inferior y superior que cubren el 90% de las predicciones, fueron construidas calculando para cada tiempo el percentil 5% y 95% de las 1000 simulaciones realizadas.

También se representa el percentil 50% (línea azul) que marca el perfil farmacocinético medio.

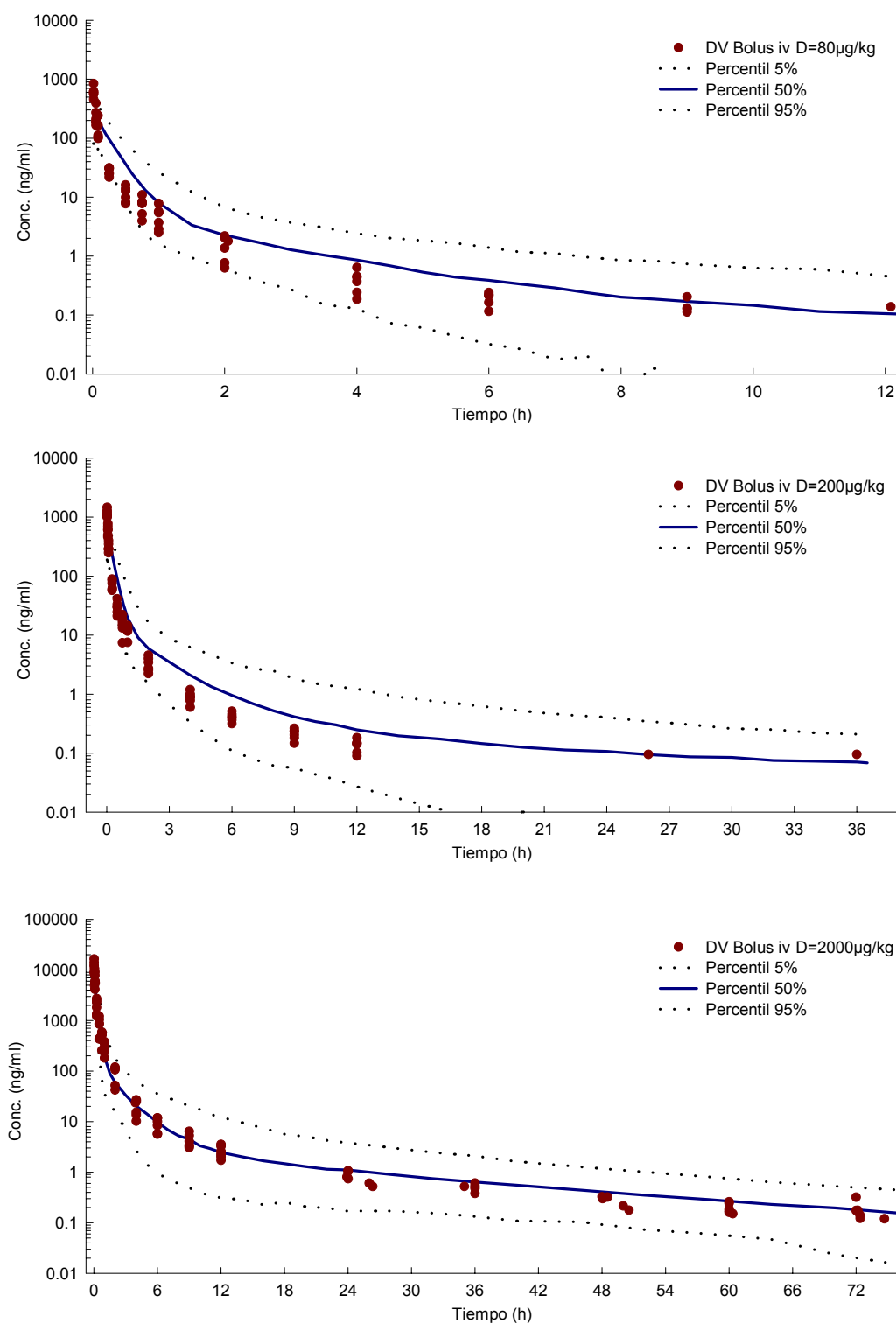


Figura 80. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, tras la administración de un bolus intravenoso a 3 dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg en el perro.

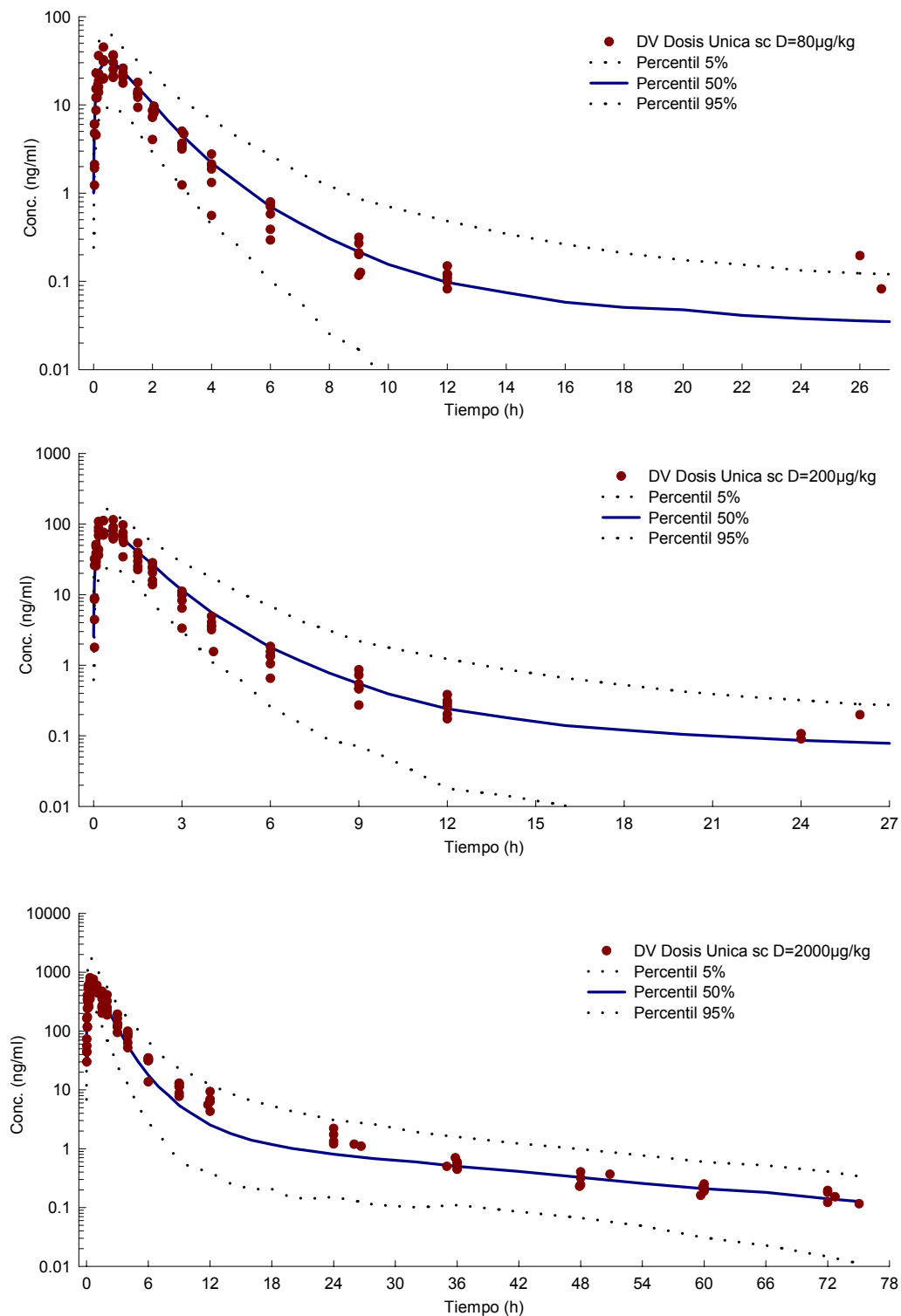


Figura 81. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, tras la administración de una solución subcutánea en régimen de dosis única (DU) a 3 dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg en el perro.

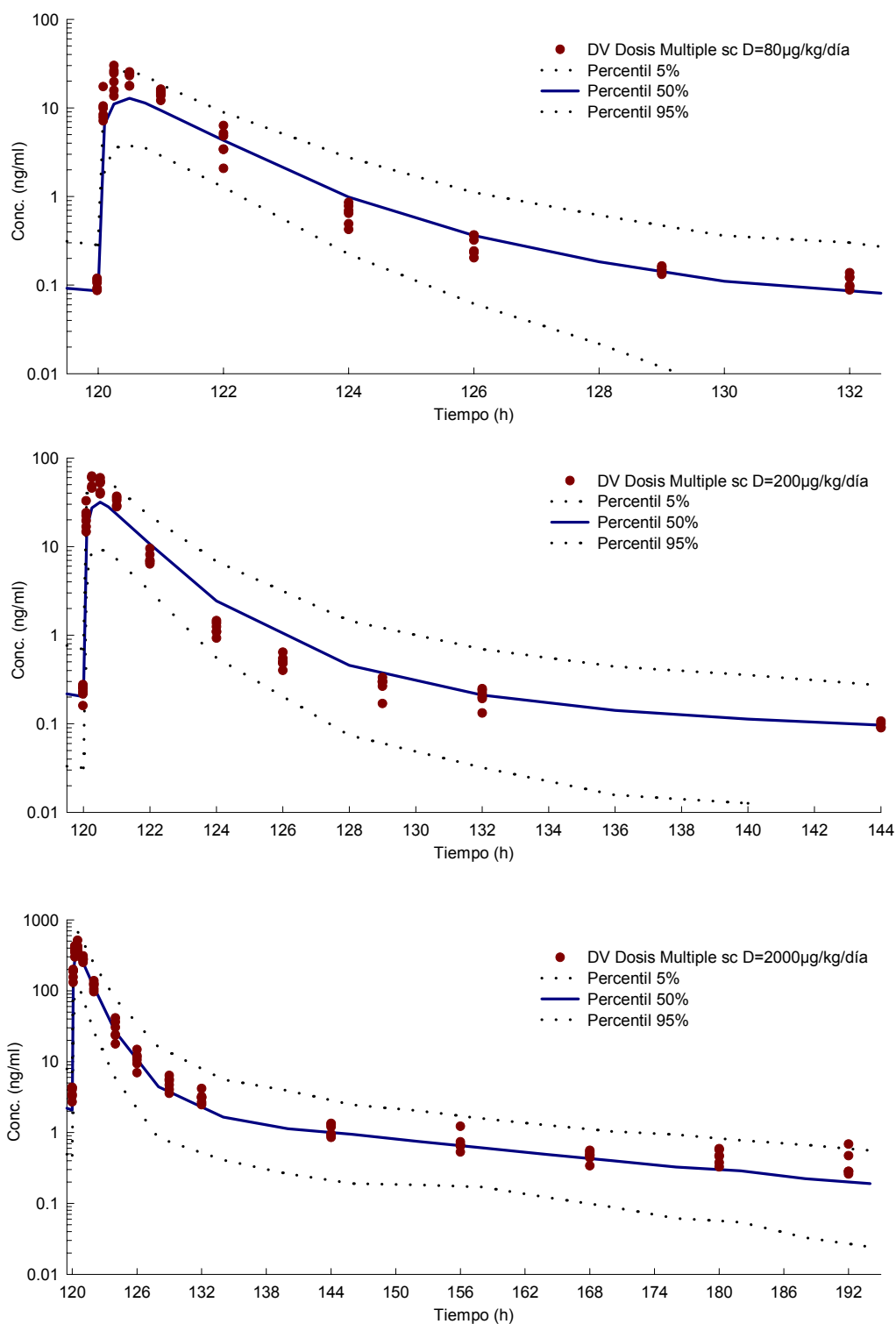


Figura 82. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, en la última dosis tras la administración de una solución subcutánea en régimen de dosis múltiple (DM) a 3 dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg/día en el perro.

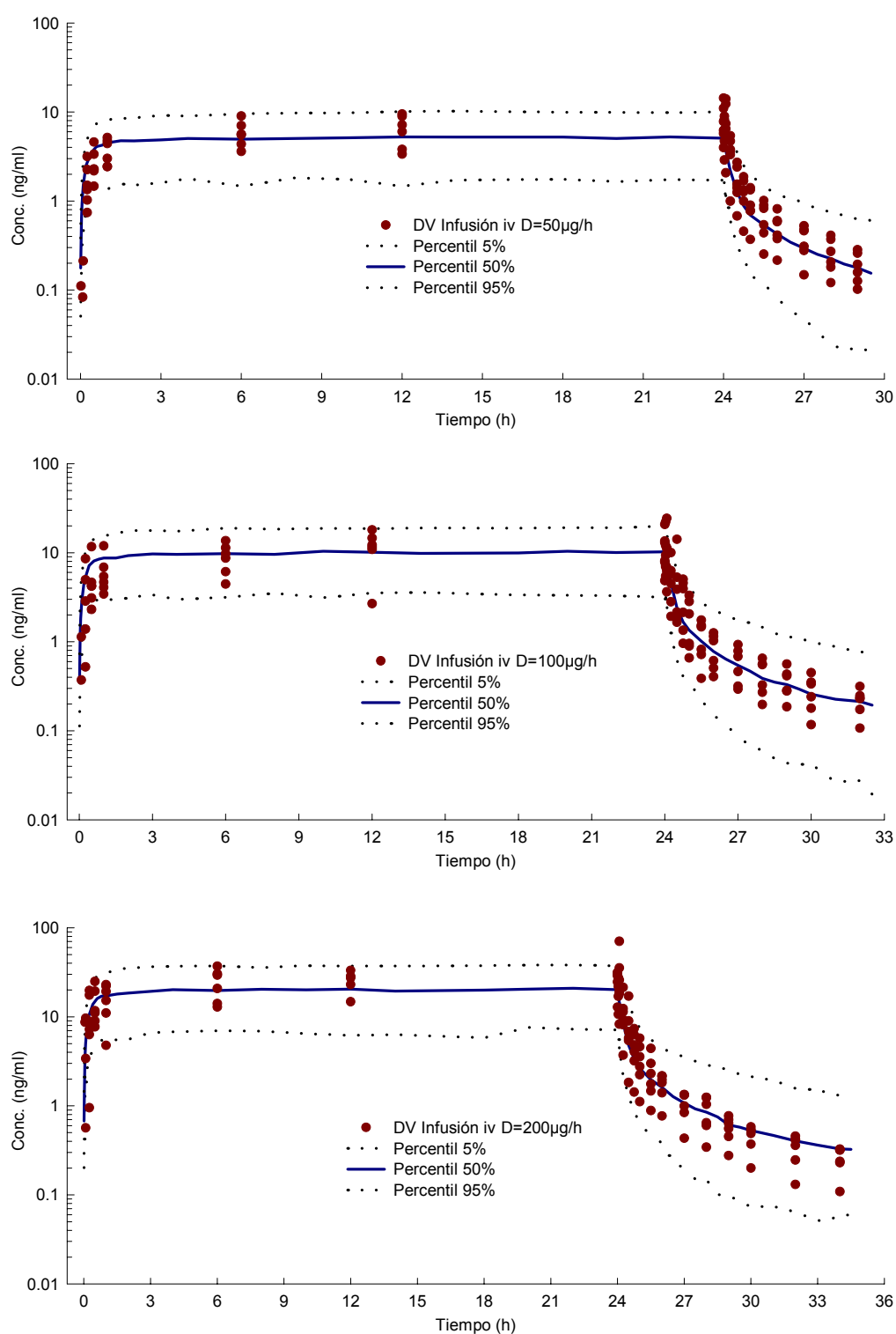


Figura 83. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, tras la administración de una infusión intravenosa durante 24 horas a 3 dosis teóricas de 100, 200 y 400 µg/kg en el perro.

En estas gráficas, se observa que, el modelo permite describir correctamente la cinética de la lanreótida en el perro por las tres vías de administración (bolus iv, infusión iv y administración sc) en todos los niveles de dosis ensayados, ya que en general todas las concentraciones observadas se encuentran distribuidas alrededor de la línea que marca el percentil 50% de las simulaciones a partir del modelo final, y además se encuentran entre las líneas punteadas inferior (percentil 5%) y superior (percentil 95%) que cubren el 90% de las predicciones. En todas las simulaciones realizadas, sólo se observa alguna tendencia en el ajustado en los siguientes casos:

- Administración bolus iv: en las dosis bajas (80 y 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) los valores observados se encuentran por debajo de los valores medios predichos desde 0.25 hasta 4 horas. Mientras que en la dosis de 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, se observa que los puntos observados entre 12h y 48h, están sistemáticamente por debajo que los valores predichos. En ambos casos las observaciones se encuentran dentro o muy próximas al 90% de las predicciones del modelo.
- Administración dosis única sc: en la dosis de 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$, se observa que el último punto observado (≈ 26 h) en los dos perros donde se ha determinado la lanreótida se encuentran por encima del valor predicho. La causa más probable de esta desviación es un error en la determinación de estas concentraciones a ese tiempo, ya que el valor de concentración determinado es igual o superior al de la muestra anterior (12 h), y además este fenómeno no se observa en las dosis más altas (200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$) ni tras la administración en régimen de dosis múltiple.
- Administración dosis múltiple sc: en las dosis más bajas (80 y 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$) se observa una tendencia a infravalorar el C_{max} , por parte del modelo pero las observaciones se encuentran dentro o muy próximas al 90% de las predicciones del modelo.
- Administración infusión iv: en los tres niveles de dosis ensayados (100, 200 y 400 $\mu\text{g}/\text{h}$), una vez finalizada la infusión, algunos perros presentan unos valores de concentración superiores al nivel encontrado durante el estado de equilibrio estacionario. La causa más probable es que al finalizar la infusión, quede un remanente de solución de administración en la cánula, y este remanente entre en la circulación sistémica en forma de bolus. Este proceso no puede ser explicado por el modelo.

Con la finalidad de comprobar el efecto que tiene sobre los parámetros la dosis más elevada (bolus iv 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$), se ha realizado un nuevo ajustado pero sin incluir los datos correspondientes a esta dosis (modelo #269).

Con los nuevos parámetros estimados (similares a los obtenidos por el modelo final, ver Tabla 89 y Tabla 90), se ha simulado el perfil tras la administración de un bolus iv de 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 84, donde se puede observar una buena predicción de los niveles tras la administración de un bolus iv de 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, con un nivel de predicción muy similar al obtenido al incluir los datos correspondientes a la administración de un bolus iv de 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (ver Figura 80).

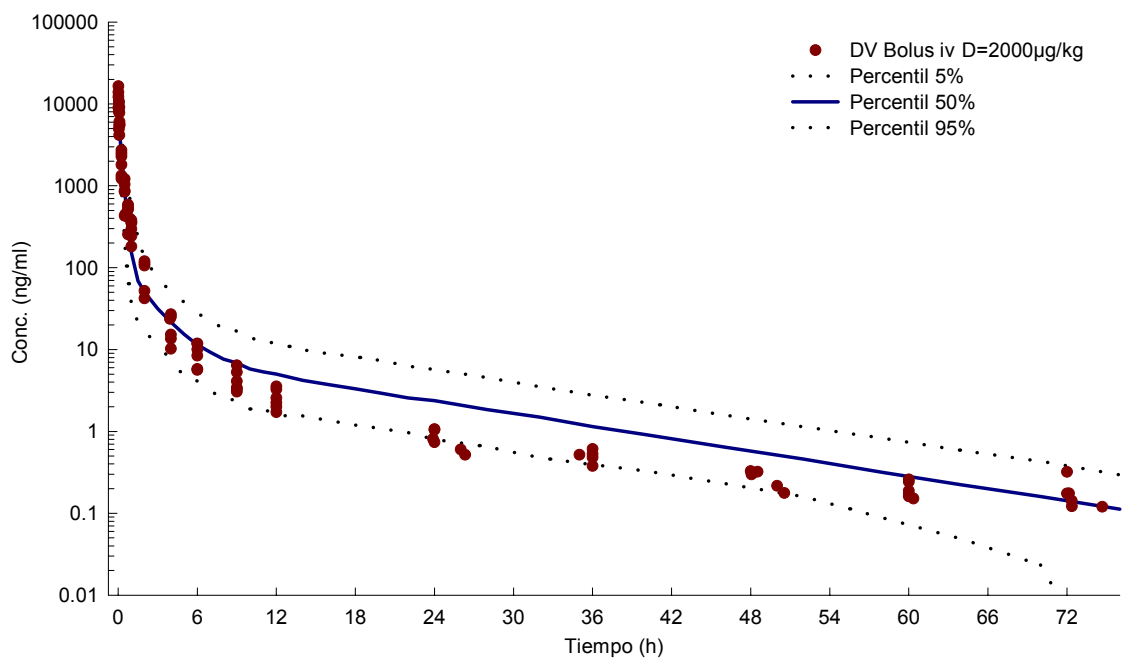


Figura 84. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas por el proceso de simulación frente al tiempo, tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

En base a los resultados obtenidos, se concluye que el modelo farmacocinético poblacional desarrollado para el perro, permite describir con mucha fiabilidad el perfil farmacocinético de la lanreótida en esta especie animal.

3.2.3 ESTUDIOS FARMACOCINETICOS EN EL CERDO

3.2.3.1 DOSIS UNICA BOLUS INTRAVENOSO

3.2.3.1.1 Solución de administración

En la Tabla 93, se exponen las soluciones de administración tras la administración de un bolus intravenoso, junto con algunas características demográficas (peso y sexo) para cada animal.

Las dosis reales administradas expresadas en $\mu\text{g}/\text{kg}$ fueron muy próximas a los $7 \mu\text{g}/\text{kg}$ teóricos.

Ident.	Sexo	Grupo Dosis	Dosis Teórica	Peso (kg)	Volumen Adm. (ml)	Conc. Sol. Adm. ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Dosis (μg)	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
3.1	Macho	11	Bolus iv $7 \mu\text{g}/\text{kg}$	103.0	0.72	1000	721.0	7
3.4	Macho	11	Bolus iv $7 \mu\text{g}/\text{kg}$	105.2	0.74	1000	736.4	7
16.5	Hembra	11	Bolus iv $7 \mu\text{g}/\text{kg}$	81.2	0.57	1000	568.4	7
22.2	Hembra	11	Bolus iv $7 \mu\text{g}/\text{kg}$	67.6	0.47	1000	473.2	7
28.3	Hembra	11	Bolus iv $7 \mu\text{g}/\text{kg}$	89.2	0.62	1000	624.4	7
39.4	Hembra	11	Bolus iv $7 \mu\text{g}/\text{kg}$	103.0	0.72	1000	721.0	7
65.1	Macho	11	Bolus iv $7 \mu\text{g}/\text{kg}$	90.0	0.63	1000	630.0	7
72.1	Macho	11	Bolus iv $7 \mu\text{g}/\text{kg}$	96.8	0.68	1000	677.6	7
77.3	Hembra	11	Bolus iv $7 \mu\text{g}/\text{kg}$	101.0	0.71	1000	707.0	7
110.2	Macho	11	-	-	-	-	-	-
111.5	Hembra	11	Bolus iv $7 \mu\text{g}/\text{kg}$	107.2	0.75	1000	750.4	7

Tabla 93. Soluciones de administración y las correspondientes dosis administradas en régimen de dosis única por bolus intravenoso en el cerdo.

3.2.3.1.2 Niveles de lanreótida

De la Tabla 94 a la Tabla 95, se encuentran detallados todos los niveles plasmáticos individuales y medios de lanreótida determinados en todos los cerdos ensayados tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de $7 \mu\text{g}/\text{kg}$.

Las representaciones gráficas del decurso de las concentraciones plasmáticas frente al tiempo en escala semilogarítmica se detallan en la Figura 85.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	3.1M	3.4M	65.1M	72.1M	16.5F
0.0000	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
0.0167	85.044	160.324	115.795	152.672	137.094
0.0500	77.852	37.695	73.980	128.932	27.555
0.0833	53.246	47.064	68.505	67.748	40.416
0.2500	10.732	10.206	10.556	20.180	9.026
0.5000	4.002	4.380	2.068	7.225	1.976
0.7500	3.024	2.675	1.252	3.564	1.631
1.0000	1.386	1.720	1.370	2.130	0.954
2.0000	0.445	0.885	c	0.427	0.330
4.0000	0.126	0.240	n.d.	0.131	0.116
6.0000	0.088	0.405	n.d.	0.160	<loq
8.0000	<loq	0.172	<loq	0.183	<loq

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	22.2F	28.3F	39.4F	77.3F	111.5F
0.0000	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
0.0167	125.790	153.320	134.010	120.616	104.264
0.0500	72.304	60.858	42.417	112.676	43.925
0.0833	49.031	31.310	42.399	41.331	31.695
0.2500	10.488	9.528	8.904	8.868	6.679
0.5000	3.779	2.434	2.890	2.608	2.640
0.7500	1.198	1.226	1.557	1.298	1.402
1.0000	0.796	0.752	0.763	0.800	0.681
2.0000	0.243	0.285	0.326	0.230	0.220
4.0000	0.102	<loq	<loq	<loq	<loq
6.0000	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	<loq
8.0000	n.d.	n.d.	n.d.	<loq	n.d.

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

c: Insuficiente muestra para ser analizada

Tabla 94. Niveles plasmáticos de lanreótida obtenidos tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 7 µg/kg en el cerdo.

Tiempo (h)	Concentración (ng/ml)						n
	Media	D.E.	C.V.	Mediana	Min	Max	
0.0000	0.000	-	-	0.000	-	-	10
0.0167	128.893	23.623	18.33	129.900	85.044	160.324	10
0.0500	67.819	32.828	48.40	66.581	27.555	128.932	10
0.0833	47.274	12.963	27.42	44.732	31.310	68.505	10
0.2500	10.517	3.602	34.25	9.867	6.679	20.180	10
0.5000	3.400	1.574	46.29	2.765	1.976	7.225	10
0.7500	1.883	0.869	46.16	1.480	1.198	3.564	10
1.0000	1.135	0.495	43.58	0.877	0.681	2.130	10
2.0000	0.377	0.207	54.91	0.326	0.220	0.885	9
4.0000	0.071	0.084	117.39	0.051	0.000	0.240	10
6.0000	0.065	0.131	-	0.000	0.000	0.405	10
8.0000	0.000	-	-	0.000	-	-	10

Tabla 95. Concentraciones plasmáticas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en el cerdo.

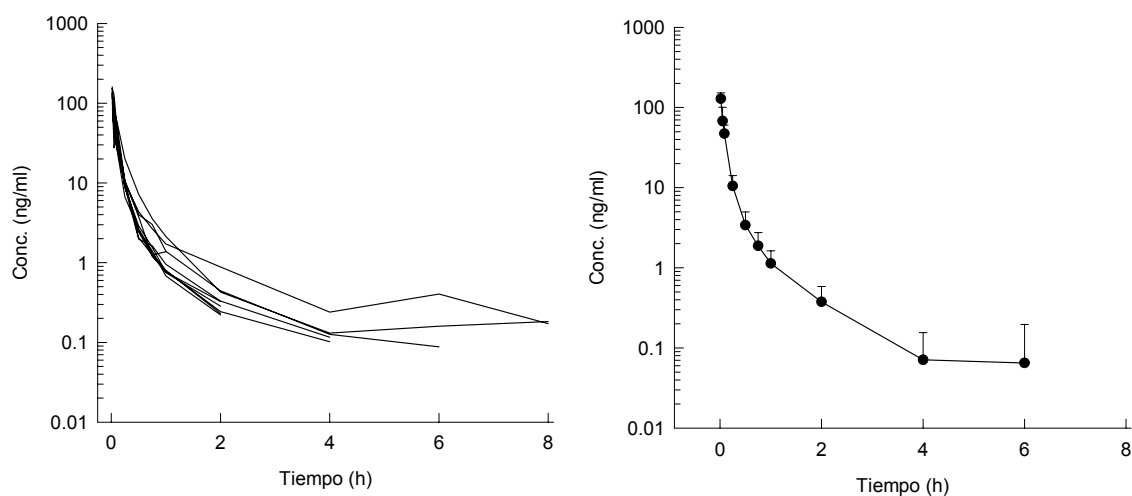


Figura 85. Representación gráfica de las concentraciones plasmáticas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en el cerdo.

3.2.3.2 DOSIS UNICA POR VIA INTRAMUSCULAR

3.2.3.2.1 Solución de administración

En la Tabla 96, se muestran las soluciones administradas tras la inyección de una solución intramuscular, junto con algunas características demográficas (peso y sexo) para cada animal.

Las dosis reales administradas expresadas en $\mu\text{g}/\text{kg}$ fueron muy próximas a los 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ teóricos.

Indicar que solo cinco de los once animales incluidos en el estudio fueron administrados por esta vía.

Ident.	Sexo	Grupo Dosis	Dosis Teórica	Peso (kg)	Volumen Adm. (ml)	Conc. Sol. Adm. ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Dosis (μg)	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
3.1	Macho	-	-	-	-	-	-	-
3.4	Macho	-	-	-	-	-	-	-
16.5	Hembra	-	-	-	-	-	-	-
22.2	Hembra	-	-	-	-	-	-	-
28.3	Hembra	-	-	-	-	-	-	-
39.4	Hembra	13	im 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	43.0	0.30	1000	301.0	7
65.1	Macho	13	im 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	46.0	0.32	1000	322.0	7
72.1	Macho	13	im 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	48.6	0.34	1000	340.2	7
77.3	Hembra	-	-	-	-	-	-	-
110.2	Macho	13	im 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	35.8	0.25	1000	250.6	7
111.5	Hembra	13	im 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	49.2	0.34	1000	344.4	7

Tabla 96. Soluciones de administración y las correspondientes dosis tras la administración en régimen de dosis única de una solución intramuscular en el cerdo.

3.2.3.2.2 Niveles de lanreótida

De la Tabla 97 a la Tabla 98, se consignan todos los niveles plasmáticos individuales y medios de lanreótida determinados en todos los cerdos ensayados tras la administración por vía intramuscular de una solución de lanreótida la dosis teórica de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Las representaciones gráficas del curso de las concentraciones plasmáticas frente al tiempo en escala semilogarítmica se detallan en la Figura 86.

Concentración (ng/ml)			
Tiempo (h)	39.4H	65.1M	72.1M
0.0000	n.d.	n.d.	0.114 [#]
0.0333	17.490	17.494	3.396
0.0833	7.486	22.104	5.940
0.2500	10.346	13.932	7.113
0.5000	3.691	5.159	3.665
1.0000	1.019	1.273	2.334
2.0000	0.349	0.331	0.768
4.0000	0.110	n.d.	0.117
6.0000	<loq	0.098	<loq
8.0000	n.d.	n.d.	n.d.
10.0000	n.d.	n.d.	n.d.
12.0000	n.d.	n.d.	n.d.
24.0000	n.d.	n.d.	n.d.

Concentración (ng/ml)		
Tiempo (h)	110.2M	111.5H
0.0000	0.605 [#]	0.093 [#]
0.0333	2.775	10.159
0.0833	9.297	11.781
0.2500	9.945	8.446
0.5000	4.190	4.333
1.0000	1.497	1.399
2.0000	0.394	0.437
4.0000	<loq	0.084
6.0000	<loq	<loq
8.0000	n.d.	n.d.
10.0000	n.d.	n.d.
12.0000	n.d.	n.d.
24.0000	n.d.	n.d.

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

[#]: La muestra basal se ha considerado como 0 en el análisis

Tabla 97. Niveles plasmáticos de lanreótida obtenidos tras la administración de una solución intramuscular a la dosis teórica de 7 µg/kg en el cerdo.

Tiempo (h)	Concentración (ng/ml)						n
	Media	D.E.	C.V.	Mediana	Min	Max	
0.0000	0.000	-	-	0.000	-	-	6
0.0333	10.263	7.207	70.22	10.159	2.775	17.494	5
0.0833	11.322	6.408	56.60	9.297	5.940	22.104	5
0.2500	9.956	2.565	25.77	9.945	7.113	13.932	5
0.5000	4.207	0.609	14.47	4.190	3.665	5.159	5
1.0000	1.504	0.497	33.04	1.399	1.019	2.334	5
2.0000	0.456	0.179	39.37	0.394	0.331	0.768	5
4.0000	0.062	0.058	93.39	0.084	0.000	0.117	5
6.0000	0.000	-	-	0.000	0.000	0.098	5
8.0000	0.000	-	-	0.000	-	-	5
10.0000	0.000	-	-	0.000	-	-	5
12.0000	0.000	-	-	0.000	-	-	5
24.0000	0.000	-	-	0.000	-	-	5

Tabla 98. Concentraciones plasmáticas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de una solución intramuscular a la dosis teórica de 7 µg/kg en el cerdo.

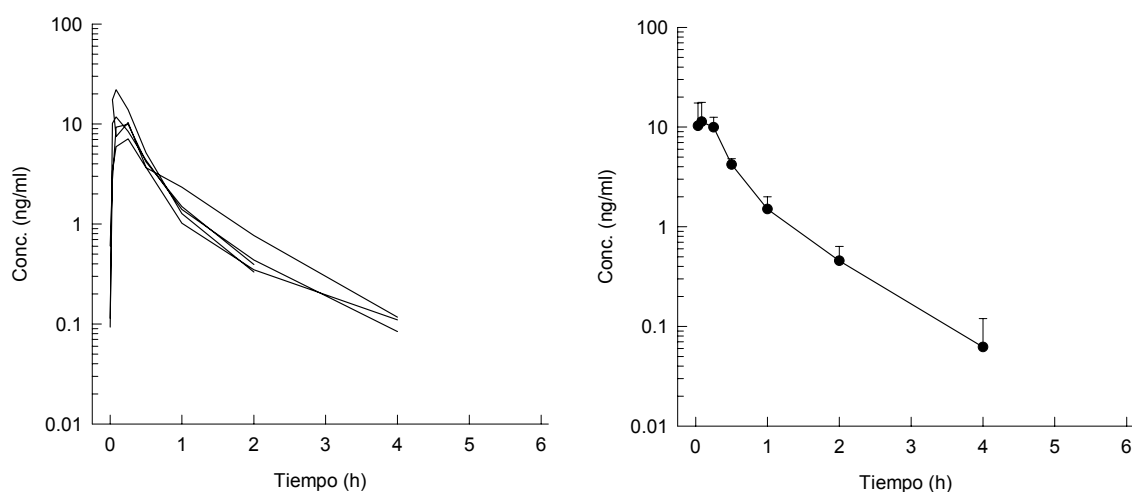


Figura 86. Representación gráfica de las concentraciones plasmáticas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración de una solución intramuscular a la dosis teórica de 7 µg/kg en el cerdo.

3.2.3.3 ANALISIS POBLACIONAL

El análisis farmacocinético poblacional de todos los datos obtenidos tras la administración de la lanreótida en el cerdo se ha realizado en diferentes etapas:

3.2.3.3.1 Exploración de datos

En este estudio se han utilizado un total de 11 cerdos, que recibieron un total de 15 tratamientos con lanreótida a la misma dosis teórica por dos vías distintas:

- **10 cerdos:** recibieron 1 bolus intravenoso de 7 µg/kg
- **5 cerdos:** recibieron 1 administración intramuscular de 7 µg/kg en régimen de dosis única.

En la Tabla 99, se recoge el número de animales, los intervalos de tiempo de recogida de muestra y el número de muestras para cada vía.

Vía de Administración	Dosis (µg/kg)	DOS	Nº Cerdos	Intervalo Recogida de Muestras	Número de Muestras por Cerdo
Bolus iv	7 µg/kg	11	10	0 h - 8 h	7 - 11
Dosis Unica im	7 µg/kg	13	5	0 h - 6 h	6 - 7

DOS: código de identificación de las distintas vías de administración

Tabla 99. Exploración de datos para cada vía de administración en el cerdo.

En la Tabla 99, se observa que para el análisis poblacional en el cerdo, se dispone de 2 vías de administración (bolus intravenoso y administración intramuscular) a una sola dosis de 7 µg/kg. Se han utilizado un número de 10 y 5 cerdos para cada vía de administración (iv e im, respectivamente), con un intervalo de recogida de muestras de 0h a 8h para la vía intravenosa y de 0h a 6h para la vía intramuscular, y con un número de muestras por individuo que oscila de 6 a 11. Mediante este diseño, un total de 11 cerdos recibieron tratamiento con lanreótida a diferentes vías de administración, permitiendo el análisis de 123 muestras con concentración de lanreótida cuantificable.

La Figura 87 representa la distribución de los tiempos de muestreo para cada uno de los tratamientos realizados en el cerdo incluidos en el análisis. En esta figura, con la finalidad de facilitar la identificación, se han recodificado los animales tras la administración intramuscular de la siguiente manera: 13039.4, 13065.1, 13072.1, 13110.2 y 13111.5, que corresponden a la identificación original del animal 39.4, 65.1, 72.1, 110.2 y 111.5, respectivamente.

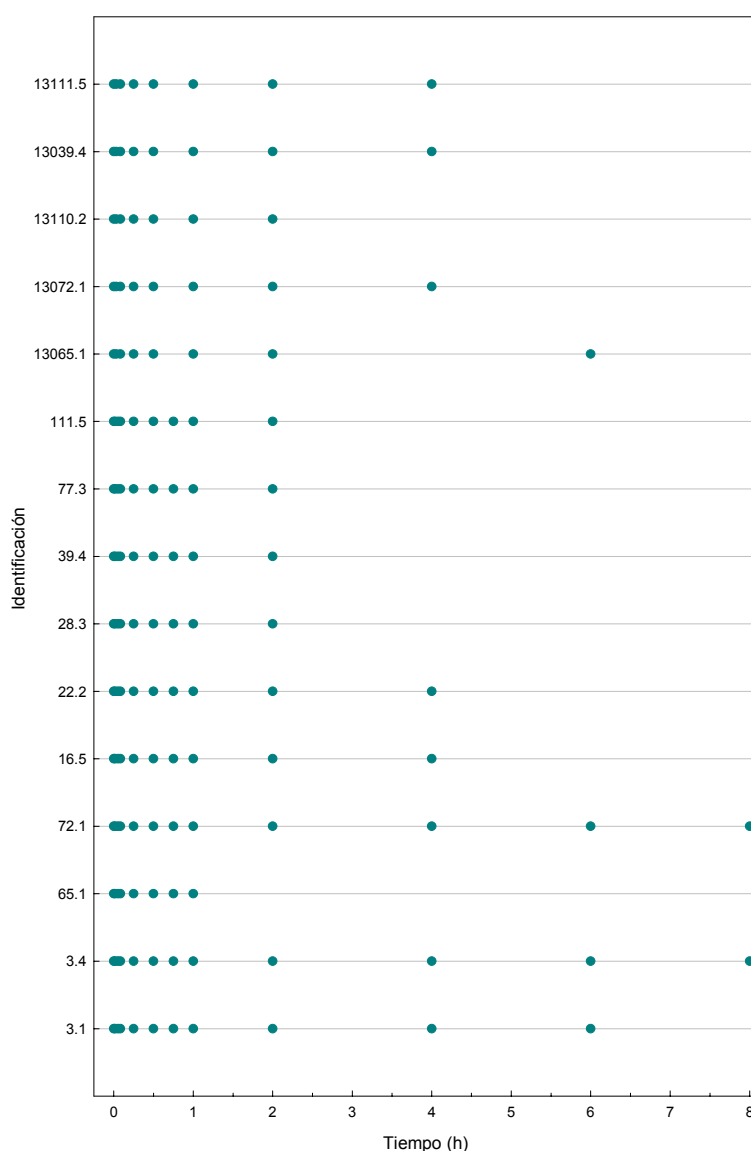


Figura 87. Distribución de los tiempos de muestreo para cada cerdo.

En la Tabla 99, se observa que para la vía iv, en general, se dispone de un número superior de muestras con niveles de lanreótida cuantificables a tiempos más prolongados que tras la administración por vía im. Todos los valores de concentración inferiores al límite de cuantificación (0.078 ng/ml) no se incluyeron en el análisis.

La Figura 88 representa la totalidad de las observaciones tras la administración de un bolus iv y de una solución im en función del tiempo normalizadas por la dosis real administrada, en la que se puede observar que no existen valores anormalmente pequeños o elevados. Los perfiles cinéticos representados en esta figura presentan una variabilidad moderada y parecen reflejar que la vía de administración no modifica el comportamiento cinético de la lanreótida.

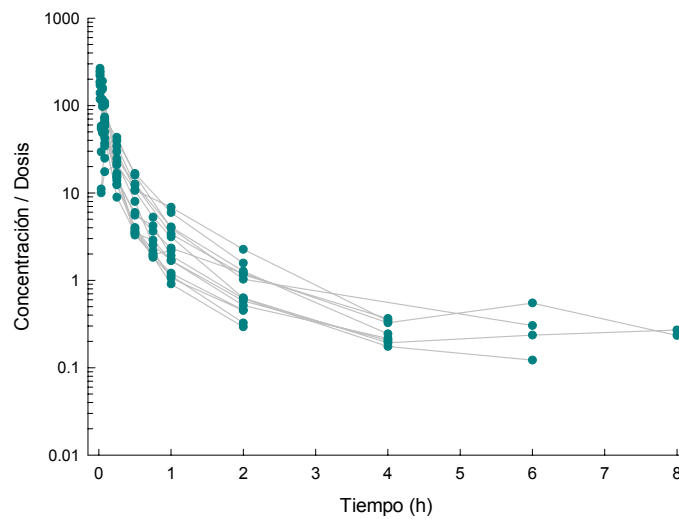


Figura 88. Perfiles de concentración plasmáticas normalizadas por la dosis tras administración de una solución im y de un bolus iv a la dosis de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en función del tiempo.

Para el análisis farmacocinético en el cerdo, sólo se dispuso de dos covariables demográficas: el peso (WGT) y el sexo (SEX). Las distribuciones de ambas covariables se encuentran representadas en la Figura 89. El peso recogido durante todo el estudio no presenta una distribución normal, posiblemente debido al bajo número de individuos incluidos en el estudio (11 cerdos), y presenta un valor mínimo y máximo de 35.8 y 107.2 kg respectivamente. En la distribución del sexo, puede observarse que el número de cerdos macho (SEX=1) es similar al número de hembras (SEX=2).

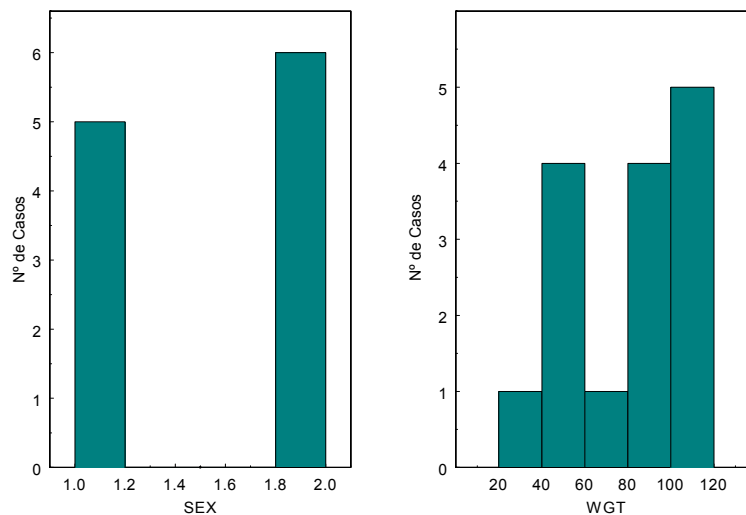


Figura 89. Histogramas de las covariables peso y sexo recogida en el estudio en el cerdo.

En base a esta exploración gráfica puede concluirse que en función de las covariables estudiadas no se ha identificado ningún posible valor aberrante.

3.2.3.3.2 *Modelo Estructural Básico*

A continuación se describe el desarrollo de los distintos modelos analizados, con la finalidad de encontrar el mejor modelo que permita describir el comportamiento farmacocinético de la lanreótida en el cerdo. De la Tabla 100 a la Tabla 101, se detallan la totalidad de los modelos ajustados a los perfiles de concentración de la lanreótida en el cerdo, para obtener el modelo básico y final, así como las hipótesis y tomas de decisión realizadas durante el proceso de modelización.

Estrategia		Modelo	Aspectos cuantitativos y cualitativos	Δ Obj	Respecto Modelo	Selección Modelo	Decisión
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Bicompartimental CL, V2, KA, F1 Aditivo + Proporcional FO - -	Run400	Obj: 269.1 1 No puede estimar correctamente IIV en V2 y F1 2 No estima bien los valores altos de Conc.	-	-	Run400	Eliminar IIV en V2 y F1
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Bicompartimental CL, KA Aditivo + Proporcional FO - -	Run401	Obj: 274.4 1 No estima bien los valores altos de Conc.	5.3	Run400	Run401	Incluir un nuevo compartimento (Modelo Tricompartimental)
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, KA Aditivo + Proporcional FO - -	Run402	Obj: 251.2 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run401 2 Estimación de todos los parámetros es correcta	-23.2	Run401	Run402	Incluir IIV en V2
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, KA Aditivo + Proporcional FO - -	Run403	Obj: 250.9 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run402 2 No puede estimar correctamente IIV en V2	-0.3	Run402	Run402	Incluir IIV en Q3
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, Q3, KA Aditivo + Proporcional FO - -	Run404	Obj: 251.2 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run402	0.0	Run402	Run402	Incluir IIV en V3
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V3, KA Aditivo + Proporcional FO - -	Run405	Obj: 251.2 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run402 2 Precisión elevada en IIV V3	0.0	Run402	Run402	Incluir IIV en Q4 Excluir parte aditiva del error residual
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, Q4, KA Proporcional FO - -	Run406	Obj: 244.4 1 Disminución significativa ($p < 0.010$) de la Obj respecto modelo Run402	-6.9	Run402	Run406	Incluir IIV en V4
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, Q4, V4, KA Proporcional FO - -	Run407	Obj: 244.3 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run406 2 Error de ajustado	-0.1	Run406	Run406	Incluir IIV en F1
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, Q4, KA, F1 Proporcional FO - -	Run408	Obj: 247.4 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run406 2 No puede estimar correctamente IIV en F1	3.0	Run406	Run406	Eliminar IIV en KA

Modelo PK: Modelo farmacocinético seleccionado

IIV: Parametros con variabilidad interindividual

REM: Modelo del error residual

EM: Método de estimación. FO (First Order) o FOCEI (First Order Conditional Estimation with ε - η Interaction)

COV: Covarianza entre variabilidades interindividuales

COVAR: Covariables categóricas o continuas incluidas en el modelo

Obj: Valor de la función objetiva

Tabla 100. Desarrollo del modelo en la cerdo (1ª Parte).

Estrategia		Modelo	Aspectos cuantitativos y cualitativos	Δ Obj	Respecto Modelo	Selección Modelo	Decisión
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, Q4 Proporcional FO - -	Run409	Obj: 248.2 1 Aumento significativo de la Obj respecto Run406	3.9	Run406	Run406	Fijar el valor de F1 a 1 (Run406)
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, Q4, KA Proporcional FO - -	Run410	Obj: 250.0 1 Ajustado correcto	5.6	Run406	Run410	Incluir covarianza $ETA_{CL} + ETA_{KA}$
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, Q4, KA Proporcional FO $ETA_{CL} + ETA_{Q4} + ETA_{KA}$ -	Run411	Obj: 247.5 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run410 2 Error de ajustado	-2.4	Run410	Run410	Cambiar método de estimación (FOCEI) sobre modelo Run410
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, Q4, KA Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run412	Obj: 217.9 1 No estima parte aditiva del error residual	-	-	Run412	Eliminar parte aditiva del error residual
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, Q4, KA Proporcional FOCEI - -	Run413 MODELO FINAL	Obj: 217.9 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run412	0.0	Run412	Run413	GAM indica la posibilidad de incluir SEX como covariable en el CL (Run413)
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, Q4, KA Proporcional FOCEI - SEX_{CL}	Run414	Obj: 209.6 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run413 2 Error de ajustado	-8.2	Run413	Run413	GAM indica la posibilidad de incluir SEX como covariable en el V2 (Run413)
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, Q4, KA Proporcional FOCEI - SEX_{V2}	Run415	Obj: 216.7 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run413	-1.1	Run413	Run413	Incluir SEX como covariable en el V4 (Run413)
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, Q4, KA Proporcional FOCEI - SEX_{V4}	Run416	Obj: 216.2 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run413	-1.7	Run413	Run413	Incluir DOS como covariable en el KA (Run413)
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, Q4, KA Proporcional FOCEI - DOS_{KA}	Run417	Obj: 213.9 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run413 2 Error de ajustado	-4.0	Run413	Run413	Incluir periodo de latencia
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricomp + Alag CL, Q4, KA Proporcional FOCEI - -	Run418	Obj: 217.9 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run413	0.0	Run413	Run413	-

Modelo PK: Modelo farmacocinético seleccionado

IIV: Parametros con variabilidad interindividual

REM: Modelo del error residual

EM: Método de estimación. FO (First Order) o FOCEI (First Order Conditional Estimation with ϵ - η Interaction)

COV: Covarianza entre variabilidades interindividuales

COVAR: Covariables categóricas o continuas incluidas en el modelo

Obj: Valor de la función objetiva

Tabla 101. Desarrollo del modelo en el cerdo (2ª parte).

La Figura 90 muestra la evolución temporal de los niveles de fármaco en todos los cerdos tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

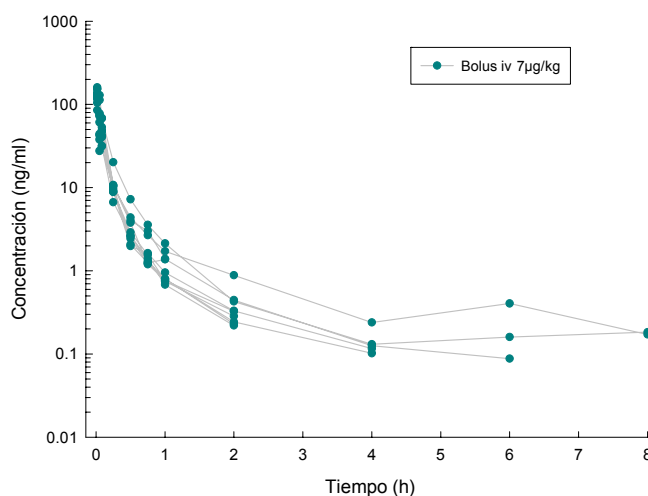
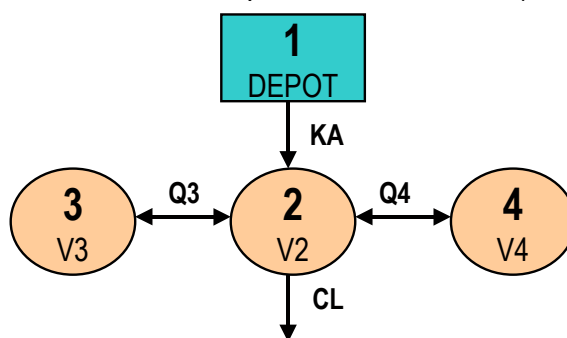


Figura 90. Perfiles de concentración de lanreótida tras la administración de un bolus iv de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en función del tiempo en el cerdo.

De acuerdo con los perfiles farmacocinéticos expuestos en la figura superior, se observa que la lanreótida administrada en el cerdo tiene un comportamiento cinético multi-compartimental, por este motivo, se ha empezado a modelar utilizando un modelo de cinética bicompartimental (#400) y no se ha explorado el modelo monocompartimental. El modelo de tres compartimentos (#402) resultó significativamente mejor, en términos de disminución del valor de la OBJ ($\Delta\text{Obj} = -23.2$), que el modelo de dos compartimentos (#401). En la Figura 91, se muestra el esquema del modelo tricompartmental utilizado (ver Material y Métodos).



KA: constante de absorción (h^{-1})

CL, Q3 y Q4: aclaramiento total, intercompartimental poco profundo y profundo (l/h)

V2, V3 y V4: volúmenes de distribución del compartimento central, del compartimento periférico poco profundo y del compartimento periférico profundo (l).

Figura 91. Modelo farmacocinético tricompartmental.

Los resultados obtenidos de los modelos #401-#409 mostraron que las variabilidades interindividuales asociadas a CL, Q4 y KA eran altamente significativas. Con relación al resto de parámetros farmacocinéticos (V2, Q3, V3, V4 y F1), la incorporación de más términos de variabilidad no estaba justificada.

En el modelo #410 se decidió fijar el valor de la biodisponibilidad (F1) a 1, ya que en los ajustados anteriores la F1 se encontraba muy próximo a este valor. Al incluir la covarianza (#411), no se obtiene una mejora en la función objetivo ($\Delta\text{Obj}=-2.4$), y presenta un error de ajustado. En estos modelos (#400 al #411), el método de estimación utilizado ha sido el FO. Al disponer de muchos datos para cada individuo es aconsejable el uso del método de estimación FOCEI, que es el método que se utilizó de aquí en adelante (#412). Al cambiar el método de estimación, el modelo (#412) no pudo estimar la parte aditiva del error residual. En el modelo #413, se comprobó que al excluir del modelo la parte aditiva del error residual, se obtenía una mejora significativa en la función objetivo.

En base a los resultados obtenidos, se concluyó que el modelo #413 fue considerado como el modelo estructural básico. Las características principales del modelo seleccionado son las siguientes:

- Modelo cinético tricompartmental con absorción y eliminación de primer orden, parametrizado en términos de aclaramientos y volúmenes.
- La variabilidad interindividual ha sido modelada en el CL, el Q4 y la KA utilizando un modelo proporcional (distribución log-normal).
- El modelo de error residual utilizado es el modelo proporcional a la concentración predicha.
- El método de estimación utilizado es el FOCEI.

Los estimados de los parámetros farmacocinéticos poblacionales en el cerdo aparecen representados en la Tabla 102.

Parámetro	Valor	±	Prec (%)	IIV (%)	Res (%)
CL	l/h	39.9	± 6.37	-	-
V2	l	4.35	± 5.08	-	-
Q3	l/h	10.7	± 12.90	-	-
V3	l	4.51	± 20.16	-	-
Q4	l/h	6.58	± 15.35	-	-
V4	l	53.6	± 59.89	-	-
KA	h ⁻¹	3.8	± 24.76	-	-
F1	-	1	± -	-	-
ETA _{CL}	-	0.0159	± 37.55	12.61	-
ETA _{Q4}	-	0.0835	± 57.72	28.90	-
ETA _{KA}	-	0.263	± 37.11	51.28	-
W_Prop	-	0.0895	± 12.29	-	29.92

Prec (%): Precisión expresada en coeficiente de variación (%)

IIV (%): Variabilidad interindividual expresada en coeficiente de variación (%)

Res (%): Variabilidad residual expresada en coeficiente de variación (%)

ETA: variabilidad interindividual

W_Prop: modelo de error residual proporcional

Tabla 102. Parámetros farmacocinéticos poblacionales en el cerdo (estructural básico).

Las principales características farmacocinéticas poblacionales en el cerdo son las siguientes:

- El aclaramiento total de la lanreótida (CL) y el volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario ($V_{ss}=V_2+V_3+V_4$) en el cerdo es de 39.9 l/h y 62.46 l, respectivamente, con una biodisponibilidad completa.
- Todos los parámetros han sido determinados con una precisión inferior al 40%, con la excepción de V_4 y ETA_{Q4} que están próximos al 60%.
- Las variabilidades interindividuales determinadas sobre el CL, Q_4 y la KA son del 12.6, 28.9 y 51.3% respectivamente, mientras que el error residual es de 29.92%.

3.2.3.3.3 Modelo de Covariables

El posible efecto de las covariables recogidas sobre la variabilidad de los parámetros CL, V_2 , V_4 y KA fue explorado en los modelos #414 al #417.

Para poder identificar los posibles efectos de las covariables sobre los parámetros en el modelo estructural básico (#413) se utilizaron dos métodos:

- GAM (Generalised Additive Modelling)
El GAM identificó dos covariables como posibles covariables predictoras de varios parámetros farmacocinéticos:
 - SEX (sexo) sobre el CL y V_4
 - DOS (dosis) sobre KA
- Exploración gráfica
Se exploró la distribución de los parámetros Bayesianos individuales (obtenidos por el modelo #413) vs las covariables identificadas por el GAM. En la Figura 92 se representan en las tres gráficas de la izquierda los valores individuales de los parámetros CL, V_4 y KA agrupados por sexo; en las tres gráficas de la derecha se representan los valores individuales de los parámetros CL, V_4 y KA agrupados por la dosis recibida. Se confirma gráficamente que:
 - No existe una evidente correlación entre el V_4 y la KA, y las covariables sexo (SEX) y dosis (DOS).
 - Respecto al CL, se observa gráficamente que parece haber una cierta tendencia en función de las dos covariables, ya que el CL parece tener valores distintos en función del sexo y la dosis.

Se han incluido las covariables identificadas por el GAM en los modelos NONMEM del #414 al #417, y en ninguno de estos modelos se han encontrado diferencias significativas en la función objetiva con respecto al modelo estructural básico #413. En el modelo #418 se comprobó que la inclusión del periodo de latencia no estaba justificada.

Por tanto, se concluye que no es significativo el incluir alguna covariable en el modelo estructural básico (#413).

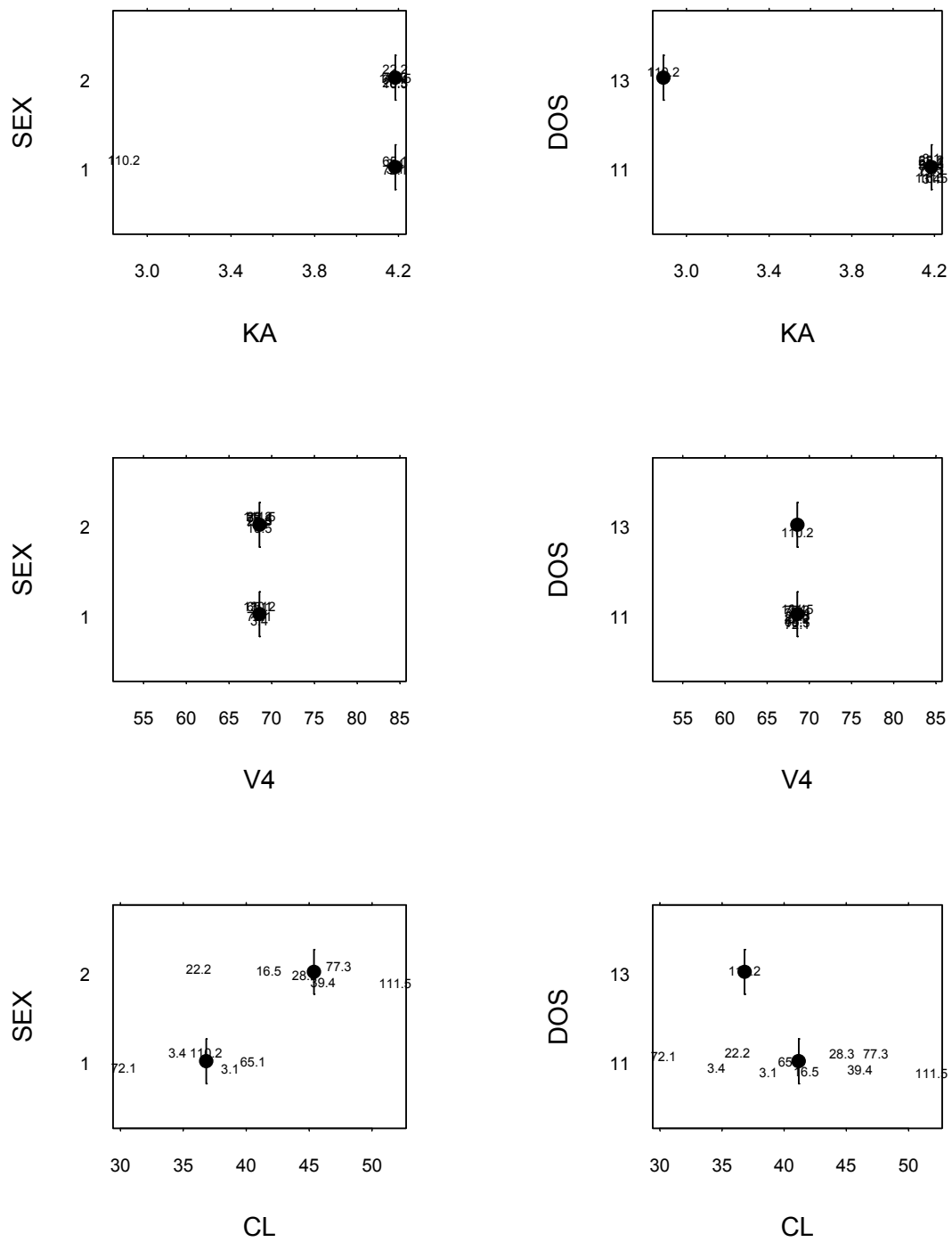


Figura 92. Relación de los parámetros Bayesianos individuales CL, V4 y KA vs las covariables SEX y DOS.

3.2.3.3.4 *Modelo Final*

El modelo poblacional final seleccionado, de acuerdo con el desarrollo del modelo realizado, es el modelo estructural básico (#413), modelo donde no se incluye de ninguna covariable. Las características principales del modelo final seleccionado están detalladas en el apartado 3.2.3.3.2. Los parámetros farmacocinéticos principales, el aclaramiento total de la lanreótida (CL) y el volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario ($V_{ss}=V_2+V_3+V_4$) en el cerdo son de 39.9 l/h y 62.46 l, respectivamente, presentando una biodisponibilidad completa al administrar la lanreótida por vía intramuscular.

En la Tabla 103 se recogen los parámetros farmacocinéticos poblacionales expresados en microconstantes y macroconstantes, y la Figura 93 muestra el esquema del modelo tri-compartimental expresado en microconstantes.

MICROCONSTANTES		MACROCONSTANTES	
$K = CL/V_2 =$	9.17 h ⁻¹	α	13.67 h ⁻¹
$K_{23} = Q_3/V_2 =$	2.46 h ⁻¹	β	1.86 h ⁻¹
$K_{32} = Q_3/V_3 =$	2.37 h ⁻¹	γ	0.1050 h ⁻¹
$K_{24} = Q_4/V_2 =$	1.513 h ⁻¹	$t_{1/2\alpha}$	0.051 h
$K_{42} = Q_4/V_4 =$	0.1228 h ⁻¹	$t_{1/2\beta}$	0.373 h
$V = V_2 =$	4.35 l	$t_{1/2\gamma}$	6.60 h
$t_{1/2k} = LN(2)/K$	0.0756 h		

Tabla 103. Parámetros farmacocinéticos poblacionales de la lanreótida expresados en microconstantes y macroconstantes en el cerdo.

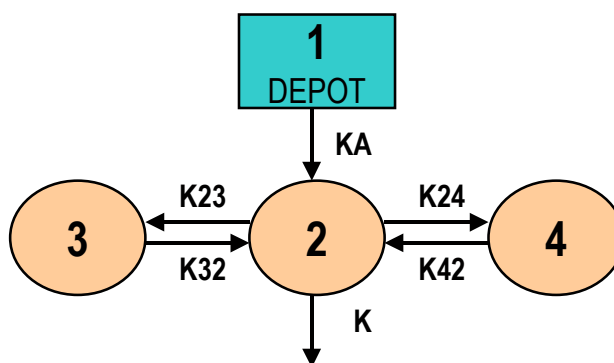


Figura 93. Esquema del modelo tricompartmental expresado en microconstantes.

Mediante este tratamiento, se ha estimado un valor de la semivida aparente de eliminación de la lanreótida en el cerdo de 6.60 horas.

Finalmente, se ha realizado una exploración de las predicciones y los parámetros obtenidos por el modelo final (#413), para confirmar la validez del modelo:

- Se comprueban los gráficos más significativos para valorar la bondad del ajustado (Figura 94); éstos indican que no existe una evidente especificación errónea en el modelo final:
 - ✓ La gráfica superior izquierda muestra las predicciones típicas de la población (PRED) vs la variable dependiente (DV= valores de concentración observados). La línea de identidad cruza por el medio de los datos.
 - ✓ La gráfica superior derecha muestra las predicciones individuales (IPRED) vs la variable dependiente (DV). La línea de identidad cruza por el medio de los datos.
 - ✓ La gráfica inferior izquierda muestra los valores absolutos para los residuales individuales ponderados ($|IWRES|$) vs las predicciones individuales (IPRED). No se observan tendencias marcadas.
 - ✓ La gráfica inferior derecha muestra los residuales ponderados (WRES) vs la variable independiente (TIME). Esta gráfica da información acerca del modelo de error residual y permite diagnosticar el ajustado, indicando que el modelo estructural es adecuado al no mostrar tendencias relevantes.

En todas estas gráficas, se muestran la totalidad de los puntos correspondientes a cada individuo incluido en el análisis.

En la Figura 95, se puede observar distintas representaciones gráficas de los valores individuales predichos (IPRED) versus los valores observados (DV), por intervalos de concentración predicha. De esta manera se permite observar que el ajustado es correcto (la línea de identidad atraviesa por el medio de los datos) para la mayoría de las concentraciones.

Estos resultados confirman que el modelo farmacocinético (tricompartimental) y el modelo de error (proporcional) con FOCEI utilizados son modelos razonables para estos datos. No se observan tendencias marcadas y todos los individuos están bien caracterizados.

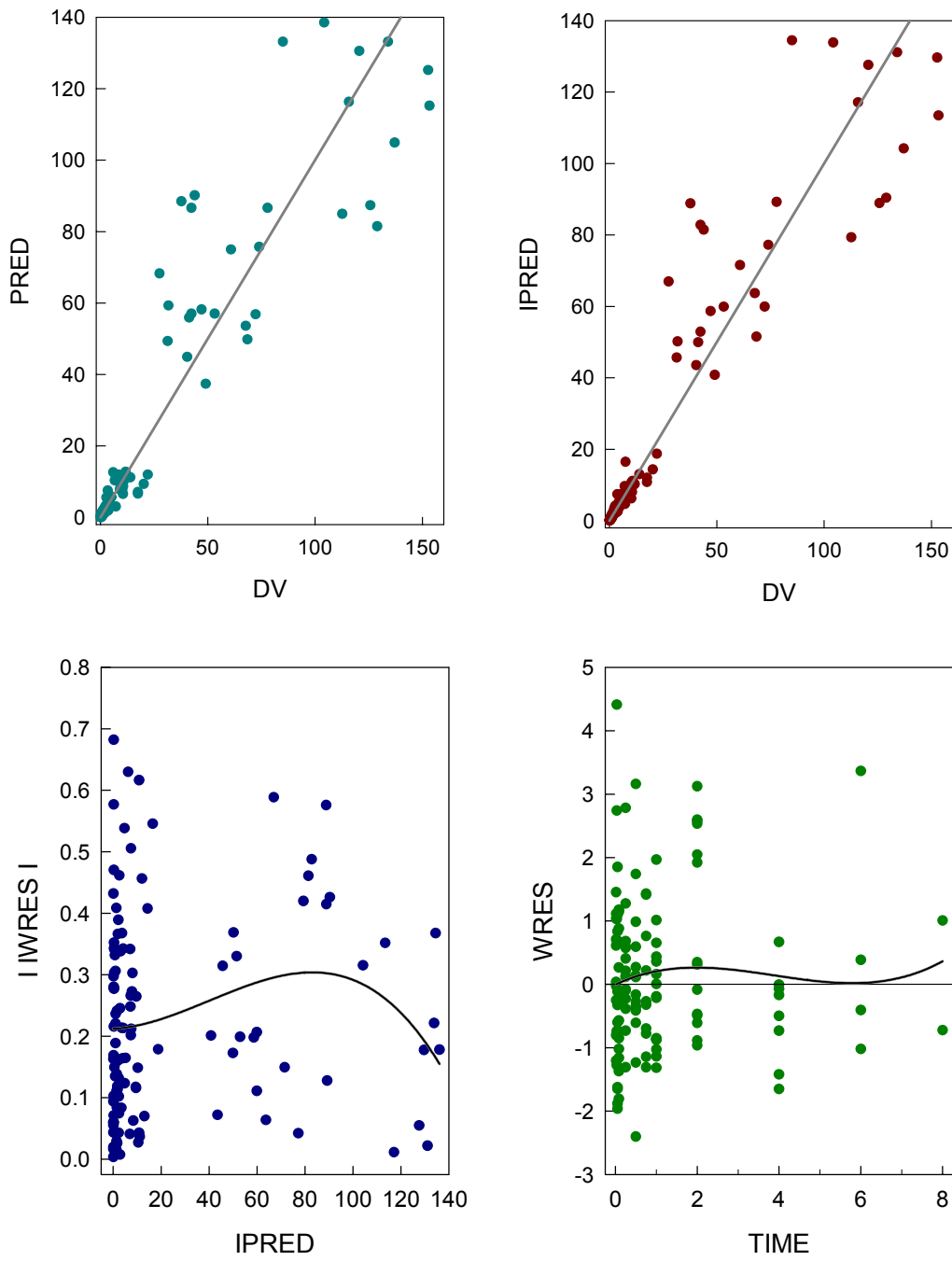


Figura 94. Gráficas de bondad de ajustado para el modelo final en el cerdo.

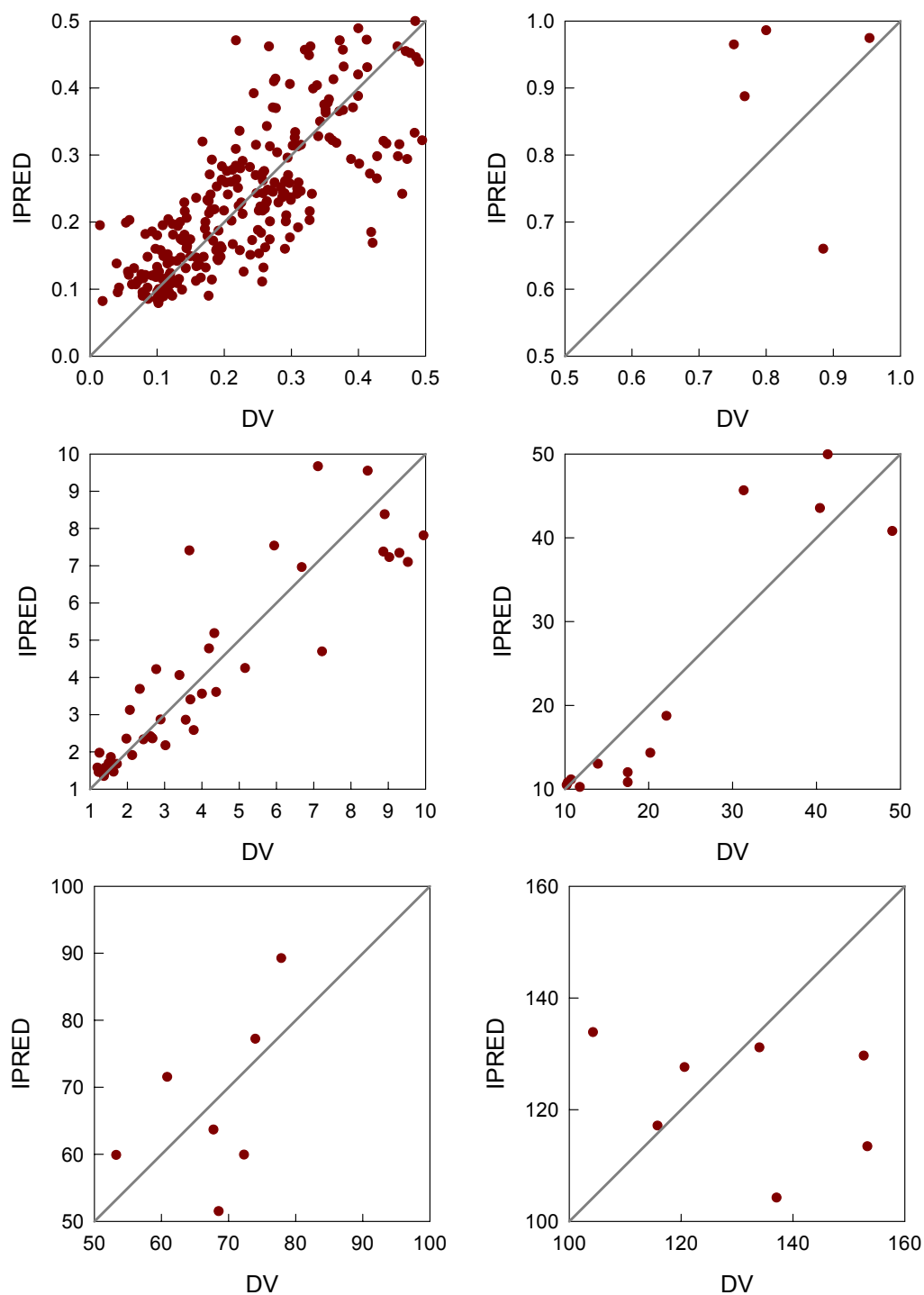


Figura 95. Representación gráfica de los valores individuales predichos (IPRED) frente los valores observados (DV), por intervalos de concentración predicha para el modelo final.

- La distribución de los estimados Bayesianos de η_1 (ETA_{CL}), η_2 (ETA_{Q4}) y η_3 (ETA_{KA}) se muestran en la Figura 96, revelando una distribución alrededor de cero en los estimados de estos parámetros. La variabilidad sobre KA (ETA_{KA}), presenta una distribución con cortes, causada por el número pequeño de animales administrados por la vía intramuscular ($n=5$).

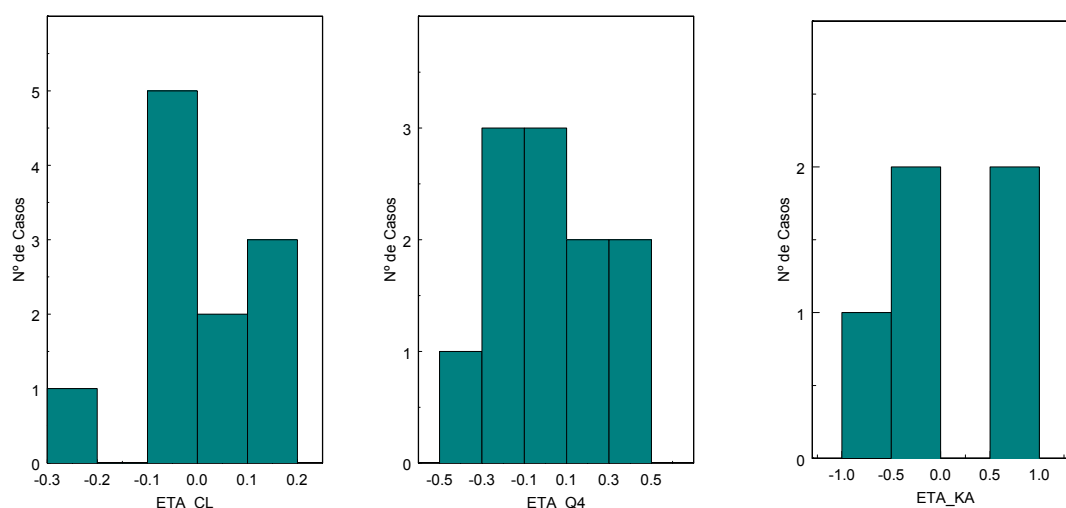


Figura 96. Distribución de los estimados Bayesianos individuales que conforman la variabilidad interindividual en el CL (ETA_{CL}), Q4 (ETA_{Q4}) y en KA (ETA_{KA}).

- Los valores de los parámetros Bayesianos individuales se muestran en la Tabla 104. Los parámetros Bayesianos individuales sólo son distintos al valor típico poblacional, en aquellos casos donde se ha incluido la variabilidad interindividual (CL, Q4 y KA).

El valor de la media obtenido para las estimas Bayesianas para el CL, Q4 y KA es de 40.21 l/h, 6.74 l y 4.256 h⁻¹, respectivamente; valores muy similares al valor típico poblacional predicho en el modelo final (39.4 l/h, 6.6 l y 3.802 h⁻¹, respectivamente).

ID	KA	CL	V2	Q3	V3	Q4	V4	F1	ETAQL	ETAQ4	ETAKA	VIA
3.1	3.802	39.029	4.352	10.72	4.515	4.859	53.58	-	-0.023	-0.303	-	iv
3.4	3.802	36.361	4.352	10.72	4.515	9.781	53.58	-	-0.093	0.396	-	iv
65.1	6.722	37.255	4.352	10.72	4.515	7.51	53.58	-	-0.069	0.132	-	iv
65.1	6.722	37.255	4.352	10.72	4.515	7.51	53.58	1	-0.069	0.132	0.570	im
72.1	1.929	32.274	4.352	10.72	4.515	5.13	53.58	-	-0.213	-0.249	-	iv
72.1	1.929	32.274	4.352	10.72	4.515	5.13	53.58	1	-0.213	-0.249	-0.678	im
16.5	3.802	41.981	4.352	10.72	4.515	6.155	53.58	-	0.050	-0.067	-	iv
22.2	3.802	36.873	4.352	10.72	4.515	4.998	53.58	-	-0.079	-0.275	-	iv
28.3	3.802	44.364	4.352	10.72	4.515	6.229	53.58	-	0.106	-0.055	-	iv
39.4	6.602	41.587	4.352	10.72	4.515	8.883	53.58	-	0.041	0.300	-	iv
39.4	6.602	41.587	4.352	10.72	4.515	8.883	53.58	1	0.041	0.300	0.552	im
77.3	3.802	46.764	4.352	10.72	4.515	5.681	53.58	-	0.158	-0.147	-	iv
111.5	3.19	47.606	4.352	10.72	4.515	7.738	53.58	-	0.176	0.162	-	iv
111.5	3.19	47.606	4.352	10.72	4.515	7.738	53.58	1	0.176	0.162	-0.175	im
110.2	2.838	38.212	4.352	10.72	4.515	7.133	53.58	1	-0.044	0.080	-0.293	im
Media	4.256	40.21	4.35	10.72	4.515	6.74	53.58	1	0.001	-0.002	-0.005	-
DS	2.244	4.72	-	-	-	1.63	-	-	0.118	0.236	0.549	-
CV(%)	52.73	11.74	-	-	-	24.16	-	-	-	-	-	-
Mediana	3.190	39.03	-	-	-	6.23	-	-	-0.023	-0.055	-0.175	-
Min	1.929	32.27	-	-	-	4.86	-	-	-0.213	-0.303	-0.678	-
Max	6.722	47.61	-	-	-	9.78	-	-	0.176	0.396	0.570	-
n	5	11				11			11	11	5	-

Tabla 104. Resumen de los parámetros farmacocinéticos Bayesianos individuales y medios obtenidos por el modelo poblacional final en el cerdo.

- Las gráficas individuales correspondientes a la concentración observada de lanreótida (DV, círculos granates), las predicciones individuales basadas en los parámetros Bayesianos individuales (IPRED, línea azul) y las predicciones basadas en los parámetros típicos en la población (PRED, línea punteada negra) vs la variable independiente (Tiempo) para todos los individuos se muestran en las Figura 97 y Figura 98.

En estas gráficas se observa que en todos los animales tratados, se obtiene una buena predicción de los niveles de lanreótida independientemente de la vía de administración.

Los resultados obtenidos en el modelo final, muestran que el modelo seleccionado es adecuado a la hora de describir la cinética de la lanreótida en el cerdo:

- No se observa ninguna tendencia en la relación predicciones poblacionales vs observaciones.
- Todos los animales están bien caracterizados.
- La distribución de los valores individuales que conforman la varianza estimada en CL, Q4 y KA están razonablemente dispuestos alrededor del valor 0.

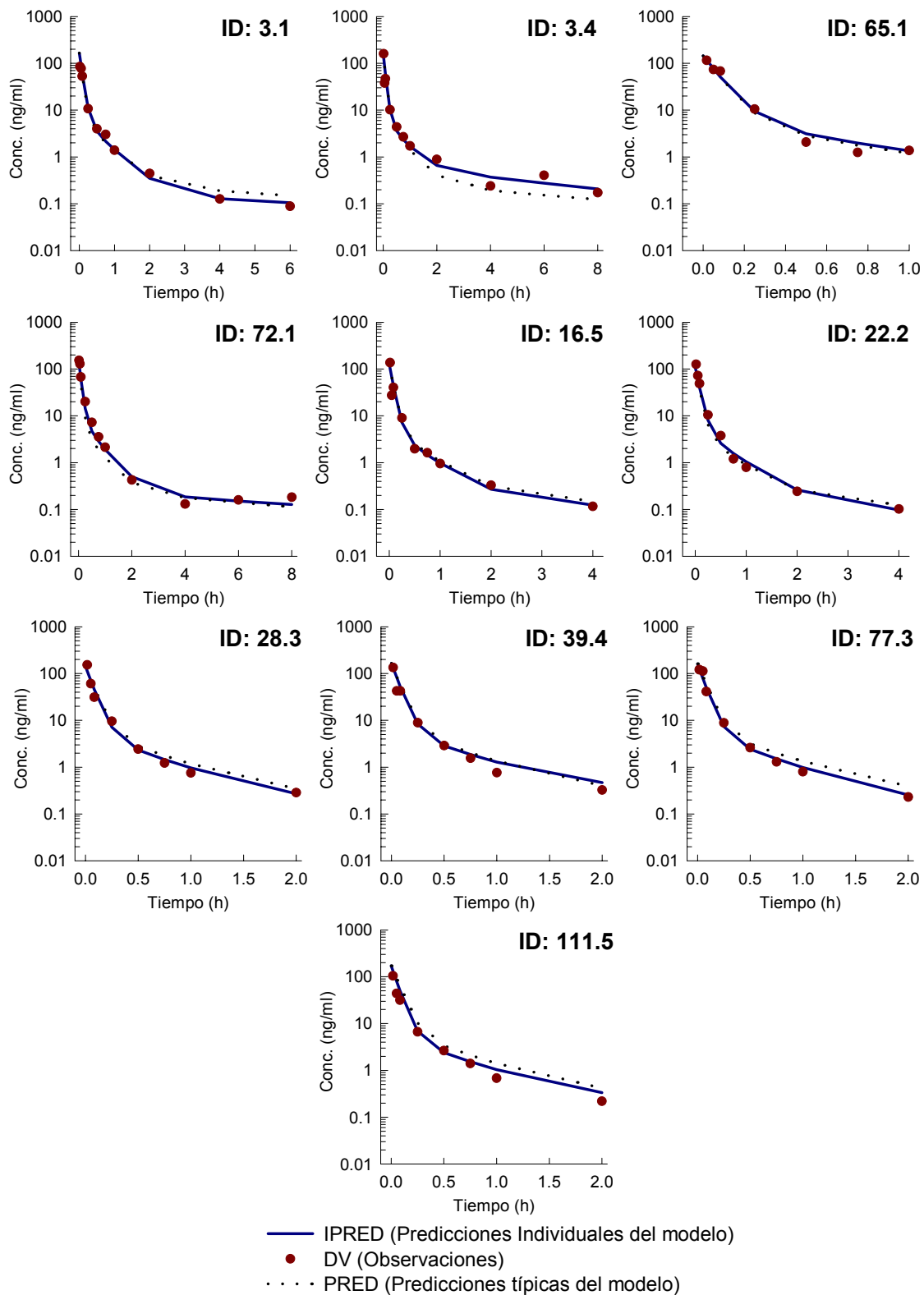


Figura 97. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los cerdos tras la administración de un bolus intravenoso de 7 µg/kg.

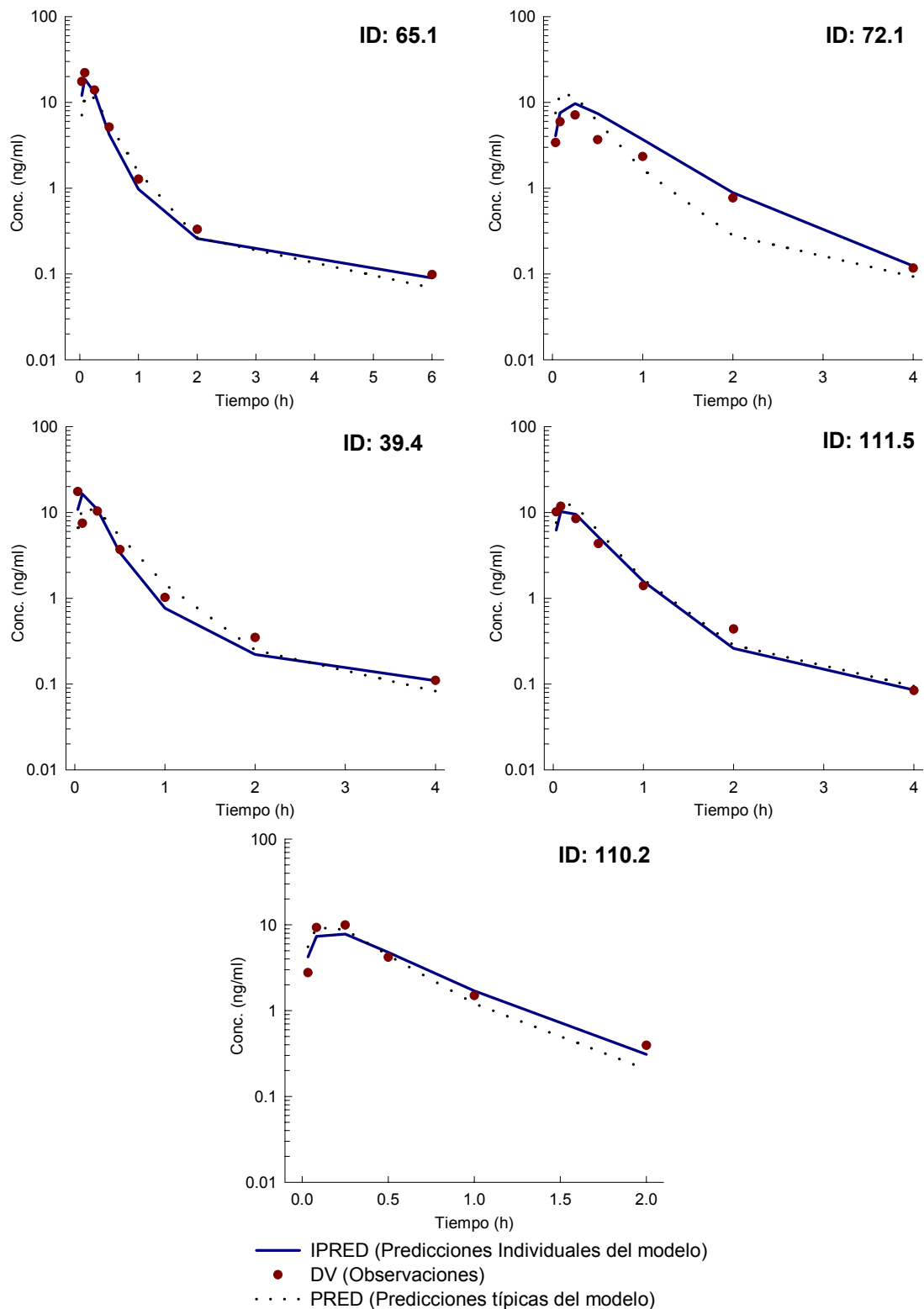


Figura 98. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los cerdos tras la administración intramuscular de 7 µg/kg.

3.2.3.3.5 Validación del Modelo

La validación del modelo ha confirmado la estabilidad y la capacidad de predicción del modelo final (#413). La validación del modelo se ha realizado en distintos pasos:

- Determinación del error de predicción:

La Tabla 105 muestra los valores de MPE (mediana del error de predicción) y MAPE (mediana del valor absoluto del error de predicción) para todos los parámetros incluidos en el modelo final después de la simulación de 100 nuevos datos y la posterior estimación de parámetros.

Debido a las dificultades encontradas al realizar las 100 simulaciones con el método de estimación FOCEI, se ha optado por realizar estas simulaciones utilizando el método FO. El motivo de este error posiblemente radica en el hecho de que el modelo final seleccionado es bastante complejo (tricompartimental, con variabilidad interindividual en varios parámetros, etc.).

Parámetros	Parámetros PK					
	CL	V2	Q3	V3	Q4	V4
MPE	-1.50	-1.84	5.14	8.43	5.40	-11.47
MAPE	5.39	4.02	8.13	13.19	15.27	36.29

Parámetros	Parámetros PK					
	KA	F1	ETA _{CL}	ETA _{Q4}	ETA _{KA}	W_Prop
MPE	-2.50	-	-22.96	-34.01	-30.80	-12.79
MAPE	14.87	-	47.77	54.13	49.24	16.09

Tabla 105. Valores de MPE y MAPE obtenidos durante el proceso de simulación.

El valor de MPE para todos los parámetros farmacocinéticos principales (CL, V2 y KA) están próximos a cero (-1.50%, -1.84% y -2.50%, respectivamente), y es inferior al 25%, con la excepción de la ETA_{Q4} y ETA_{KA} que son inferiores al 35%. Estos resultados indican que no hay errores en las estimas de los parámetros del modelo final.

- Validación cruzada:

Se excluye uno a uno cada uno de los 11 cerdos incluidos en el análisis. Del modelo #451 al #461 se ha ido excluyendo del análisis el siguiente cerdo: 3.1, 3.4, 16.5, 22.2, 28.3, 39.4, 65.1, 72.1, 77.3, 110.2 y 111.5 respectivamente. En la Tabla 106, se muestran los parámetros poblacionales estimados en el análisis de validación cruzada para cada uno de los distintos modelos ensayados.

Modelo	Parámetros PK											
	CL	V2	Q3	V3	Q4	V4	KA	F1	ETA _{CL}	ETA _{Q4}	ETA _{KA}	W_Prop
#413	39.9	4.35	10.70	4.51	6.58	53.60	3.80	1	0.0159	0.084	0.263	0.090
#451	40.2	4.14	10.40	3.60	6.86	39.6	3.66	1	0.0180	0.0902	0.258	0.0897
#452	21.2	4.34	10.40	4.87	24.30	1230*	3.70	1	0.0238	0.0375	0.259	0.0907
#453	40.0	4.30	10.90	4.33	6.58	47.8	3.78	1	0.0175	0.1020	0.263	0.0893
#454	40.3	4.52	11.30	5.14	7.48	71.1	3.93	1	0.0171	0.0686	0.262	0.0918
#455	39.5	4.35	11.10	4.70	6.73	56.4	3.83	1	0.0160	0.0863	0.262	0.0912
#456	38.8	4.32	10.40	4.39	6.50	62.1	3.23	1	0.0181	0.0668	0.224	0.0825
#457	40.8	4.41	11.40	4.61	6.72	55.3	3.26	1	0.0170	0.0899	0.214	0.0938
#458	41.3	4.31	10.20	4.58	6.16	41.4	4.60	1	0.0097	0.1100	0.151	0.0866
#459	38.7	4.41	11.30	4.96	7.38	73.3	3.88	1	0.0135	0.0716	0.263	0.0936
#460	40.2	4.33	10.80	4.44	6.49	51.8	4.09	1	0.0167	0.0851	0.306	0.0900
#461	38.8	4.39	10.40	4.29	6.36	51.2	3.99	1	0.0130	0.0918	0.336	0.0825
Media	38.2	4.35	10.78	4.54	8.32	55.00	3.81	1	0.0164	0.0818	0.254	0.0892
DE	5.7	0.09	0.44	0.41	5.31	11.28	0.38	-	0.0036	0.0198	0.048	0.0039
CV%	14.91	2.15	4.10	9.09	63.84	20.51	9.91	-	21.72	24.25	18.80	4.35
Mediana	40.0	4.34	10.80	4.58	6.72	53.55	3.83	-	0.0170	0.0863	0.262	0.0900
Min	21.2	4.14	10.20	3.60	6.16	39.60	3.23	-	0.0097	0.0375	0.151	0.0825
Max	41.3	4.52	11.40	5.14	24.30	73.3	4.60	-	0.0238	0.1100	0.336	0.0938

*: valor excluido de la media

Tabla 106. Resultados de la validación cruzada.

En esta tabla, se observa que tanto los valores de los parámetros para cada modelo como la mediana global, fueron muy similares a los obtenidos en el modelo final (#413), con la excepción del modelo #452 (donde se ha eliminado el cerdo 3.4). En este nuevo ajustado (#452) se obtiene un valor de V4 muy alto. La estimación errónea del V4 al excluir este cerdo, se produce ya que es justamente este animal el que dispone de más valores de concentración en la fase terminal (presenta nivel cuantificable de lanreótida a las 8 horas), y por tanto al excluirlo, no permite estimar correctamente este parámetro.

Se obtienen unos valores medios de 38.2 l/h y 63.88 l para el CL y el Vss, respectivamente; valores muy próximos a los obtenidos en el modelo final 39.9 l/h y 62.46 l para el CL y Vss, respectivamente.

A pesar de que hay un animal que parece tener cierta influencia en el ajustado, no se ha considerado suficientemente relevante, ya que el modelo final es capaz de predecir con precisión y exactitud el perfil farmacocinético de la lanreótida en todos los animales.

- Mínimo local

Para detectar si la minimización del ajustado del modelo final no se encuentra en un mínimo local, se ha realizado un nuevo análisis modificando los valores de las estimas iniciales aproximadamente un 25%.

En la Tabla 107, se muestran los valores de las estimas iniciales utilizados en modelo final (#413) y en los modelos para la detección del mínimo local (#430 y #431). En el modelo #430 se han modificado las estimas iniciales al alza, mientras que en el modelo #431 se han modificado a la baja.

Modelo	Estimas Iniciales											
	CL	V2	Q3	V3	Q4	V4	KA	F1	ETA _{CL}	ETA _{Q4}	ETA _{KA}	W_Prop
#413	35	2.5	10.0	6.0	2.0	40.0	4.0	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5
#430	42.0	3.00	12.00	7.20	2.40	48.00	4.80	1.0	0.60	0.60	0.60	0.60
#431	28.0	2.00	8.00	4.80	1.60	32.00	3.20	1.0	0.40	0.40	0.40	0.40

Tabla 107. Estimas iniciales para la detección del mínimo local.

En la Tabla 108, se resumen los resultados obtenidos para cada parámetro en el modelo final y en los modelos para la detección del mínimo local.

Modelo	Parámetros Finales											
	CL	V2	Q3	V3	Q4	V4	KA	F1	ETA _{CL}	ETA _{Q4}	ETA _{KA}	W_Prop
#413	39.9	4.35	10.70	4.51	6.58	53.60	3.80	1	0.0159	0.084	0.263	0.090
#430	39.9	4.35	10.70	4.51	6.58	53.50	3.80	1	0.0160	0.084	0.263	0.090
#431	39.9	4.35	10.70	4.51	6.58	53.50	3.80	1	0.0159	0.084	0.263	0.090

Tabla 108. Parámetros finales determinados en la detección del mínimo local.

En esta tabla, se observa que los nuevos valores de los parámetros obtenidos en los dos nuevos ajustados (#430 y #431) son idénticos a los del modelo final (#413), con la excepción de ETA_{KA}. Esta diferencia encontrada se ha considerado aceptable, ya que sólo afectan a la tercera cifra significativa respecto a los resultados del modelo final.

Estos resultados confirman que el modelo final no se encuentra en un mínimo local.

3.2.3.3.6 Exploración del Modelo Final

Los resultados obtenidos durante los procesos de selección del modelo poblacional y la posterior validación, sugieren que tanto el modelo seleccionado (#413) como las estimas de los parámetros presentan una robustez adecuada. Con el fin de comprobar la capacidad de predicción del modelo final, se comparó sobre un individuo tipo, el efecto de las diferentes vías de administración sobre la cinética de la lanreótida en el cerdo. Se simuló (en base a los estimados obtenidos en el modelo final) el perfil cinético de un individuo tipo administrado por vía intravenosa (bolus) y por vía intramuscular a la dosis de 7 µg/kg 1000 veces y se comparó con los valores observados.

En la Figura 99, se resume el comportamiento cinético de la lanreótida tras la administración de la misma dosis (7 µg/kg) en distintas vías de administración (intravenosa e intramuscular). En estas gráficas se representan los valores observados (círculos granates) y los valores predichos mediante el proceso de simulación para cada dosis ensayada. Las líneas punteadas inferior y superior que cubren el 90% de las predicciones, fueron construidas calculando para cada tiempo el percentil 5% y 95% de las 1000 simulaciones realizadas. También se representa el percentil 50% (línea azul).

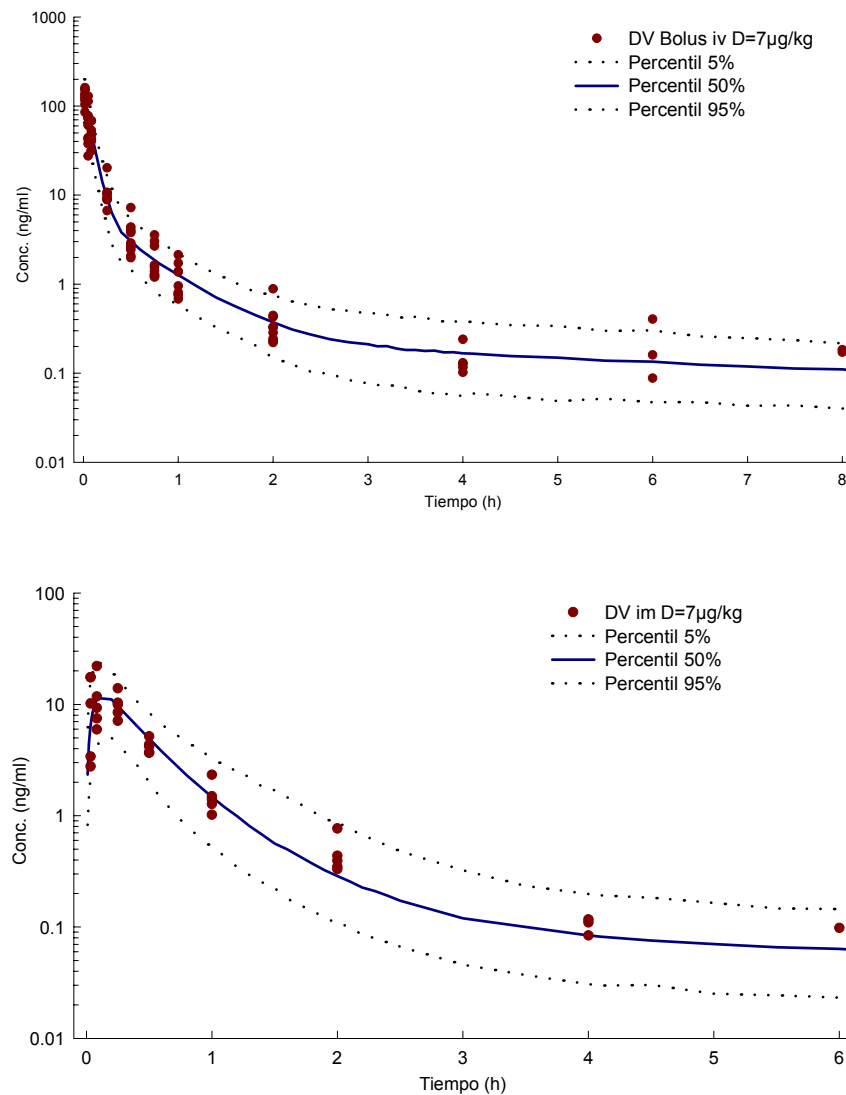


Figura 99. Representación gráfica de las concentraciones plasmáticas de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, tras la administración intramuscular y de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 7 µg/kg en el cerdo.

En estas gráficas, se observa que, el modelo permite describir correctamente la cinética de la lanreótida en el cerdo por las dos vías de administración (bolus iv y administración im) a la dosis de 7 µg/kg, ya que en general todas las concentraciones observadas se encuentran distribuidas alrededor de la línea que marca el percentil 50% de las simulaciones a partir del modelo final, y además se encuentran entre las líneas punteadas inferior (percentil 5%) y superior (percentil 95%) que cubren el 90% de las predicciones.

Se concluye que el modelo farmacocinético poblacional desarrollado para el cerdo, permite describir con mucha fiabilidad el perfil cinético de la lanreótida en el cerdo.

3.2.4 ESTUDIOS FARMACOCINETICOS EN EL HOMBRE

3.2.4.1 DOSIS UNICA BOLUS INTRAVENOSO

3.2.4.1.1 Solución de administración

En la Tabla 109, se muestran las soluciones empleadas para la administración de un bolus intravenoso de lanreótida junto con algunas características demográficas (peso, edad y sexo) para cada individuo.

Las dosis reales administradas expresadas en $\mu\text{g}/\text{kg}$ fueron muy cercanas a los 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ teóricos.

Ident.	Sexo	Grupo Dosis	Dosis Teórica	Edad (años)	Peso (kg)	Volumen Adm. (ml)	Conc. Sol. Adm. ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Dosis (μg)	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
1	Macho	11	Bolus iv 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	26	74.0	0.52	1000	518.0	7
2	Hembra	11	Bolus iv 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	23	51.0	0.36	1000	357.0	7
3	Macho	11	Bolus iv 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	24	69.0	0.48	1000	483.0	7
4	Hembra	11	Bolus iv 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	26	60.0	0.42	1000	420.0	7
5	Macho	11	Bolus iv 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	30	71.0	0.50	1000	497.0	7
6	Hembra	11	Bolus iv 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	23	55.6	0.39	1000	389.2	7
7	Hembra	11	Bolus iv 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	22	59.0	0.41	1000	413.0	7
8	Macho	11	Bolus iv 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	27	77.0	0.54	1000	539.0	7
9	Macho	11	Bolus iv 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	23	88.0	0.62	1000	616.0	7
10	Macho	11	Bolus iv 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	22	85.6	0.60	1000	599.2	7
11	Macho	11	Bolus iv 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	19	76.5	0.54	1000	535.5	7
12	Macho	11	Bolus iv 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	29	84.0	0.59	1000	588.0	7

Tabla 109. Soluciones de administración y las correspondientes dosis administradas en régimen de dosis única por bolus intravenoso en el voluntario sano.

3.2.4.1.2 Niveles de lanreótida

De la Tabla 110 a la Tabla 112, se encuentran detallados todos los niveles séricos individuales y medios de lanreótida determinados en todos los voluntarios sanos tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Las representaciones gráficas del curso de las concentraciones séricas frente al tiempo en escala semilogarítmica se detallan en la Figura 100.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Vol.1	Tiempo (h)	Vol. 2	Tiempo (h)	Vol. 3
0.0000	n.d.	0.0000	n.d.	0.0000	n.d.
0.0333	113.456	0.0333	36.793	0.0333	144.844
0.2500	19.536	0.2500	29.878	0.2500	15.612
0.5000	9.404	0.5000	11.936	0.5000	7.832
1.0833	3.836	1.0000	5.249	1.0000	3.070
3.0000	0.455	3.0000	0.410	3.0000	0.340
5.0000	0.143	5.0000	0.108	5.0000	0.108
7.0000	<loq	7.0000	<loq	7.0000	<loq
9.0000	<loq	9.0000	n.d.	9.0000	n.d.
11.0000	n.d.	11.0000	n.d.	11.0000	n.d.
18.0000	n.d.	18.0000	n.d.	18.0000	n.d.
24.0000	n.d.	23.9667	n.d.	24.0000	n.d.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Vol. 4	Tiempo (h)	Vol. 5	Tiempo (h)	Vol. 6
0.0000	n.d.	0.0000	<loq	0.0000	n.d.
0.0333	33.987	0.0333	163.392	0.0333	39.662
0.2500	24.171	0.2500	23.813	0.2500	14.117
0.5000	12.452	0.5000	15.296	0.5000	5.382
1.0000	5.231	1.0000	6.235	1.0000	4.261
3.0000	0.734	3.0000	0.511	3.0000	1.552
5.0000	0.232	5.0000	0.164	5.0000	1.006
7.0000	0.111	7.0000	0.098	7.0000	0.377
9.0000	<loq	9.0000	0.087	9.0000	0.182
11.0000	n.d.	11.0000	<loq	11.0000	0.297
18.0000	n.d.	18.0000	n.d.	18.0000	n.d.
24.0000	n.d.	24.0000	n.d.	24.0000	n.d.

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

Tabla 110. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 7 µg/kg en el voluntario sano (1ª Parte).

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Vol. 7	Tiempo (h)	Vol. 8	Tiempo (h)	Vol. 9
0.0000	n.d.	0.0000	n.d.	0.0000	n.d.
0.0333	31.908	0.0333	55.780	0.0333	99.558
0.2500	14.790	0.2500	18.241	0.2500	15.974
0.5000	7.275	0.5000	11.387	0.5000	10.304
1.0000	2.895	1.0000	3.724	1.0000	4.762
3.0000	0.303	3.0000	0.546	3.0000	0.376
5.0000	0.087	5.0000	0.251	5.0000	0.104
7.0000	n.d.	7.0000	0.112	7.0000	<loq
9.0000	n.d.	9.0000	<loq	9.0000	n.d.
11.0000	n.d.	11.0000	<loq	11.0000	n.d.
18.0000	n.d.	18.0000	n.d.	18.0000	n.d.
24.0000	n.d.	24.0000	n.d.	24.0000	n.d.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Vol. 10	Tiempo (h)	Vol. 11	Tiempo (h)	Vol. 12
0.0000	n.d.	0.0000	n.d.	0.0000	n.d.
0.0333	134.904	0.0333	172.080	0.0333	160.595
0.2500	35.414	0.2500	25.977	0.2500	34.044
0.5000	22.081	0.5000	12.416	0.5000	16.005
1.0000	6.219	1.0000	5.145	1.0000	8.252
3.0000	0.614	3.0000	0.474	3.0000	0.648
5.0000	0.182	5.0000	0.176	5.0000	0.191
7.0000	0.080	7.0000	<loq	7.0000	0.094
9.0000	n.d.	9.0000	<loq	9.0000	<loq
11.0000	n.d.	11.0000	n.d.	11.0000	n.d.
18.0000	n.d.	18.0000	n.d.	18.0000	n.d.
24.0000	n.d.	24.0000	n.d.	24.0000	n.d.

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

Tabla 111. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 7 µg/kg en el voluntario sano (2ª Parte).

Concentración (ng/ml)							
Tiempo (h)	Media	D.E.	C.V.	Mediana	Min	Max	n
0.000	0.000	-	-	0.000	-	-	12
0.033	98.913	56.301	56.92	106.507	31.908	172.080	12
0.250	22.631	7.493	33.11	21.675	14.117	35.414	12
0.500	11.814	4.492	38.02	11.661	5.382	22.081	12
1.000	4.906	1.518	30.95	4.953	2.895	8.252	12
3.000	0.580	0.332	57.21	0.493	0.303	1.552	12
5.000	0.230	0.250	108.93	0.170	0.087	1.006	12
7.000	0.073	0.108	148.70	0.040	0.000	0.377	12
9.000	0.000	-	-	-	-	-	2
11.000	0.000	-	-	-	-	-	1
18.000	0.000	-	-	-	-	-	0
24.000	0.000	-	-	-	-	-	0

Tabla 112. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 7 µg/kg en el voluntario sano.

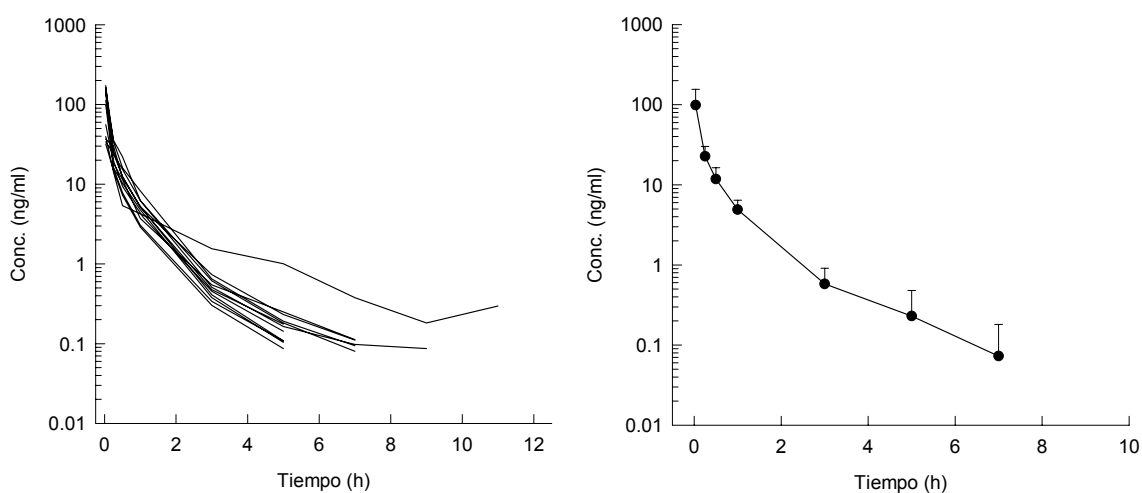


Figura 100. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 7 µg/kg en el voluntario sano.

3.2.4.2 DOSIS UNICA POR VIA SUBCUTANEA

3.2.4.2.1 Solución de administración

En la Tabla 113, se detallan las soluciones ensayadas de lanreótida administradas por vía subcutánea junto con algunas características demográficas (peso, edad y sexo) para cada voluntario sano.

Las dosis reales administradas expresadas en $\mu\text{g}/\text{kg}$ fueron muy cercanas a los 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ teóricos.

Ident.	Sexo	Grupo Dosis	Dosis Teórica	Edad (años)	Peso (kg)	Volumen Adm. (ml)	Conc. Sol. Adm. ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Dosis (μg)	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
1	Macho	12	sc 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	21	62.5	0.44	1000	437.5	7
2	Hembra	12	sc 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	24	54.0	0.38	1000	378.0	7
3	Hembra	12	sc 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	25	56.0	0.39	1000	392.0	7
4	Macho	12	sc 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	23	70.0	0.49	1000	490.0	7
5	Macho	12	sc 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	24	66.2	0.46	1000	463.4	7
6	Macho	12	sc 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	28	65.0	0.46	1000	455.0	7
7	Hembra	12	sc 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	27	56.0	0.39	1000	392.0	7
8	Hembra	12	sc 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	23	59.0	0.41	1000	413.0	7
9	Macho	12	sc 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	22	70.0	0.49	1000	490.0	7
10	Macho	12	sc 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	25	62.6	0.44	1000	438.2	7
11	Hembra	12	sc 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	27	64.0	0.45	1000	448.0	7
12	Hembra	12	sc 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	22	59.4	0.42	1000	415.8	7
13	Macho	12	sc 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	39	65.0	0.46	1000	455.0	7
14	Macho	12	sc 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	27	65.0	0.46	1000	455.0	7
15	Macho	12	sc 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	22	70.0	0.49	1000	490.0	7
16	Hembra	12	sc 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	22	51.7	0.36	1000	361.9	7
17	Hembra	12	sc 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	23	58.1	0.41	1000	406.7	7
18	Hembra	12	sc 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	24	57.4	0.40	1000	401.8	7
19	Hembra	12	sc 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	22	60.0	0.42	1000	420.0	7
20	Hembra	12	sc 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	21	60.9	0.43	1000	426.3	7
21	Hembra	12	sc 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	22	58.0	0.41	1000	406.0	7
22	Macho	12	sc 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	31	75.4	0.53	1000	527.8	7
23	Macho	12	sc 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	25	68.4	0.48	1000	478.8	7
24	Macho	12	sc 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	22	74.0	0.52	1000	518.0	7

Tabla 113. Soluciones de administración y las correspondientes dosis administradas de una solución subcutánea en régimen de dosis única en el voluntario sano.

3.2.4.2.2 Niveles de lanreótida

De la Tabla 114 a la Tabla 118, se encuentran detallados todos los niveles séricos individuales y medios de lanreótida determinados en todos los voluntarios sanos tras la administración de una solución subcutánea a la dosis teórica de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Las representaciones gráficas del decurso de las concentraciones séricas frente al tiempo en escala semilogarítmica se detallan en la Figura 101.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	vol 1M	Tiempo (h)	vol 4M	Tiempo (h)	vol 5M
0.000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	n.d.
0.033	0.426	0.033	0.830	0.033	0.530
0.083	2.237	0.083	3.130	0.083	4.274
0.250	8.327	0.250	7.039	0.250	8.448
0.500	7.004	0.500	6.269	0.500	7.418
1.000	4.563	1.000	4.532	1.000	6.349
1.500	3.269	1.500	3.442	1.500	4.442
2.000	2.438	2.000	2.697	2.000	3.484
4.000	0.753	4.000	0.765	4.000	0.872
6.000	0.404	6.000	0.335	6.000	0.296
8.000	0.197	8.000	0.154	8.000	0.121
12.000	<loq	12.000	<loq	12.000	<loq
24.000	n.d.	24.083	n.d.	23.917	n.d.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	vol 6M	Tiempo (h)	vol 9M	Tiempo (h)	vol 10M
0.000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	n.d.
0.033	0.383	0.033	0.530	0.033	0.990
0.083	5.822	0.083	5.295	0.083	3.431
0.250	7.565	0.250	11.499	0.250	5.538
0.500	6.621	0.500	10.596	0.500	5.030
1.000	5.846	1.000	9.742	1.000	5.106
1.500	4.291	1.500	5.964	1.500	3.835
2.000	3.234	2.000	4.353	2.000	3.027
4.000	1.055	4.000	0.884	4.000	1.044
6.000	0.449	6.000	0.311	6.000	0.397
8.000	0.204	8.000	0.111	8.000	0.174
12.000	<loq	12.000	n.d.	12.000	<loq
24.000	n.d.	24.000	n.d.	23.933	n.d.

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

Tabla 114. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de una solución subcutánea a la dosis teórica de 7 µg/kg en el voluntario sano (1ª Parte).

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	vol 13M	Tiempo (h)	vol 14M	Tiempo (h)	vol 15M
0.000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	n.d.
0.033	1.828	0.033	2.677	0.033	0.215
0.083	8.294	0.083	6.951	0.083	5.574
0.250	10.815	0.250	9.475	0.250	6.634
0.500	8.741	0.500	8.570	0.500	6.564
1.000	5.724	1.000	6.341	1.000	5.389
1.500	3.261	1.500	4.275	1.500	5.149
2.000	1.999	2.000	3.068	2.000	4.336
4.000	0.581	4.000	0.724	4.000	1.019
6.000	0.297	6.000	0.167	6.000	0.460
8.000	0.133	8.000	<loq	8.000	0.195
12.000	<loq	12.000	n.d.	12.000	<loq
24.000	n.d.	24.000	n.d.	24.000	n.d.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	vol 22M	Tiempo (h)	vol 23M	Tiempo (h)	vol 24M
0.000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	n.d.
0.033	0.179	0.033	0.122	0.033	2.118
0.083	2.670	0.083	5.881	0.083	7.923
0.250	5.231	0.250	11.083	0.250	7.248
0.500	5.401	0.500	5.883	0.500	9.621
1.000	4.865	1.000	6.464	1.000	7.207
1.500	5.023	1.500	5.417	1.500	5.018
2.000	3.464	2.000	4.894	2.000	4.966
4.000	1.606	4.000	1.079	4.000	1.269
6.000	0.631	6.000	0.554	6.000	0.300
8.000	0.465	8.000	0.202	8.000	0.225
12.000	0.194	12.000	0.154	12.000	<loq
24.000	n.d.	24.000	n.d.	24.200	n.d.

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

Tabla 115. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de una solución subcutánea a la dosis teórica de 7 µg/kg en el voluntario sano (2ª Parte).

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	vol 2W	Tiempo (h)	vol 3W	Tiempo (h)	vol 7W
0.000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	n.d.
0.033	1.625	0.033	0.085	0.033	0.130
0.083	5.658	0.083	2.227	0.083	4.143
0.250	7.074	0.250	5.405	0.250	7.622
0.500	8.900	0.500	6.416	0.500	8.961
1.000	4.923	1.000	5.328	1.000	6.143
1.500	3.693	1.500	2.898	1.500	4.065
2.000	2.295	2.000	1.926	2.000	2.758
4.000	0.542	4.000	0.406	4.000	0.650
6.000	0.303	6.000	0.156	6.000	0.273
8.000	0.155	8.000	0.081	8.000	0.157
12.000	<loq	12.000	n.d.	12.000	<loq
24.000	n.d.	24.000	n.d.	24.000	n.d.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	vol 8W	Tiempo (h)	vol 11W	Tiempo (h)	vol 12W
0.000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	n.d.
0.033	n.d.	0.033	0.350	0.033	0.498
0.083	2.715	0.083	5.175	0.083	2.164
0.250	3.674	0.250	10.058	0.250	4.779
0.500	4.380	0.500	7.811	0.500	5.481
1.000	4.129	1.000	5.421	1.000	3.862
1.500	3.227	1.500	2.883	1.500	2.669
2.000	2.572	2.000	2.314	2.000	1.975
4.000	0.754	4.000	0.590	4.000	0.782
6.000	0.280	6.000	0.253	6.000	0.608
8.000	0.135	8.000	0.114	8.000	0.221
12.000	<loq	12.000	<loq	12.000	0.090
23.967	n.d.	23.967	n.d.	24.000	n.d.

c: Insuficiente muestra para ser analizada

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

Tabla 116. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de una solución subcutánea a la dosis teórica de 7 µg/kg en el voluntario sano (3ª Parte).

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	vol 16W	Tiempo (h)	vol 17W	Tiempo (h)	vol 18W
0.000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	n.d.
0.033	1.749	0.033	2.352	0.033	0.241
0.083	5.265	0.083	5.914	0.083	2.775
0.250	7.896	0.250	7.917	0.250	c
0.500	7.532	0.500	7.054	0.500	5.323
1.000	4.779	1.000	7.148	1.000	2.868
1.500	2.861	1.500	3.798	1.500	4.033
2.000	2.134	2.000	3.490	2.000	3.532
4.000	0.468	4.000	0.704	4.000	0.720
6.000	0.202	6.000	0.224	6.000	0.285
8.000	<loq	8.000	0.088	8.000	0.105
12.000	n.d.	12.000	n.d.	12.000	<loq
24.000	n.d.	24.000	n.d.	24.000	n.d.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	vol 19W	Tiempo (h)	vol 20W	Tiempo (h)	vol 21W
0.000	n.d.	0.000	n.d.	0.000	n.d.
0.033	1.088	0.033	0.231	0.033	0.423
0.083	7.356	0.083	4.017	0.083	1.332
0.250	10.682	0.250	8.653	0.250	4.566
0.500	9.440	0.500	9.333	0.500	4.621
1.000	8.534	1.000	8.337	1.000	3.662
1.500	5.827	1.500	5.204	1.500	2.665
2.000	3.741	2.000	3.897	2.000	1.960
4.000	1.048	4.000	1.062	4.000	0.496
6.000	0.302	6.000	0.430	6.000	0.171
8.000	0.119	8.000	0.198	8.000	<loq
12.000	<loq	12.000	<loq	12.000	n.d.
24.000	n.d.	24.083	<loq	24.000	n.d.

c: Insuficiente muestra para ser analizada

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

Tabla 117. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de una solución subcutánea a la dosis teórica de 7 µg/kg en el voluntario sano (4ª Parte).

Concentración (ng/ml)							
Tiempo (h)	Media	D.E.	C.V.	Mediana	Min	Max	n
0.000	0.000	-	-	-	-	-	24
0.033	0.817	0.801	98.02	0.462	0.000	2.677	24
0.083	4.593	1.963	42.74	4.725	1.332	8.294	24
0.250	7.705	2.215	28.74	7.622	3.674	11.499	23
0.500	7.207	1.754	24.34	7.029	4.380	10.596	24
1.000	5.719	1.626	28.43	5.405	2.868	9.742	24
1.500	4.050	1.018	25.13	3.934	2.665	5.964	24
2.000	3.106	0.929	29.90	3.048	1.926	4.966	24
4.000	0.828	0.281	33.88	0.759	0.406	1.606	24
6.000	0.337	0.131	38.96	0.301	0.156	0.631	24
8.000	0.148	0.095	63.85	0.144	0.000	0.465	24
12.000	0.000	-	-	-	-	-	24
24.000	0.000	-	-	-	-	-	24

Tabla 118. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de una solución subcutánea a la dosis teórica de 7 µg/kg en el voluntario sano.

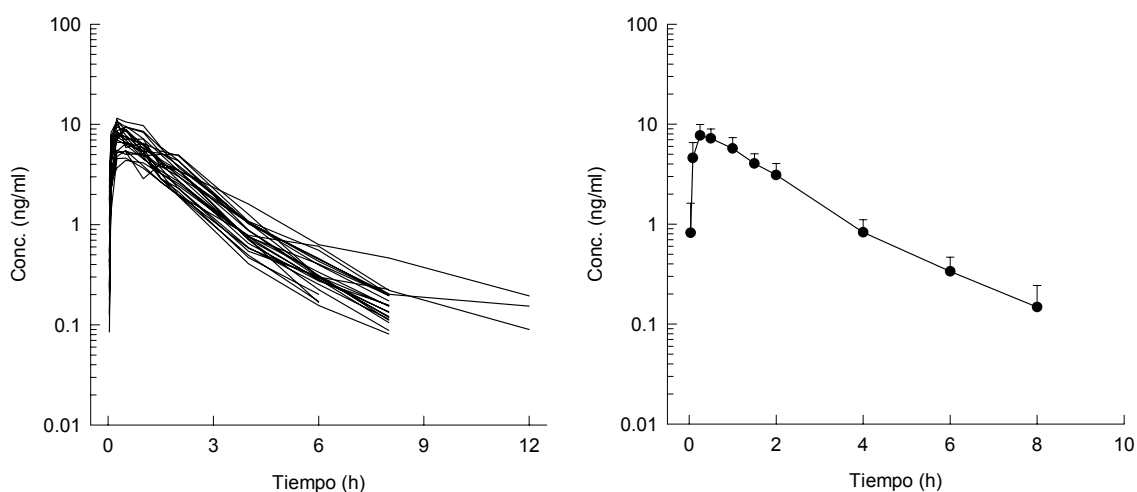


Figura 101. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración de una solución subcutánea a la dosis de 7 µg/kg en el voluntario sano.

3.2.4.3 INFUSION INTRAVENOSA

3.2.4.3.1 Solución de administración

En la Tabla 119, se consignan las soluciones empleadas en la administración de la lanreótida mediante una infusión intravenosa continua de 7 µg/kg durante 20 minutos (velocidad de infusión = 21 µg/kg/h) junto con algunas características demográficas (peso, edad y sexo) para cada voluntario sano. Las dosis reales administradas fueron muy cercanas a los 7 µg/kg teóricos.

Ident.	Sexo	Grupo Dosis	Dosis Teórica	Edad (años)	Peso (kg)	Volumen Adm. (ml)	Conc. Sol. Adm. (µg/ml)	Dosis (µg)	Dosis (µg/kg)
1	Macho	14	Infusion iv 7 µg/kg 20'	23	69.0	0.48	1000	483.0	7
2	Hembra	14	Infusion iv 7 µg/kg 20'	24	59.5	0.42	1000	416.5	7
3	Macho	14	Infusion iv 7 µg/kg 20'	32	62.0	0.43	1000	434.0	7
4	Macho	14	Infusion iv 7 µg/kg 20'	26	77.0	0.54	1000	539.0	7
5	Hembra	14	Infusion iv 7 µg/kg 20'	23	53.0	0.37	1000	371.0	7
6	Hembra	14	Infusion iv 7 µg/kg 20'	22	56.0	0.39	1000	392.0	7
7	Macho	14	Infusion iv 7 µg/kg 20'	23	82.5	0.58	1000	577.5	7
8	Macho	14	Infusion iv 7 µg/kg 20'	25	66.4	0.46	1000	464.8	7
9	Macho	14	Infusion iv 7 µg/kg 20'	26	72.6	0.51	1000	508.2	7
10	Macho	14	Infusion iv 7 µg/kg 20'	25	85.5	0.60	1000	598.5	7
11	Macho	14	Infusion iv 7 µg/kg 20'	24	82.0	0.57	1000	574.0	7
12	Macho	14	Infusion iv 7 µg/kg 20'	26	74.8	0.52	1000	523.6	7
101	Macho	14	Infusion iv 7 µg/kg 20'	33	63.0	0.44	1000	441.0	7
102	Macho	14	Infusion iv 7 µg/kg 20'	21	65.0	0.46	1000	455.0	7
103	Macho	14	Infusion iv 7 µg/kg 20'	23	67.0	0.47	1000	469.0	7
104	Macho	14	Infusion iv 7 µg/kg 20'	23	68.0	0.48	1000	476.0	7
105	Macho	14	Infusion iv 7 µg/kg 20'	25	69.0	0.48	1000	483.0	7
106	Macho	14	Infusion iv 7 µg/kg 20'	22	59.0	0.41	1000	413.0	7
107	Macho	14	Infusion iv 7 µg/kg 20'	22	69.0	0.48	1000	483.0	7
108	Macho	14	Infusion iv 7 µg/kg 20'	22	73.0	0.51	1000	511.0	7
109	Macho	14	Infusion iv 7 µg/kg 20'	23	72.0	0.50	1000	504.0	7
110	Macho	14	Infusion iv 7 µg/kg 20'	20	70.0	0.49	1000	490.0	7
111	Macho	14	Infusion iv 7 µg/kg 20'	21	83.0	0.58	1000	581.0	7
112	Macho	14	Infusion iv 7 µg/kg 20'	26	84.0	0.59	1000	588.0	7
113	Macho	14	Infusion iv 7 µg/kg 20'	28	71.0	0.50	1000	497.0	7

Tabla 119. Soluciones de lanreótida administradas mediante una infusión intravenosa continua en régimen de dosis única en el voluntario sano.

3.2.4.3.2 Niveles de lanreótida

De la Tabla 120 a la Tabla 124, se encuentran detallados todos los niveles séricos individuales y medios de lanreótida determinados en todos los voluntarios sanos tras la administración de una infusión intravenosa continua a la dosis teórica de 7 µg/kg durante 20 minutos.

Las representaciones gráficas del curso de las concentraciones séricas frente al tiempo en escala semilogarítmica se detallan en la Figura 102.

Por otro lado, en la Figura 103 y la Figura 104 se representan a modo comparativo los diferentes perfiles farmacocinéticos medios obtenidos.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Vol.1	Tiempo (h)	Vol. 2	Tiempo (h)	Vol. 3
0.0000	n.d.	0.0000	n.d.	0.0000	n.d.
0.0833	20.200	0.0833	10.593	0.0833	22.327
0.1667	31.609	0.1667	24.167	0.1667	28.281
0.2500	36.326	0.2500	26.982	0.2500	33.614
0.3333	45.459	0.3333	30.818	0.3333	35.445
0.3667	34.579	0.3667	25.855	0.3667	32.600
0.5833	13.783	0.5833	15.854	0.5833	11.578
0.8333	7.560	0.8333	9.405	0.8333	7.392
1.3333	3.329	1.3333	4.102	1.3333	12.722
2.3333	0.952	2.3333	1.269	2.3333	8.278
3.3333	0.382	3.3333	0.558	3.3333	4.519
5.3333	0.110	5.3333	0.222	5.3333	0.205
7.3333	<loq	7.3333	0.127	7.3333	0.098
9.3333	n.d.	9.3333	0.317 [@]	9.3333	<loq
11.3333	n.d.	11.3333	<loq	11.3333	n.d.
18.3333	n.d.	18.3333	n.d.	18.3333	<loq
24.3333	n.d.	24.3333	n.d.	24.3333	n.d.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Vol. 4	Tiempo (h)	Vol. 5	Tiempo (h)	Vol. 6
0.0000	n.d.	0.0000	n.d.	0.0000	n.d.
0.0833	19.420	0.0833	13.811	0.0833	8.653
0.1667	33.626	0.1667	14.820	0.1667	12.217
0.2500	38.394	0.2500	17.522	0.2500	14.928
0.3333	38.829	0.3333	22.337	0.3333	18.662
0.3667	26.942	0.3667	17.548	0.3667	18.933
0.5833	11.256	0.5833	10.725	0.5833	8.050
0.8333	6.106	0.8333	5.360	0.8333	4.146
1.3333	2.405	1.3333	2.414	1.3333	1.960
2.3333	0.768	2.3333	0.798	2.3333	0.629
3.3333	0.325	3.3333	0.363	3.3333	0.221
5.3333	0.122	5.3333	0.135	5.3333	<loq
7.3333	<loq	7.3333	<loq	7.3333	n.d.
9.3333	<loq	9.3333	n.d.	9.3333	n.d.
11.3333	n.d.	11.3333	n.d.	11.3333	n.d.
18.3333	n.d.	18.3333	n.d.	18.3333	n.d.
24.3333	n.d.	24.3333	n.d.	24.3333	n.d.

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

@: Es un "outlier" (test de Dixon significativo a un nivel de riesgo de 0.5%): Valor no incluido en el análisis.

Tabla 120. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de una infusión intravenosa continua a la dosis teórica de 7 µg/kg durante 20 minutos en el voluntario sano (1ª Parte).

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Vol 7	Tiempo (h)	Vol 8	Tiempo (h)	Vol 9
0.0000	n.d.	0.0000	n.d.	0.0000	n.d.
0.0833	32.246	0.0833	24.014	0.0833	30.638
0.1667	30.410	0.1667	36.879	0.1667	37.488
0.2500	43.977	0.2500	37.566	0.2500	47.090
0.3333	50.153	0.3333	56.070	0.3333	45.023
0.3667	29.913	0.3667	30.980	0.3667	27.324
0.5833	9.779	0.5833	11.711	0.5833	14.519
0.8333	5.433	0.8333	6.558	0.8333	6.073
1.3333	2.483	1.3333	3.233	1.3333	2.533
2.3333	0.569	2.3333	0.853	2.3333	0.794
3.3333	0.173	3.3333	0.413	3.3333	0.305
5.3333	<loq	5.3333	0.110	5.3333	0.084
7.3333	<loq	7.3333	<loq	7.3333	<loq
9.3333	n.d.	9.3333	<loq	9.3333	n.d.
11.3333	n.d.	11.3333	n.d.	11.3333	n.d.
18.3333	n.d.	18.3333	n.d.	18.3333	n.d.
24.3333	n.d.	24.3333	n.d.	24.3333	n.d.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Vol 10	Tiempo (h)	Vol 11	Tiempo (h)	Vol 12
0.0000	n.d.	0.0000	n.d.	0.0000	n.d.
0.0833	12.059	0.0833	22.578	0.0833	24.798
0.1667	20.920	0.1667	35.370	0.1667	26.801
0.2500	28.359	0.2500	37.677	0.2500	34.553
0.3333	39.291	0.3333	38.346	0.3333	37.821
0.3667	38.537	0.3667	27.377	0.3667	33.299
0.5833	12.384	0.5833	11.780	0.5833	14.207
0.8333	5.541	0.8333	28.239	0.8333	6.929
1.3333	2.485	1.3333	5.105	1.3333	2.930
2.3333	0.881	2.3333	1.106	2.3333	0.656
3.3333	0.238	3.3333	0.405	3.3333	0.247
5.3333	0.109	5.3333	0.112	5.3333	0.104
7.3333	<loq	7.3333	<loq	7.3333	<loq
9.3333	n.d.	9.3333	n.d.	9.3333	n.d.
11.3333	<loq	11.3333	n.d.	11.3333	n.d.
18.3333	n.d.	18.3333	n.d.	18.3333	n.d.
24.4167	n.d.	24.3333	n.d.	24.3333	n.d.

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

Tabla 121. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de una infusión intravenosa continua a la dosis teórica de 7 µg/kg durante 20 minutos en el voluntario sano (2ª Parte).

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Vol.101	Tiempo (h)	Vol. 102	Tiempo (h)	Vol. 103
0.0000	n.d.	0.0000	n.d.	0.0000	n.d.
0.0833	8.967	0.0833	17.107	0.0833	10.371
0.1667	25.883	0.1667	21.852	0.1667	22.552
0.2500	32.646	0.2500	41.895	0.2500	29.986
0.3333	34.158	0.3333	30.361	0.3333	27.020
0.3667	42.235	0.3667	29.158	0.3667	33.512
0.5833	11.879	0.5833	17.526	0.5833	12.297
0.8333	8.979	0.8333	5.392	0.8333	6.443
1.3333	3.767	1.3333	3.961	1.3333	2.921
2.3333	0.825	2.3333	1.088	2.3333	0.873
4.3333	0.186	4.3333	0.312	4.3333	0.203
6.3333	0.099	6.3333	0.112	6.3333	0.090
8.3333	<loq	8.3333	<loq	8.3333	<loq
9.3333	-	9.3333	-	9.3333	-
12.3333	n.d.	12.3333	n.d.	12.3333	n.d.
16.3333	n.d.	16.3333	n.d.	16.3333	n.d.
24.3333	-	24.3333	-	24.3333	-

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Vol. 104	Tiempo (h)	Vol. 105	Tiempo (h)	Vol. 106
0.0000	n.d.	0.0000	n.d.	0.0000	n.d.
0.0833	19.276	0.0833	19.615	0.0833	18.780
0.1667	25.613	0.1667	29.216	0.1667	24.556
0.2500	41.759	0.2500	34.799	0.2500	29.956
0.3333	49.820	0.3333	47.092	0.3333	36.737
0.3667	26.202	0.3667	33.090	0.3667	32.669
0.5833	8.074	0.5833	10.655	0.5833	14.311
0.8333	6.104	0.8333	7.643	0.8333	7.439
1.3333	2.829	1.3333	2.626	1.3333	2.340
2.3333	0.815	2.3333	0.733	2.3333	0.642
4.3333	0.168	4.3333	0.175	4.3333	0.136
6.3333	<loq	6.3333	<loq	6.3333	<loq
8.3333	<loq	8.3333	<loq	8.3333	<loq
9.3333	-	9.3333	-	9.3333	-
12.3333	n.d.	12.3333	n.d.	12.3333	n.d.
16.3333	n.d.	16.3333	n.d.	16.3333	n.d.
24.3333	n.d.	24.3333	n.d.	24.3333	n.d.

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

Tabla 122. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de una infusión intravenosa continua a la dosis teórica de 7 µg/kg durante 20 minutos en el voluntario sano (3ª Parte).

Concentración (ng/ml)							
Tiempo (h)	Vol 107	Tiempo (h)	Vol 108	Tiempo (h)	Vol 109	Tiempo (h)	Vol 110
0.0000	n.d.	0.0000	n.d.	0.0000	n.d.	0.0000	n.d.
0.0833	16.521	0.0833	26.231	0.0833	36.069	0.0833	13.343
0.1667	24.539	0.1667	41.607	0.1667	47.796	0.1667	18.236
0.2500	31.996	0.2500	48.840	0.2500	60.471	0.2500	29.226
0.3333	36.729	0.3333	52.304	0.3333	71.162	0.3333	40.019
0.3667	39.759	0.3667	37.808	0.3667	46.221	0.3667	40.292
0.5833	13.897	0.5833	17.334	0.5833	28.589	0.5833	16.150
0.8333	7.489	0.8333	8.520	0.8333	11.916	0.8333	8.738
1.3333	4.026	1.3333	3.261	1.3333	5.427	1.3333	3.870
2.3333	1.322	2.3333	0.855	2.3333	1.267	2.3333	0.916
4.3333	0.244	4.3333	0.172	4.3333	0.269	4.3333	0.188
6.3333	0.096	6.3333	n.d.	6.3333	0.083	6.3333	<loq
8.3333	<loq	8.3333	n.d.	8.3333	n.d.	8.3333	n.d.
9.3333	-	9.3333	n.d.	9.3333	n.d.	9.3333	n.d.
12.3333	n.d.	12.3333	n.d.	12.3333	n.d.	12.3333	n.d.
16.3333	n.d.	16.3333	c	16.3333	n.d.	16.3333	n.d.
24.3333	n.d.	24.3333	n.d.	24.3333	n.d.	24.3333	n.d.

Concentración (ng/ml)					
Tiempo (h)	Vol 111	Tiempo (h)	Vol 112	Tiempo (h)	Vol 113
0.0000	n.d.	0.0000	n.d.	0.0000	n.d.
0.0833	29.793	0.0833	39.191	0.0833	31.725
0.1667	41.925	0.1667	45.038	0.1667	54.902
0.2500	50.273	0.2500	52.631	0.2500	61.773
0.3333	36.944	0.3333	63.164	0.3333	53.778
0.3667	29.177	0.3667	40.266	0.3667	37.433
0.5833	11.747	0.5833	19.922	0.5833	15.183
0.8333	8.671	0.8333	8.688	0.8333	7.376
1.3333	3.216	1.3333	3.781	1.3333	3.395
2.3333	0.825	2.3333	0.727	2.3333	0.882
4.3333	0.180	4.3333	0.151	4.3333	0.238
6.3333	<loq	6.3333	<loq	6.3333	0.100
8.3333	n.d.	8.3333	n.d.	8.3333	<loq
9.3333	n.d.	9.3333	n.d.	9.3333	<loq
12.3333	n.d.	12.3333	n.d.	12.3333	n.d.
16.3333	n.d.	16.3333	n.d.	16.3333	n.d.
24.3333	n.d.	24.3333	n.d.	24.3333	n.d.

n.d.: No detectado

<l.o.q.: Por debajo del límite de cuantificación

Tabla 123. Niveles séricos de lanreótida obtenidos tras la administración de una infusión intravenosa continua a la dosis teórica de 7 µg/kg durante 20 minutos en el voluntario sano (4ª Parte).

Tiempo (h)	Concentración (ng/ml)						n
	Media	D.E.	C.V.	Mediana	Min	Max	
0.000	0.000	-	-	-	-	-	25
0.083	21.133	8.615	40.77	19.615	8.653	39.191	25
0.167	30.252	10.447	34.53	28.281	12.217	54.902	25
0.250	37.730	11.510	30.51	36.326	14.928	61.773	25
0.333	41.502	12.185	29.36	38.829	18.662	71.162	25
0.367	32.468	6.948	21.40	32.669	17.548	46.221	25
0.583	13.728	4.225	30.78	12.384	8.050	28.589	25
0.833	8.086	4.513	55.82	7.392	4.146	28.239	25
1.333	3.645	2.073	56.88	3.233	1.960	12.722	25
2.333	1.173	1.493	127.33	0.853	0.569	8.278	25
3.333	0.679	1.214	178.74	0.344	0.173	4.519	12
4.333	0.202	0.050	24.92	0.186	0.136	0.312	13
5.333	0.109	0.066	59.96	0.110	0.000	0.222	12
6.333	0.045	0.051	113.32	0.000	0.000	0.112	13
7.333	0.000	-	-	-	-	-	12
8.333	0.000	-	-	-	-	-	13
9.333	0.000	-	-	-	-	-	17
11.333	0.000	-	-	-	-	-	12
12.333	0.000	-	-	-	-	-	13
16.333	0.000	-	-	-	-	-	12
18.333	0.000	-	-	-	-	-	12
24.333	0.000	-	-	-	-	-	22

Tabla 124. Concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de una infusión intravenosa continua a la dosis teórica de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ durante 20 minutos en el voluntario sano.

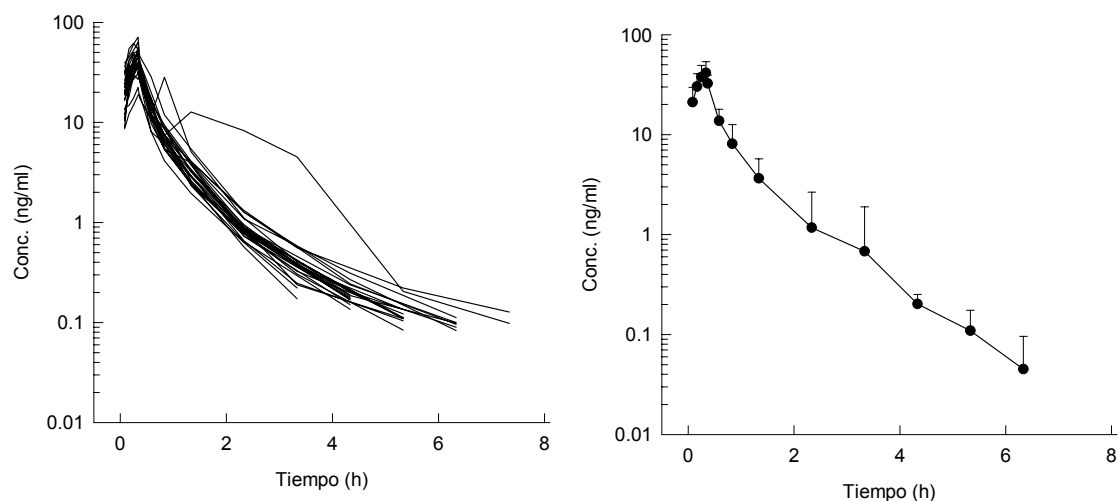


Figura 102. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales y medias de lanreótida obtenidas tras la administración de una infusión intravenosa continua a la dosis teórica de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ durante 20 minutos en el voluntario sano.

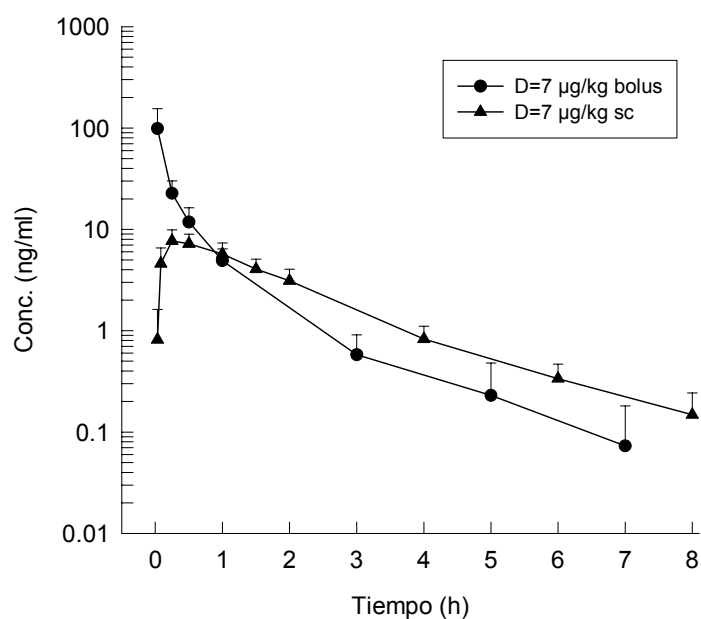


Figura 103. Representación gráfica comparativa de las concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso y una dosis única subcutánea a la dosis teórica de 7 µg/kg en el voluntario sano.

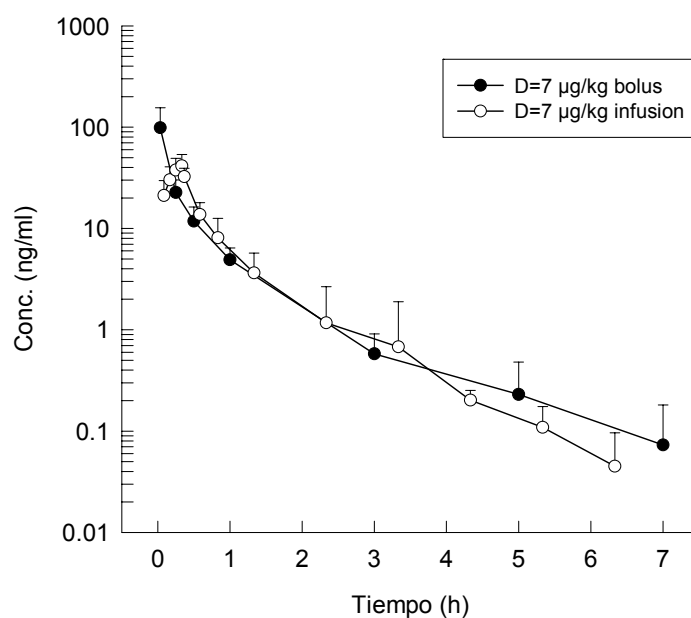


Figura 104. Representación gráfica comparativa de las concentraciones séricas medias de lanreótida obtenidas tras la administración de un bolus intravenoso y una infusión intravenosa continua a la dosis teórica de 7 µg/kg en el voluntario sano.

3.2.4.4 ANALISIS POBLACIONAL

El análisis farmacocinético poblacional de todos los datos obtenidos tras la administración de la lanreótida en el voluntario sano se ha realizado en diferentes pasos:

3.2.4.4.1 Exploración de datos

En este estudio se han utilizado un total de 61 voluntarios sanos, que recibieron un tratamiento con lanreótida por alguna de las tres vías distintas ensayadas:

- **Bolus intravenoso de 7 µg/kg**
- **Infusión intravenosa de 7 µg/kg durante 20 minutos**
- **Administración subcutánea de 7 µg/kg.**

En la Tabla 125, se reproduce el número de individuos, la identificación, los intervalos de tiempo de recogida de muestra y el número de muestras para cada vía de administración.

Vía de Administración	Dosis (µg/kg)	DOS	Nº Sujetos	Ident.	Intervalo Recogida de Muestras	Número de Muestras por Sujeto
Bolus iv	7	11	12	1101 - 1112	0 h - 11 h	6 - 9
Infusion iv	7	14	12	1401 - 1412	0 h - 7.3 h	10 - 12
	7	14	13	14101 - 14113	0 h - 6.3 h	10 - 11
Dosis Unica sc	7	12	24	1201 - 1224	0 h - 12 h	9 - 11

DOS: código de identificación de las distintas vías de administración

Tabla 125. Exploración de datos para cada vía de administración en el voluntario sano.

En esta tabla, se observa que para el análisis poblacional en el hombre, se han utilizado un total de 61 sujetos (12, 25 y 24 voluntarios para cada vía de administración: bolus intravenoso, infusión intravenosa y subcutánea, respectivamente), con un intervalo de recogida de muestras de 0h a 12h, y con un número de muestras por individuo que oscila de 6 a 12. Mediante este diseño, un total de 61 voluntarios recibieron tratamiento con lanreótida, permitiendo el análisis de un total de 587 muestras de concentración cuantificable de lanreótida.

La Figura 105 representa la distribución de los tiempos de muestreo para cada uno de los voluntarios sanos incluidos en el análisis.

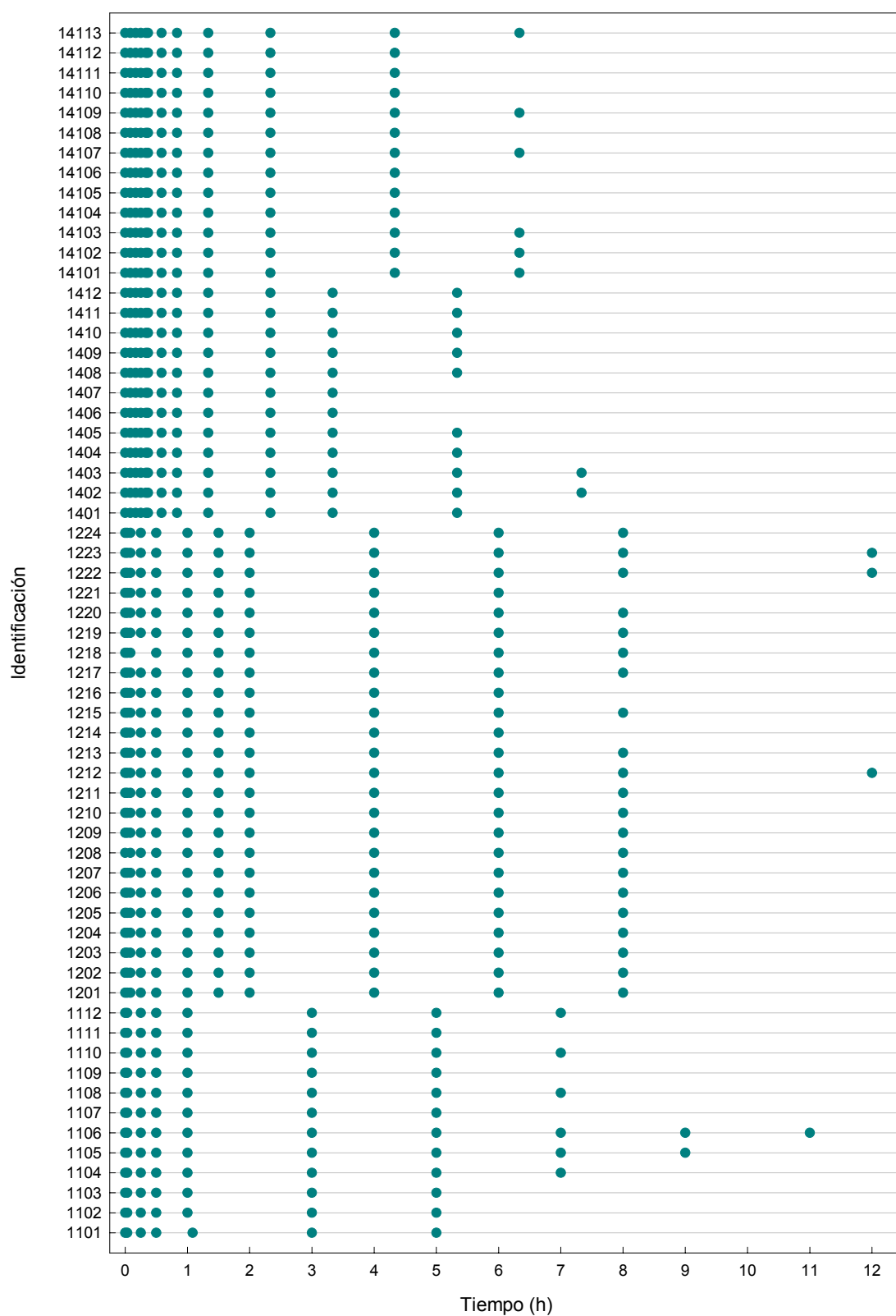


Figura 105. Distribución de los tiempos de muestreo para cada voluntario sano integrante del estudio.

En la Tabla 125, se observa que para las tres vías de administración ensayadas se dispone de aproximadamente del mismo un número de muestras.

Todos los valores de concentración inferiores al límite de cuantificación (0.078 ng/ml) no se incluyeron en el análisis.

La Figura 106 representa la totalidad de las observaciones tras la administración de un bolus intravenoso, una infusión intravenosa y una administración subcutánea en función del tiempo normalizadas por la dosis real administrada, en la que se puede observar que no existen valores anormalmente pequeños o elevados. Los perfiles cinéticos representados en esta figura presentan una variabilidad moderada y parecen reflejar que la vía de administración no modifica el comportamiento cinético de la lanreótida.

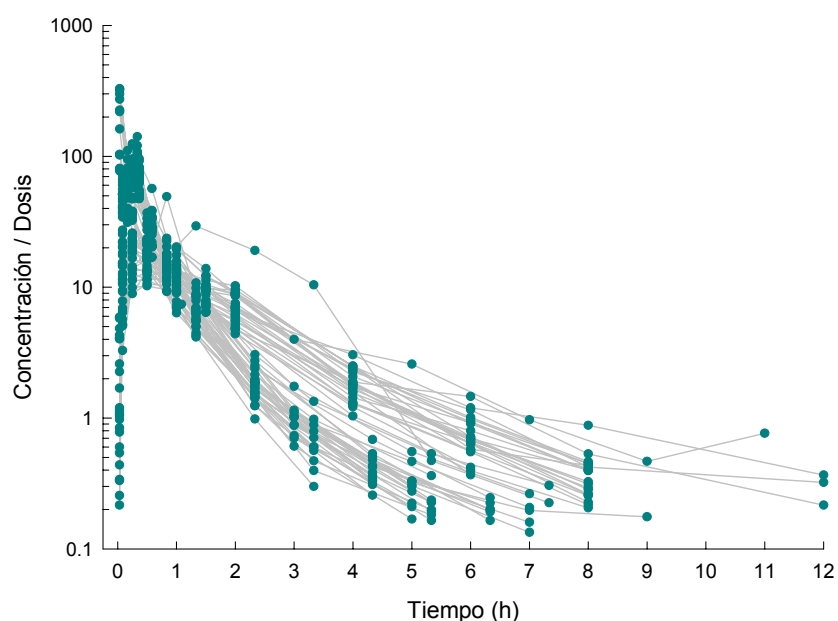


Figura 106. Perfiles de concentración sérica normalizada por el valor de la dosis real de lanreótida administrada tras la administración de un bolus iv, una infusión iv y una administración sc a la dosis teórica de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en función del tiempo en el voluntario sano.

Para el análisis farmacocinético en el voluntario sano, se dispuso de tres covariables demográficas: el peso (WGT), el sexo (SEX) y edad (AGE).

La distribución de las tres covariables recogidas durante el estudio se encuentran representadas en la Figura 107. El peso presenta una distribución aproximadamente normal con un valor mínimo y máximo de 51 y 88 kg, respectivamente. En relación a la edad, presenta una distribución aproximadamente normal, con un valor mínimo y máximo de 19 y 39 años, respectivamente. En la distribución del sexo, se observa que el número de hombres dobla el número de las mujeres.

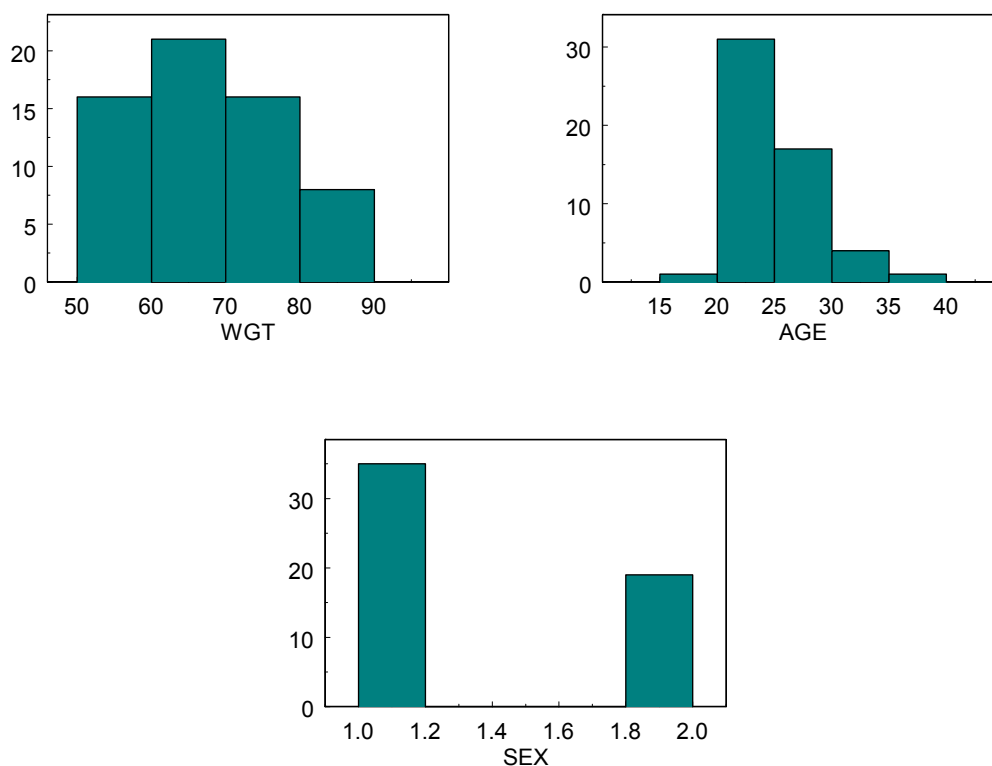


Figura 107. Histogramas de las variables demográficas peso, edad y sexo recogidas durante el estudio en el voluntario sano.

En base a esta exploración gráfica puede concluirse que en función de las covariables estudiadas no se ha identificado ningún posible valor aberrante.

3.2.4.4.2 *Modelo Estructural Básico*

En este apartado, se describe el desarrollo de los distintos modelos analizados, con la finalidad de encontrar el modelo farmacocinético estructural básico para el voluntario sano.

De la Tabla 126 a la Tabla 129, se detallan la totalidad de los modelos ajustados a los perfiles de concentración de la lanreótida en el voluntario sano, para obtener el modelo farmacocinético básico y final, así como las hipótesis y tomas de decisión realizadas durante el proceso de modelización.

Estrategia	Modelo	Aspectos cuantitativos y cualitativos	Δ Obj	Respecto Modelo	Selección Modelo	Decisión
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Bicompartimental CL, V2, KA, F1 Aditivo + Proporcional FO - -	Run500 Obj: 1221.7 1 No puede estimar correctamente IIV en KA 2 No estima bien valores de Conc. altos 3 Error de ajustado	-	-	Run500	Eliminar IIV en KA
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Bicompartimental CL, V2, F1 Aditivo + Proporcional FO - -	Run501 Obj: 1221.7 1 No estima bien valores de Conc. altos 2 Tendencia en los WRES	0.0	Run500	Run501	Incluir IIV en Q
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Bicompartimental CL, V2, Q, F1 Aditivo + Proporcional FO - -	Run502 Obj: 1220.7 1 No Disminución significativa de la Obj respecto Run501 2 Precisión IIV en Q muy elevada	-1.0	Run501	Run501	Incluir IIV en V3
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Bicompartimental CL, V2, V3, F1 Aditivo + Proporcional FO - -	Run503 Obj: 1151.4 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run501 2 No puede estimar correctamente IIV en F1	-70.3	Run501	Run503	Eliminar IIV en F1
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Bicompartimental CL, V2, V3 Aditivo + Proporcional FO - -	Run504 Obj: 1151.4 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run503 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run501	0.0 -70.3	Run503 Run501	Run504	Incluir un nuevo compartimento (Modelo Tricompartimental)
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3 Aditivo + Proporcional FO - -	Run505 Obj: 1055.6 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run504	-95.7	Run504	Run505	Incluir IIV en Q3
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, Q3, V3 Aditivo + Proporcional FO - -	Run506 Obj: 1047.1 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run505	-8.5	Run505	Run506	Incluir IIV en Q4
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, Q3, V3, Q4 Aditivo + Proporcional FO - -	Run507 Obj: 1018.2 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run506	-28.9	Run506	Run507	Incluir IIV en V4
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, Q3, V3, Q4, V4 Aditivo + Proporcional FO - -	Run508 Obj: 1001.6 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run507 2 No estima IIV en Q4	-16.6	Run507	Run508	Eliminar IIV en Q4

Modelo PK: Modelo farmacocinético seleccionado

IIV: Parametros con variabilidad interindividual

REM: Modelo del error residual

EM: Método de estimación. FO (First Order) o FOCEI (First Order Conditional Estimation with ϵ - η Interaction)

COV: Covarianza entre variabilidades interindividuales

COVAR: Covariables categóricas o continuas incluidas en el modelo

Obj: Valor de la función objetiva

Tabla 126. Desarrollo del modelo en el voluntario sano (1ª Parte).

Estrategia	Modelo	Aspectos cuantitativos y cualitativos	Δ Obj	Respecto Modelo	Selección Modelo	Decisión
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, Q3, V3, V4 Aditivo + Proporcional FO - -	Run509 Obj: 1001.6 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run508 2 Disminución significativa de la Obj respecto Run507	0.0 -16.6	Run508 Run507	Run509	Incluir IIV en KA
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, Q3, V3, V4, KA Aditivo + Proporcional FO - -	Run510 Obj: 1001.6 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run509 2 No puede estimar correctamente IIV en KA	0.0	Run509	Run509	Incluir IIV en F1
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, Q3, V3, V4, F1 Aditivo + Proporcional FO - -	Run511 Obj: 1001.6 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run509 2 No puede estimar correctamente IIV en F1	0.0	Run509	Run509	Eliminar IIV en Q3
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3, V4 Aditivo + Proporcional FO - -	Run512 Obj: 1008.4 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run509	6.8	Run509	Run512	Eliminar IIV en V3
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V4 Aditivo + Proporcional FO - -	Run513 Obj: 1223.4 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run512 2 Error de ajustado	215.1	Run512	Run512	Incluir covarianza entre $ETA_{CL} + ETA_{V2} + ETA_{V3} + ETA_{V4}$
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3 Aditivo + Proporcional FO $ETA_{CL, V2, V3, V4}$ -	Run514 Obj: 957.7 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run512 2 Precisión de los parámetros de la matriz muy elevados	-50.6	Run512	Run512	Solo covarianza entre $ETA_{V3} + ETA_{V4}$
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3 Aditivo + Proporcional FO $ETA_{V3, V4}$ -	Run515 Obj: 1008.2 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run512 2 Precisión de los parámetros de la matriz muy elevados	-0.2	Run512	Run512	Utilizar FOCEI como método de estimación con el modelo Run512
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3, V4 Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run516 Obj: 880.3 1 No estima bien la parte aditiva del error residual 2 Error=134	-	-	Run516	Eliminar parte aditiva del error residual Excluir IIV en V3 y V4
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2 Proporcional FOCEI - -	Run517 Obj: 905.6 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run516 1 Ajustado correcto	25.3	Run516	Run517	Incluir IIV en V3

Modelo PK: Modelo farmacocinético seleccionado

IIV: Parametros con variabilidad interindividual

REM: Modelo del error residual

EM: Método de estimación. FO (First Order) o FOCEI (First Order Conditional Estimation with ε - η Interaction)

COV: Covarianza entre variabilidades interindividuales

COVAR: Covariables categóricas o continuas incluidas en el modelo

Obj: Valor de la función objetiva

Tabla 127. Desarrollo del modelo en el voluntario sano (2ª parte).

Estrategia	Modelo	Aspectos cuantitativos y cualitativos	Δ Obj	Respecto Modelo	Selección Modelo	Decisión
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3 Proporcional FOCEI - -	Run518 Obj: 877.9 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run517 2 Precisión alta en V4	-27.7	Run517	Run518	Incluir IIV en V4
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3, V4 Proporcional FOCEI - -	Run519 Obj: 877.9 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run518 2 No puede estimar correctamente IIV en V4	0.0	Run518	Run518	Incluir IIV en Q3
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, Q3, V3 Proporcional FOCEI - -	Run520 Obj: 880.1 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run518 2 No puede estimar correctamente IIV en Q3 3 Error de ajustado	2.2	Run518	Run518	Incluir IIV en Q4
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3, Q4 Proporcional FOCEI - -	Run521 Obj: 877.9 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run518 2 Precisión elevada en IIV en Q4	0.0	Run518	Run518	Incluir IIV en KA
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3, KA Proporcional FOCEI - -	Run522 Obj: 873.0 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run518 2 Mejora el ajustado	-4.9	Run518	Run522	Incluir IIV en F1
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3, KA, F1 Proporcional FOCEI - -	Run523 Obj: 874.1 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run522 2 Precisión elevada en IIV KA y F1	1.0	Run522	Run522	Incluir covarianza $ETA_{CL} + ETA_{V2} + ETA_{V3} + ETA_{KA}$
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3, KA Proporcional FOCEI $ETA_{CL} + ETA_{V2} + ETA_{V3} + ETA_{KA}$ -	Run524 Obj: 853.8 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run522 2 Precisión elevada en los parámetros de covarianza	-19.3	Run522	Run522	Excluir IIV en V3
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, KA Proporcional FOCEI - -	Run525 Obj: 879.8 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run522	6.7	Run522	Run525	Incluir periodo de latencia (ALAG1)

Modelo PK: Modelo farmacocinético seleccionado

IIV: Parametros con variabilidad interindividual

REM: Modelo del error residual

EM: Método de estimación. FO (First Order) o FOCEI (First Order Conditional Estimation with ϵ - η Interaction)

COV: Covarianza entre variabilidades interindividuales

COVAR: Covariables categóricas o continuas incluidas en el modelo

Obj: Valor de la función objetiva

Tabla 128. Desarrollo del modelo en el voluntario sano (3ª parte).

Estrategia		Modelo	Aspectos cuantitativos y cualitativos	Δ Obj	Respecto Modelo	Selección Modelo	Decisión
Modelo PK	Tricomp + ALAG1	Run526	Obj: 788.0	-91.8	Run525	Run526	Incluir IIV en el periodo de latencia (ALAG1)
IIV	CL, V2, KA		1 Disminución significativa de la Obj respecto Run525				
REM	Proporcional						
EM	FOCEI						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricomp + ALAG1	Run527	Obj: 759.0	-29.0	Run526	Run527	Incluir IIV en F1
IIV	CL, V2, KA, ALAG1	MODELO FINAL	1 Disminución significativa de la Obj respecto Run526				
REM	Proporcional						
EM	FOCEI						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricomp + ALAG1	Run528	Obj: 759.0	0.0	Run527	Run527	GAM indica la posibilidad de incluir SEX como covariable en V2
IIV	CL, V2, KA, ALAG1, F1		1 No disminución significativa de la Obj respecto Run527				TVV2=THETA(2)
REM	Proporcional						IF (SEX.EQ.2) TVV2=THETA(10)
EM	FOCEI						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricomp + ALAG1	Run529	Obj: 758.8	-0.2	Run527	Run527	GAM indica la posibilidad de incluir WGT como covariable en KA
IIV	CL, V2, KA, ALAG1		1 No disminución significativa de la Obj respecto Run527				
REM	Proporcional						
EM	FOCEI						
COV	-						
COVAR	SEX _{V2}						
Modelo PK	Tricomp + ALAG1	Run530	Obj: 756.0	-3.0	Run527	Run529	
IIV	CL, V2, KA, ALAG1		1 No disminución significativa de la Obj respecto Run527				
REM	Proporcional						
EM	FOCEI						
COV	-						
COVAR	WGT _{KA}						

Modelo PK: Modelo farmacocinético seleccionado

IIV: Parametros con variabilidad interindividual

REM: Modelo del error residual

EM: Método de estimación. FO (First Order) o FOCEI (First Order Conditional Estimation with ϵ - η Interaction)

COV: Covarianza entre variabilidades interindividuales

COVAR: Covariables categóricas o continuas incluidas en el modelo

Obj: Valor de la función objetiva

Tabla 129. Desarrollo del modelo en el voluntario sano (4ª parte).

La Figura 108 muestra la concentración de lanreótida (DV) vs tiempo en horas de todos los voluntarios tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Cada concentración está representada por un círculo y cada individuo tiene los puntos conectados por una línea.

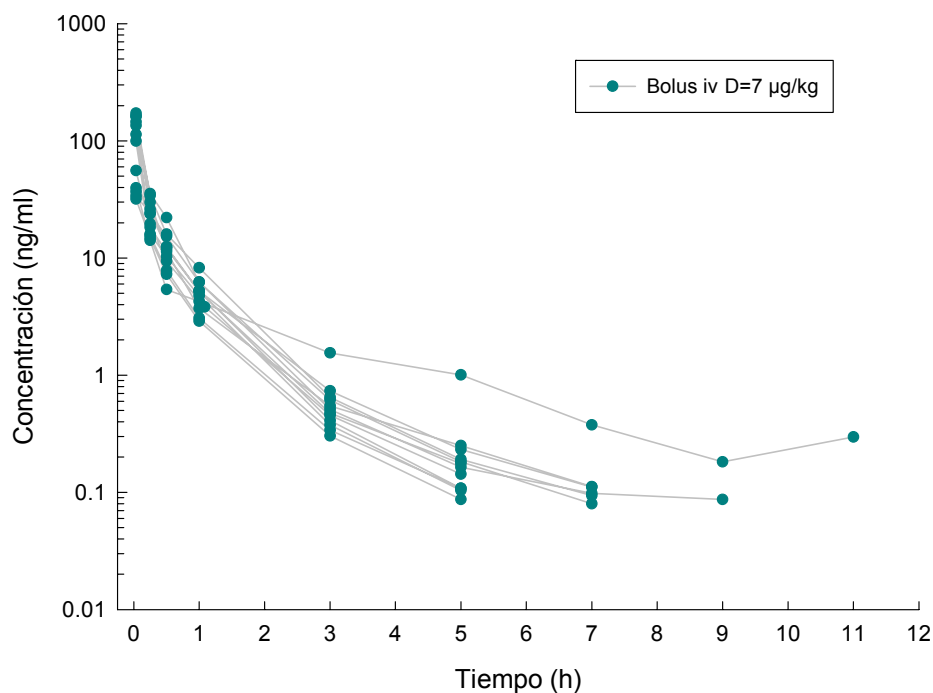
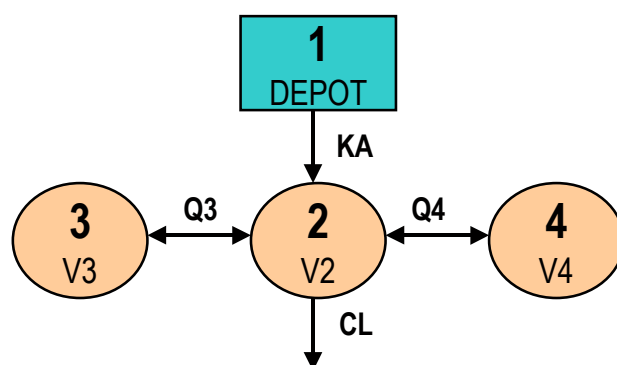


Figura 108. Perfiles de concentración de lanreótida tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en función del tiempo en el voluntario sano.

De acuerdo con los perfiles farmacocinéticos expuestos en esta gráfica, se observa que la lanreótida administrada en el voluntario sano tiene un comportamiento cinético multi-compartimental, por este motivo, se ha empezado a modelar utilizando un modelo de cinética bicompartimental (#500) y no se ha explorado el modelo monocompartimental.

Los resultados obtenidos de los modelos #500-504 mostraron que las variabilidades interindividuales asociadas a CL, V2 y V3 eran altamente significativas. Con relación al resto de parámetros farmacocinéticos (Q3, Q4, V4, KA y F1), la incorporación de más términos de variabilidad no estaba justificada. El modelo de tres compartimentos (#505) resultó significativamente mejor, en términos de disminución del valor de la OBJ ($\Delta\text{Obj}=-95.7$), que el modelo de dos compartimentos (#504).

En la Figura 109, se muestra el esquema del modelo tricompartmental utilizado (ver Material y Métodos para la explicación detallada).



KA: constante de absorción (h^{-1})

CL, Q3 y Q4: aclaramiento total y aclaramiento intercompartmental poco profundo y profundo (l/h)

V2, V3 y V4: volúmenes de distribución del compartimento central, del compartimento periférico poco profundo y del compartimento periférico profundo (l).

Figura 109. Modelo farmacocinético tricompartmental.

Los resultados obtenidos de los modelos #505-#513 mostraron que las variabilidades interindividuales asociadas a CL, V2, V3 y V4 eran altamente significativas (#512). Con relación al resto de parámetros farmacocinéticos (Q3, Q4, KA y F1), la incorporación de más términos de variabilidad no estaba justificada.

En los modelos #514 y #515, se comprobó que la inclusión de la covarianza no mejoraba el ajustado, debido a la estimación de la precisión de los parámetros muy elevada (#514) o debido a la no disminución de la función objetiva (#515).

En estos modelos, el método de estimación utilizado ha sido el FO. Al disponer de muchos datos para cada individuo es aconsejable el uso del método de estimación FOCEI, que es el que se utilizó de aquí en adelante (#516). Al cambiar el método de estimación, el modelo (#516) no pudo estimar la parte aditiva del error residual. En el modelo #517, se comprobó que al excluir del modelo la parte aditiva del error residual, se obtenía una mejora significativa en la función objetiva.

Los resultados obtenidos de los modelos #516-#523 mostraron que las variabilidades interindividuales asociadas a CL, V2, Q3 y KA eran altamente significativas (#522). Con relación al resto de parámetros farmacocinéticos (V3, Q4, V4 y F1), la incorporación de más términos de variabilidad no estaba justificada.

En el modelo #524, se comprobó que la inclusión de la covarianza no mejoraba el ajustado.

En el modelo #525 se comprobó que la variabilidad interindividual en V3 no era significativa, y por tanto se eliminó del modelo.

En los modelos #526 y #527 se comprobó que la inclusión del periodo de latencia (#526) con variabilidad interindividual en este parámetro (#527) resultaba significativa.

Finalmente se comprobó en el modelo #528 que la variabilidad interindividual en la biodisponibilidad (F1) no resultaba significativa.

En base a los resultados obtenidos, se concluyó que el modelo #527 fue considerado como el modelo estructural básico en el voluntario sano. Las características principales del modelo seleccionado son las siguientes:

- Modelo cinético tricompartmental con absorción y eliminación de primer orden, parametrizado en términos de aclaramientos y volúmenes, y con periodo de latencia (ALAG1).
- La variabilidad interindividual ha sido modelada en CL, V2, KA y ALAG1 utilizando un modelo proporcional (distribución log-normal).
- El modelo de error residual utilizado es el modelo proporcional.
- El método de estimación utilizado es el FOCEI.

Los estimados de los parámetros farmacocinéticos poblacionales en el voluntario sano aparecen representados en la Tabla 130.

Parámetro		Valor ±	Prec (%)	IIV (%)	Res (%)
CL	l/h	18.8 ±	6.49	-	-
V2	l	3.59 ±	10.11	-	-
Q3	l/h	12.2 ±	16.07	-	-
V3	l	4.65 ±	8.43	-	-
Q4	l/h	2.58 ±	36.16	-	-
V4	l	42.6 ±	86.38	-	-
KA	h ⁻¹	0.724 ±	4.64	-	-
F1	-	0.743 ±	5.52	-	-
ALAG1	h	0.0269 ±	5.50	-	-
ETA _{CL}	-	0.0456 ±	37.72	21.35	-
ETA _{V2}	-	0.416 ±	20.55	64.50	-
ETA _{KA}	-	0.0374 ±	40.37	19.34	-
ETA _{ALAG1}	-	0.0201 ±	57.71	14.18	-
W_Prop	-	0.0548 ±	16.82	-	23.41

Prec (%): Precisión expresada en coeficiente de variación (%)

IIV (%): Variabilidad interindividual expresada en coeficiente de variación (%)

Res (%): Variabilidad residual expresada en coeficiente de variación (%)

ETA: variabilidad interindividual

W_Prop: modelo de error residual proporcional

Tabla 130. Parámetros farmacocinéticos poblacionales en el voluntario sano del modelo estructural básico.

Las principales características farmacocinéticas poblacionales en el voluntario sano son las siguientes:

- El aclaramiento total de la lanreótida (CL) y el volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario (V_{ss}) en el voluntario sano es de 18.8 l/h y 50.84 l, respectivamente, con una biodisponibilidad incompleta del 74.3%.
- Todos los parámetros han sido determinados con una precisión inferior al 40%, con la excepción de V_4 (86.38%), ETA_{KA} (40.37%) y ETA_{ALAG1} (57.71%).
- Las variabilidades interindividuales determinadas sobre los parámetros CL, V_2 , KA y ALAG1 son del 21.3%, 64.5%, 19.3% y 14.2% respectivamente, mientras que el error residual es de 23.41%.

3.2.4.4.3 Modelo de Covariables

El posible efecto de las covariables recogidas sobre la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos fue explorado en los modelos #529 y #530.

Para poder identificar los posibles efectos de las covariables sobre los parámetros en el modelo estructural básico (#527) se utilizaron dos métodos:

- GAM (Generalised Additive Modelling)

El GAM identificó dos covariables como posibles covariables predictoras de varios parámetros farmacocinéticos:

- SEX (sexo) sobre V_2
- WGT (peso) sobre la KA

- Exploración gráfica

Se exploró la distribución de los parámetros Bayesianos individuales (obtenidos por el modelo #527) vs las covariables identificadas por el GAM.

En la Figura 110, se representan los valores individuales de los parámetros farmacocinéticos para cada individuo agrupados por la covariable peso. Mientras que en la Figura 111, se muestran los valores individuales de los parámetros farmacocinéticos en función del sexo del voluntario sano (las líneas marcan el valor medio del parámetro para cada sexo). Se confirma gráficamente que:

- No existe una tendencia evidente entre los parámetros farmacocinéticos y la covariable peso corporal (WGT).
- No existe una clara tendencia entre los parámetros farmacocinéticos y la covariable sexo (SEX).

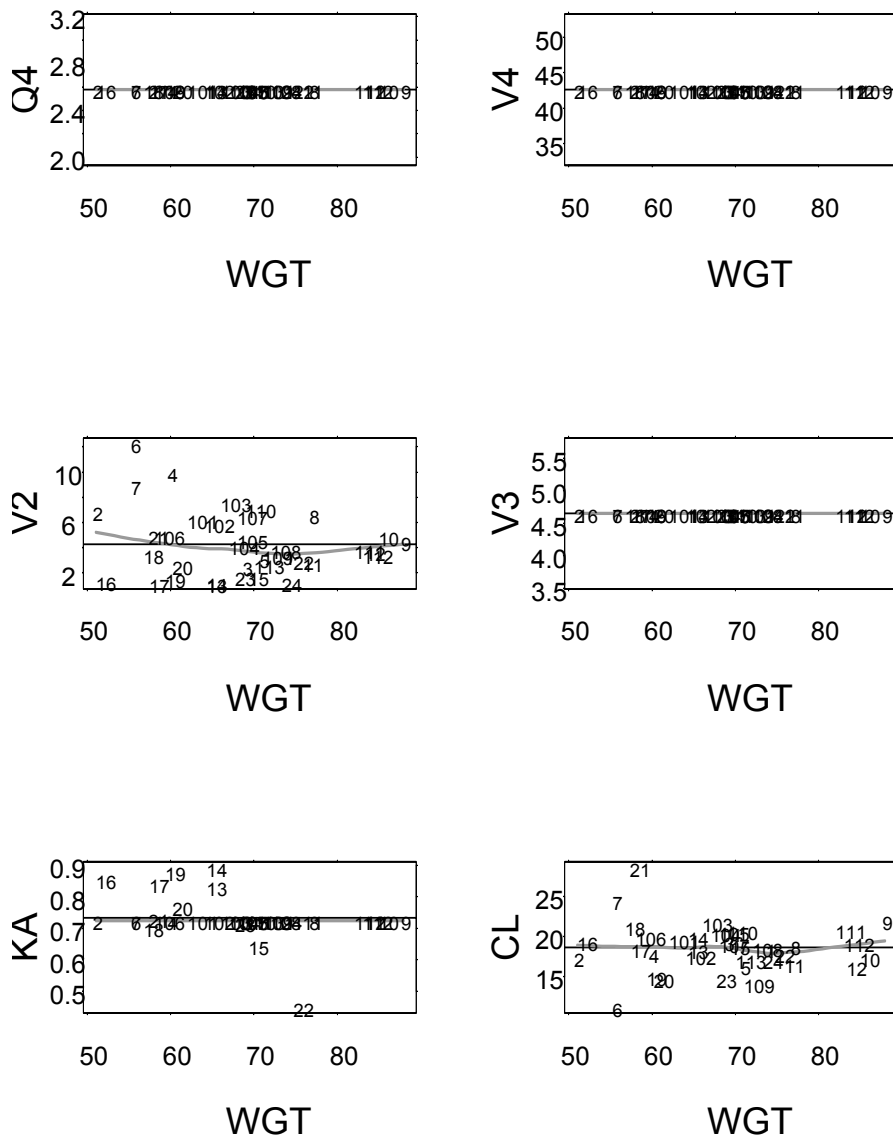


Figura 110. Relación de los parámetros Bayesianos individuales KA, CL, V2, V3, Q4 y V4 vs la covariable peso (WGT).

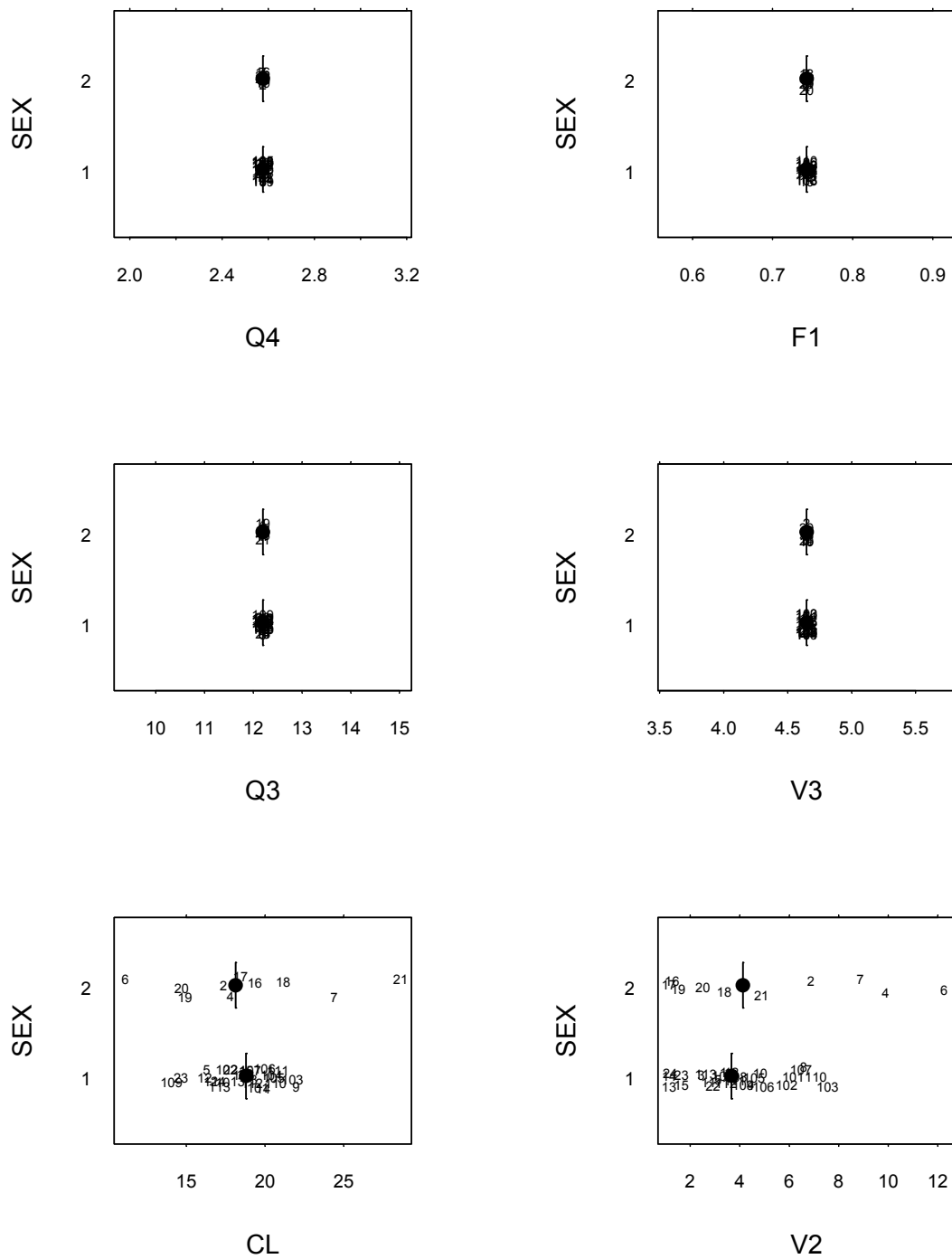


Figura 111. Relación de los parámetros Bayesianos individuales CL, V2, Q3, V3, Q4 y F1 vs la covariable sexo (SEX).

Se han incluido las covariables identificadas por el GAM en los modelos NONMEM del #529 y #530. Ni en el modelo #529, donde se incluye la covariable SEX en el V2, ni en el modelo #530, donde se introduce la covariable peso (WGT) en el KA, se ha obtenido una mejora en la función objetiva, por consiguiente se descarta su inclusión. Por tanto, se concluye que no existe ninguna covariable ensayada que permita explicar parte de la variabilidad interindividual encontrada.

3.2.4.4.4 Modelo Final

El modelo final seleccionado, de acuerdo con el desarrollo del modelo realizado, es el modelo #527. Las características principales del modelo final seleccionado son las siguientes:

- Modelo cinético tricompartmental con absorción y eliminación de primer orden, y con periodo de latencia (ALAG1).
- La variabilidad interindividual ha sido modelada en CL, V2, KA y ALAG1 utilizando un modelo proporcional (distribución log-normal).
- No se ha identificado ninguna covariable significativa.
- El modelo de error residual utilizado es el modelo proporcional a la concentración predicha.
- El método de estimación utilizado es el FOCEI.

Los parámetros farmacocinéticos principales, el aclaramiento total de la lanreótida (CL) y el volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario ($V_{ss}=V2+V3+V4$) en el voluntario sano son de 18.8 l/h, 50.84 l, respectivamente. La lanreótida administrada subcutáneamente en el voluntario sano presenta una biodisponibilidad absoluta incompleta del 74.3%.

En la Tabla 131 se recogen los parámetros farmacocinéticos poblacionales determinados por el modelo final seleccionado pero expresados en microconstantes y macroconstantes. En la Figura 112 se muestra el esquema del modelo tri-compartmental expresado en microconstantes.

MICROCONSTANTES			MACROCONSTANTES		
K	=CL/V2=	5.24 h ⁻¹	α	10.49	h ⁻¹
K23	=Q3/V2=	3.398 h ⁻¹	β	1.49	h ⁻¹
K32	=Q3/V3=	2.624 h ⁻¹	γ	0.0531	h ⁻¹
K24	=Q4/V2=	0.719 h ⁻¹	t_{1/2α}	0.066	h
K42	=Q4/V4=	0.0606 h ⁻¹	t_{1/2β}	0.464	h
V	=V2=	3.59 l	t_{1/2γ}	13.05	h
t_{1/2k}	=LN(2)/K	0.13 h			

Tabla 131. Parámetros farmacocinéticos poblacionales expresados en microconstantes y macroconstantes en el voluntario sano.

Este ajustado permite estimar un valor de la semivida aparente de eliminación de la lanreótida en el voluntario sano de 13.05 horas.

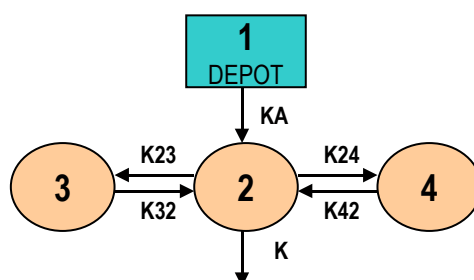


Figura 112. Esquema del modelo tricompartmental expresado en microconstantes.

Finalmente, se ha realizado una exploración de las predicciones y los parámetros obtenidos por el modelo final (#527):

- Se comprueban los gráficos más significativos para valorar la bondad del ajustado (Figura 113); éstos indican que no existe una evidente especificación errónea en el modelo final:
 - ✓ La gráfica superior izquierda muestra las predicciones típicas de la población (PRED) vs la variable dependiente (DV= valores de concentración observados). La línea de identidad cruza por el medio de los datos, con la excepción de los valores de concentración elevados (>100 ng/ml), donde se observa cierta tendencia a infravalorar por parte del modelo estos valores de concentración elevados.
 - ✓ La gráfica superior derecha muestra las predicciones individuales (IPRED) vs la variable dependiente (DV). Misma tendencia que en la gráfica anterior pero menos marcada.
 - ✓ La gráfica inferior izquierda muestra los valores absolutos para los residuales individuales ponderados ($|IWRES|$) vs las predicciones individuales (IPRED). La línea "smooth" es prácticamente horizontal.
 - ✓ La gráfica inferior derecha muestra los residuales ponderados (WRES) vs la variable independiente (TIME). Indica que el modelo estructural es adecuado al no mostrar tendencias relevantes.

En todas estas gráficas, se muestran la totalidad de puntos correspondientes a cada individuo incluido en el análisis.

En la Figura 114, se puede observar distintas representaciones gráficas de los valores individuales predichos (IPRED) versus los valores observados (DV), por intervalos de concentración. De esta manera se permite observar que el ajustado es correcto (la línea atraviesa por el medio de los datos) para la mayoría de las concentraciones, y sólo se observa una tendencia a infravalorar los niveles observados a concentraciones altas (>100 ng/ml). Posiblemente provocado por el bajo número de puntos disponibles a concentraciones elevadas.

Estos resultados confirman que el modelo farmacocinético (tricompartmental) y el modelo de error (proporcional) con FOCEI utilizados son modelos razonables para estos datos.

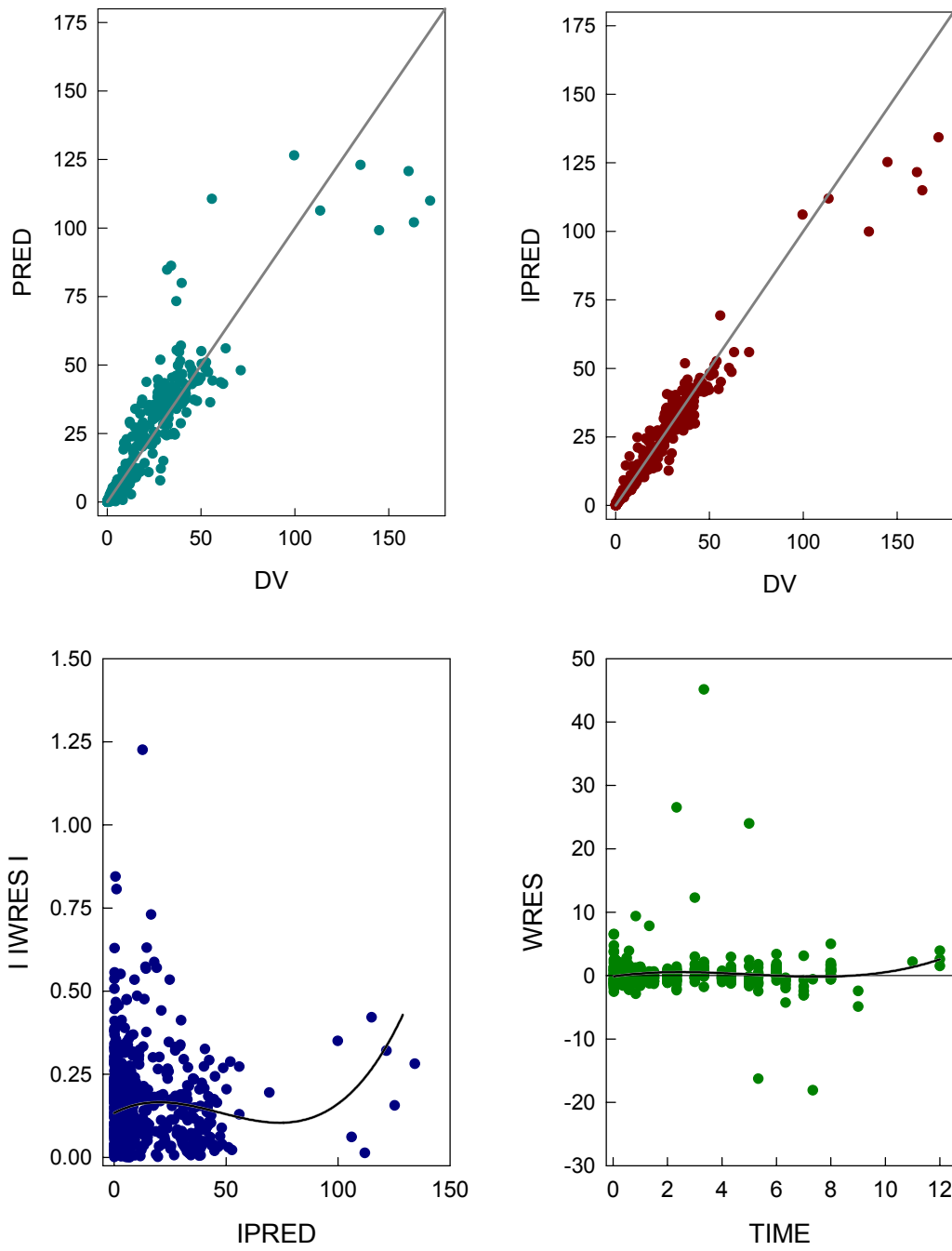


Figura 113. Gráficas de bondad de ajustado para el modelo final en el voluntario sano.

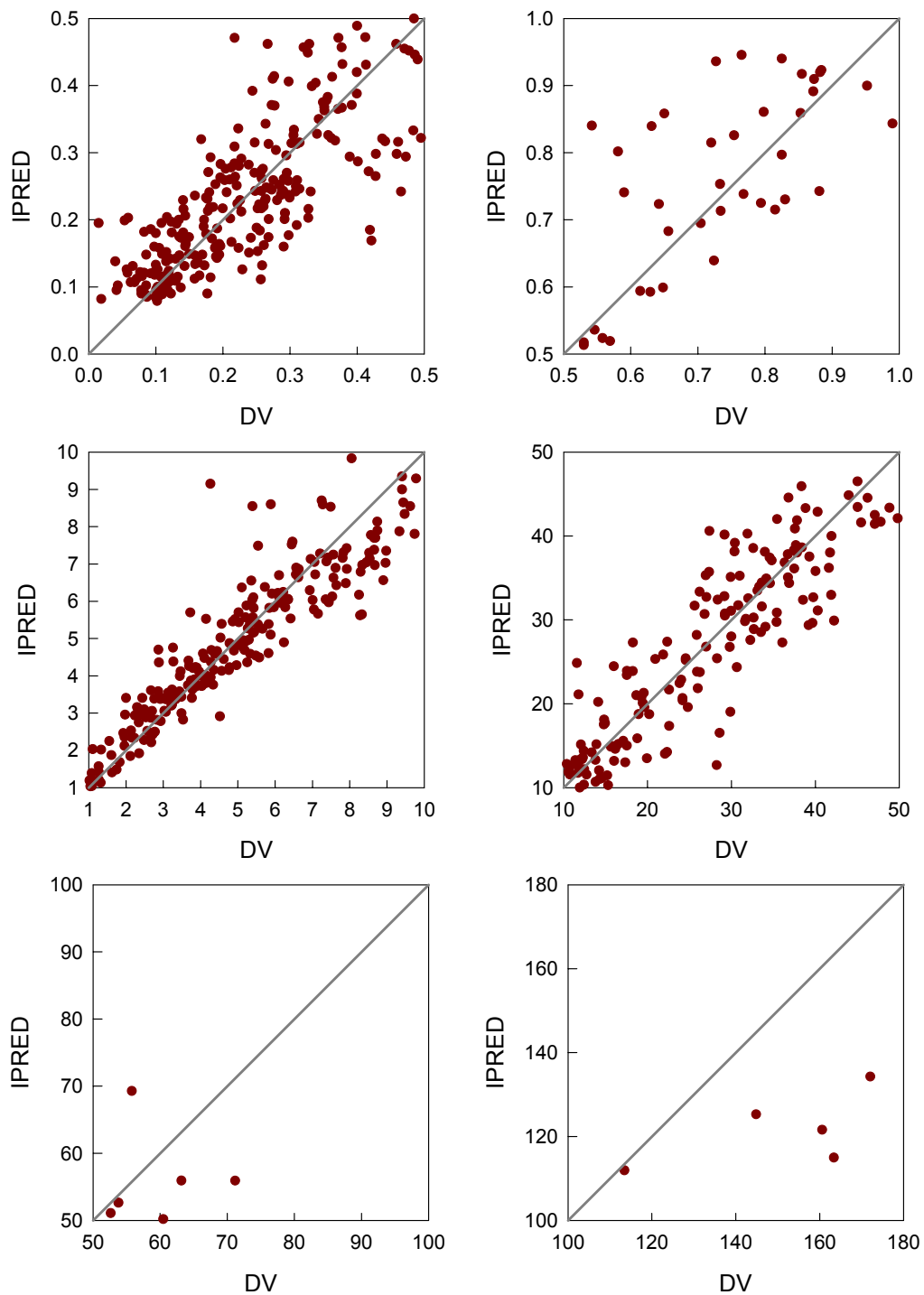


Figura 114. Representación gráfica de los valores individuales predichos (IPRED) versus los valores observados (DV), por intervalos de concentración para el modelo final en el voluntario sano.

- La distribución de los estimados Bayesianos de η_1 (ETA_{CL}), η_2 (ETA_{V2}), η_3 (ETA_{KA}) y η_4 (ETA_{ALAG1}) se muestran en la Figura 115, revelando una distribución aproximadamente alrededor de cero en los estimados de todos los parámetros.

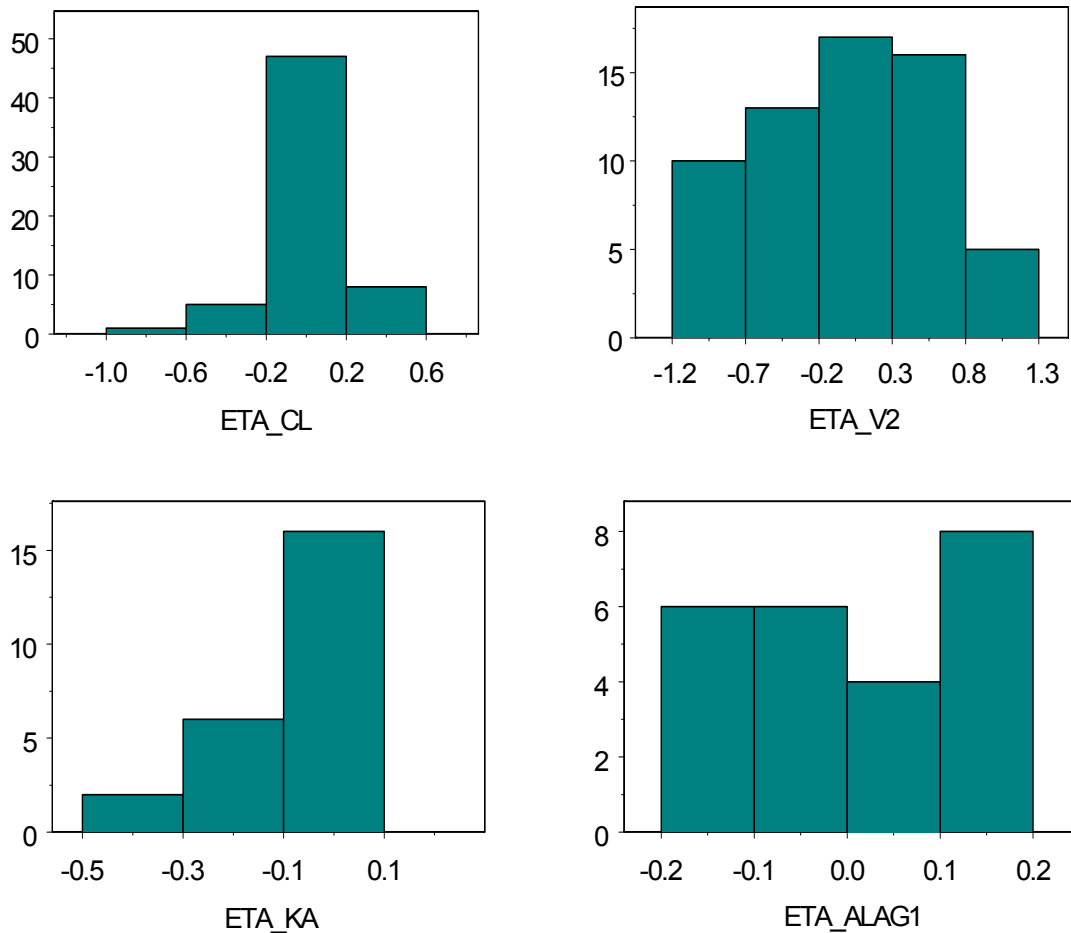


Figura 115. Distribución de los estimados Bayesianos individuales que conforman la variabilidad interindividual en el CL (ETA_{CL}), V2 (ETA_{V2}), y KA (ETA_{KA}) y ALAG1 (ETA_{ALAG1}).

- Los valores de los parámetros Bayesianos individuales se muestran en la Tabla 132. Cabe destacar que los parámetros Bayesianos individuales sólo son distintos al valor típico poblacional, en aquellos casos donde se ha incluido la variabilidad interindividual (en nuestro modelo los parámetros CL, V2, KA y ALAG1).

ID	KA	CL	V2	Q3	V3	Q4	V4	F1	ALAG1	ETA _{CL}	ETA _{V2}	ETA _{KA}	ETA _{ALAG1}
1	-	18.43	3.34	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	-0.0181	-0.0704	-	-
2	-	17.37	6.87	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	-0.0770	0.6500	-	-
3	-	19.30	2.44	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	0.0280	-0.3841	-	-
4	-	17.82	9.89	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	-0.0518	1.0144	-	-
5	-	16.29	3.12	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	-0.1415	-0.1383	-	-
6	-	11.11	12.27	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	-0.5241	1.2293	-	-
7	-	24.40	8.87	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	0.2625	0.9054	-	-
8	-	18.84	6.58	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	0.0041	0.6069	-	-
9	-	22.00	4.42	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	0.1588	0.2092	-	-
10	-	17.33	4.83	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	-0.0793	0.2963	-	-
11	-	16.57	2.75	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	-0.1245	-0.2671	-	-
12	-	16.16	3.67	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	-0.1493	0.0233	-	-
1	0.653	18.99	2.93	12.20	4.65	2.58	42.60	0.743	0.0272	0.0121	-0.2026	-0.1019	0.0133
2	0.765	16.74	1.22	12.20	4.65	2.58	42.60	0.743	0.0240	-0.1143	-1.0824	0.0553	-0.1116
3	0.838	23.35	4.21	12.20	4.65	2.58	42.60	0.743	0.0316	0.2188	0.1607	0.1467	0.1611
4	0.645	23.39	2.53	12.20	4.65	2.58	42.60	0.743	0.0246	0.2201	-0.3485	-0.1156	-0.0891
5	0.772	19.50	2.58	12.20	4.65	2.58	42.60	0.743	0.0278	0.0382	-0.3302	0.0647	0.0350
6	0.647	17.99	1.44	12.20	4.65	2.58	42.60	0.743	0.0304	-0.0424	-0.9125	-0.1114	0.1248
7	0.809	16.60	2.22	12.20	4.65	2.58	42.60	0.743	0.0318	-0.1229	-0.4800	0.1116	0.1685
8	0.612	24.15	3.07	12.20	4.65	2.58	42.60	0.743	0.0266	0.2522	-0.1563	-0.1681	-0.0088
9	0.909	16.58	2.59	12.20	4.65	2.58	42.60	0.743	0.0288	-0.1241	-0.3256	0.2283	0.0705
10	0.601	20.70	1.96	12.20	4.65	2.58	42.60	0.743	0.0238	0.0980	-0.6024	-0.1857	-0.1223
11	0.821	20.09	1.95	12.20	4.65	2.58	42.60	0.743	0.0305	0.0683	-0.6107	0.1264	0.1266
12	0.511	20.22	2.74	12.20	4.65	2.58	42.60	0.743	0.0249	0.0749	-0.2705	-0.3485	-0.0774
13	0.832	18.26	1.15	12.20	4.65	2.58	42.60	0.743	0.0253	-0.0273	-1.1409	0.1398	-0.0592
14	0.894	19.90	1.15	12.20	4.65	2.58	42.60	0.743	0.0232	0.0585	-1.1350	0.2113	-0.1463
15	0.645	18.80	1.65	12.20	4.65	2.58	42.60	0.743	0.0315	0.0018	-0.7793	-0.1155	0.1592
16	0.855	19.36	1.27	12.20	4.65	2.58	42.60	0.743	0.0237	0.0310	-1.0399	0.1669	-0.1257
17	0.841	18.45	1.14	12.20	4.65	2.58	42.60	0.743	0.0230	-0.0172	-1.1436	0.1503	-0.1553
18	0.700	21.17	3.38	12.20	4.65	2.58	42.60	0.743	0.0291	0.1203	-0.0609	-0.0326	0.0796
19	0.880	14.91	1.52	12.20	4.65	2.58	42.60	0.743	0.0268	-0.2302	-0.8599	0.1954	-0.0010
20	0.769	14.70	2.51	12.20	4.65	2.58	42.60	0.743	0.0306	-0.2439	-0.3584	0.0609	0.1313
21	0.731	28.63	4.88	12.20	4.65	2.58	42.60	0.743	0.0245	0.4224	0.3082	0.0095	-0.0920
22	0.447	17.82	2.91	12.20	4.65	2.58	42.60	0.743	0.0300	-0.0519	-0.2077	-0.4807	0.1112
23	0.718	14.66	1.65	12.20	4.65	2.58	42.60	0.743	0.0322	-0.2467	-0.7785	-0.0085	0.1820
24	0.724	17.03	1.19	12.20	4.65	2.58	42.60	0.743	0.02413	-0.0971	-1.1068	0.0003	-0.1077
1	-	19.43	4.93	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	0.0348	0.3169	-	-
2	-	16.96	7.44	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	-0.1012	0.7295	-	-
3	-	7.50	6.68	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	-0.9166	0.6222	-	-
4	-	22.24	5.06	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	0.1700	0.3431	-	-
5	-	19.82	7.17	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	0.0545	0.6924	-	-
6	-	27.61	10.91	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	0.3861	1.1118	-	-
7	-	24.37	3.40	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	0.2613	-0.0540	-	-
8	-	18.12	3.59	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	-0.0352	0.0002	-	-
9	-	20.29	3.61	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	0.0780	0.0067	-	-
10	-	26.58	8.09	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	0.3483	0.8126	-	-
11	-	16.23	6.93	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	-0.1453	0.6587	-	-
12	-	22.64	5.01	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	0.1875	0.3331	-	-
101	-	19.56	6.16	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	0.0412	0.5412	-	-
102	-	17.57	5.90	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	-0.0660	0.4969	-	-
103	-	21.75	7.56	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	0.1475	0.7448	-	-
104	-	20.42	4.14	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	0.0845	0.1435	-	-
105	-	20.57	4.58	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	0.0919	0.2449	-	-
106	-	19.98	4.96	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	0.0628	0.3241	-	-
107	-	19.07	6.48	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	0.0162	0.5907	-	-
108	-	18.64	3.87	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	-0.0068	0.0749	-	-
109	-	14.05	3.32	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	-0.2896	-0.0778	-	-
110	-	20.68	7.09	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	0.0973	0.6807	-	-
111	-	20.84	3.80	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	0.1048	0.0576	-	-
112	-	19.18	3.45	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	0.0220	-0.0395	-	-
113	-	17.12	2.63	12.20	4.65	2.58	42.60	-	-	-0.0919	-0.3100	-	-

Tabla 132. Resumen de los parámetros farmacocinéticos Bayesianos individuales del modelo poblacional final en el voluntario sano.

	KA	CL	V2	Q3	V3	Q4	V4	F1	ALAG1	ETA _{CL}	ETA _{V2}	ETA _{KA}	ETA _{ALAG1}
Media	0.734	19.16	4.26	12.20	4.65	2.58	42.60	0.743	0.02735	0.0020	-0.0056	0.0000	0.0111
DE	0.121	3.55	2.54	-	-	-	-	-	0.00318	0.2041	0.6149	0.1784	0.1161
CV(%)	16	19	60	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-
Mediana	0.748	19.07	3.59	-	-	-	-	-	0.02704	0.0162	0.0002	0.0324	0.0062
Min	0.447	7.50	1.14	-	-	-	-	-	0.02301	-0.9166	-1.1436	-0.4807	-0.1553
Max	0.909	28.63	12.27	-	-	-	-	-	0.03224	0.4224	1.2293	0.2283	0.1820

Tabla 133. Valores medios de los parámetros farmacocinéticos Bayesianos individuales del modelo poblacional final en el voluntario sano.

El valor de la mediana obtenido para las estimas Bayesianas para el CL y el Vss es de 19.16 l/h y 51.50 l, respectivamente; valores muy similares al valor típico poblacional predicho en el modelo final (18.8 l/h y 50.84 l, respectivamente).

- Las gráficas individuales correspondientes a la concentración observada de lanreótida (DV, círculos granates), las predicciones individuales basadas en los parámetros Bayesianos individuales (IPRED, línea azul) y las predicciones basadas en los parámetros típicos en la población (PRED, línea punteada negra) vs la variable independiente (Tiempo) para todos los individuos se muestran de la Figura 116 a la Figura 120.

En estas gráficas se observa que en todos los voluntarios sanos tratados con lanreótida, se obtiene una muy buena predicción de los niveles de lanreótida independientemente de la vía de administración (bolus iv, sc e infusión iv).

Los resultados obtenidos en el modelo final, muestran que el modelo seleccionado es adecuado a la hora de describir la cinética de la lanreótida en el voluntario sano:

- No se observa ninguna tendencia en la relación predicciones poblacionales vs observaciones.
- Todas los sujetos están bien caracterizados, con la excepción de las concentraciones más elevadas, tras la administración de un bolus iv de 7 µg/kg.
- La distribución de los valores individuales que conforman la varianza estimada en CL, V2, KA y ALAG1 están razonablemente dispuestos alrededor del valor 0.

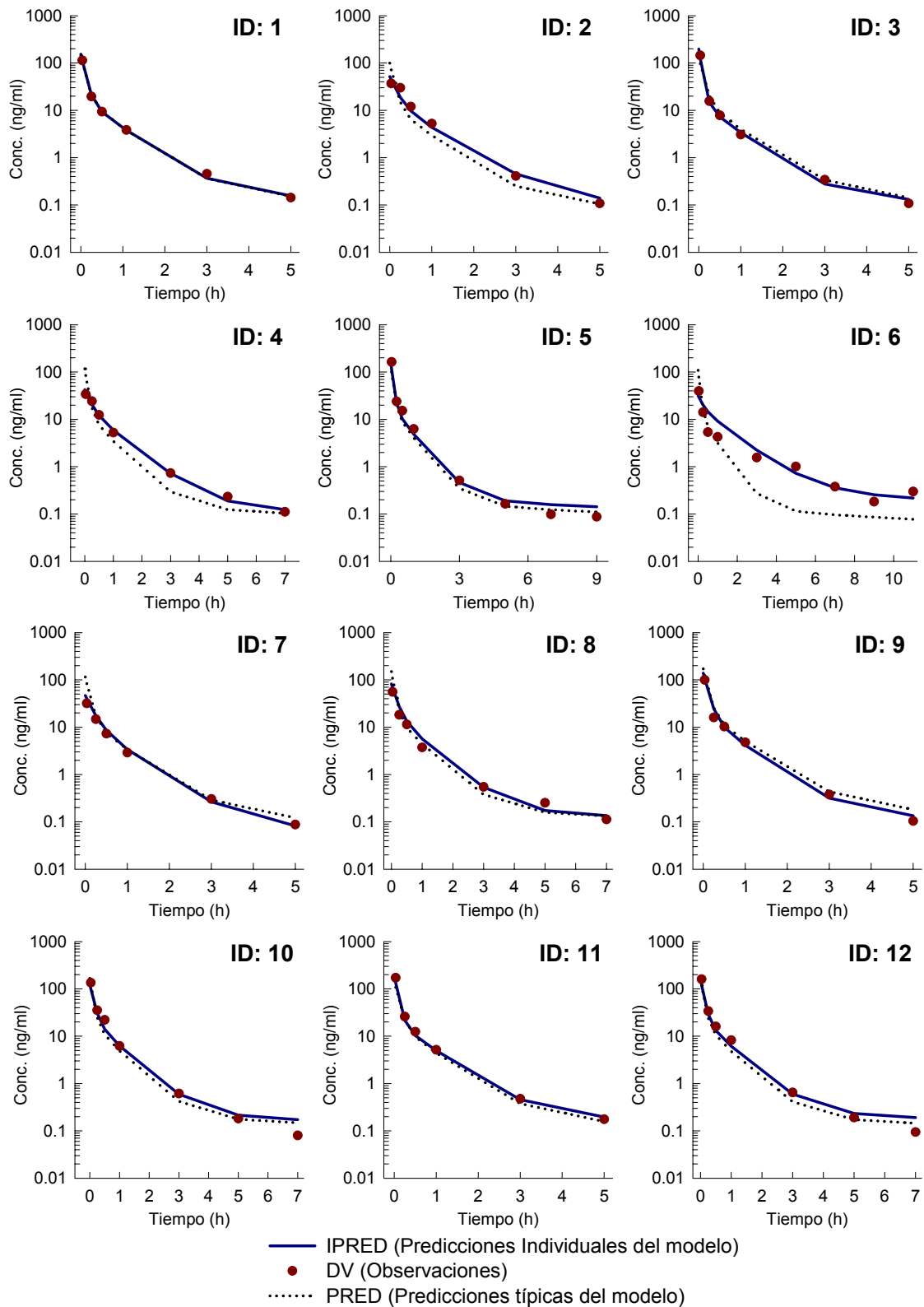


Figura 116. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los voluntarios sanos tras la administración de un bolus intravenoso de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

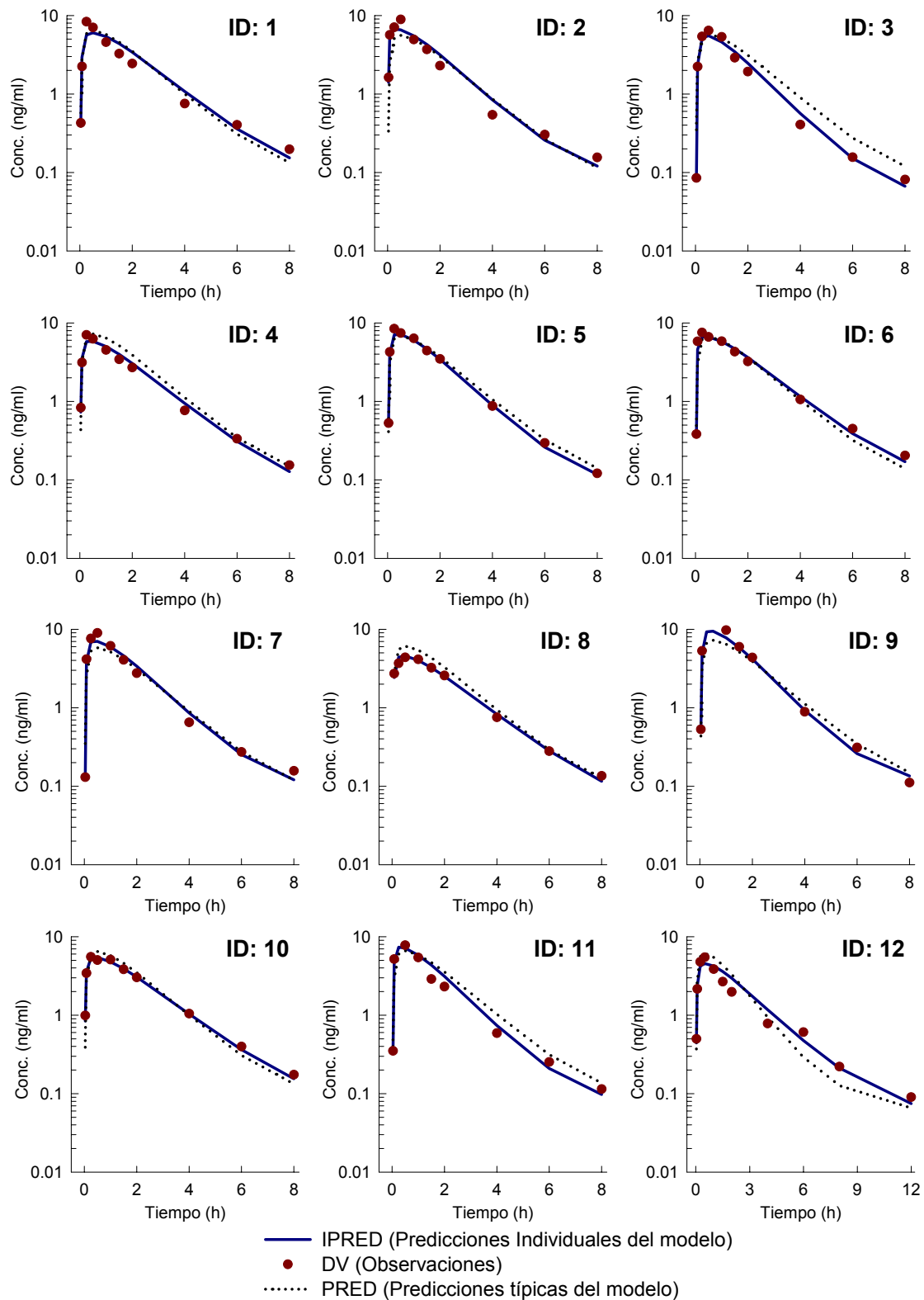


Figura 117. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para los primeros 12 voluntarios sanos tras la administración subcutánea de 7 µg/kg.

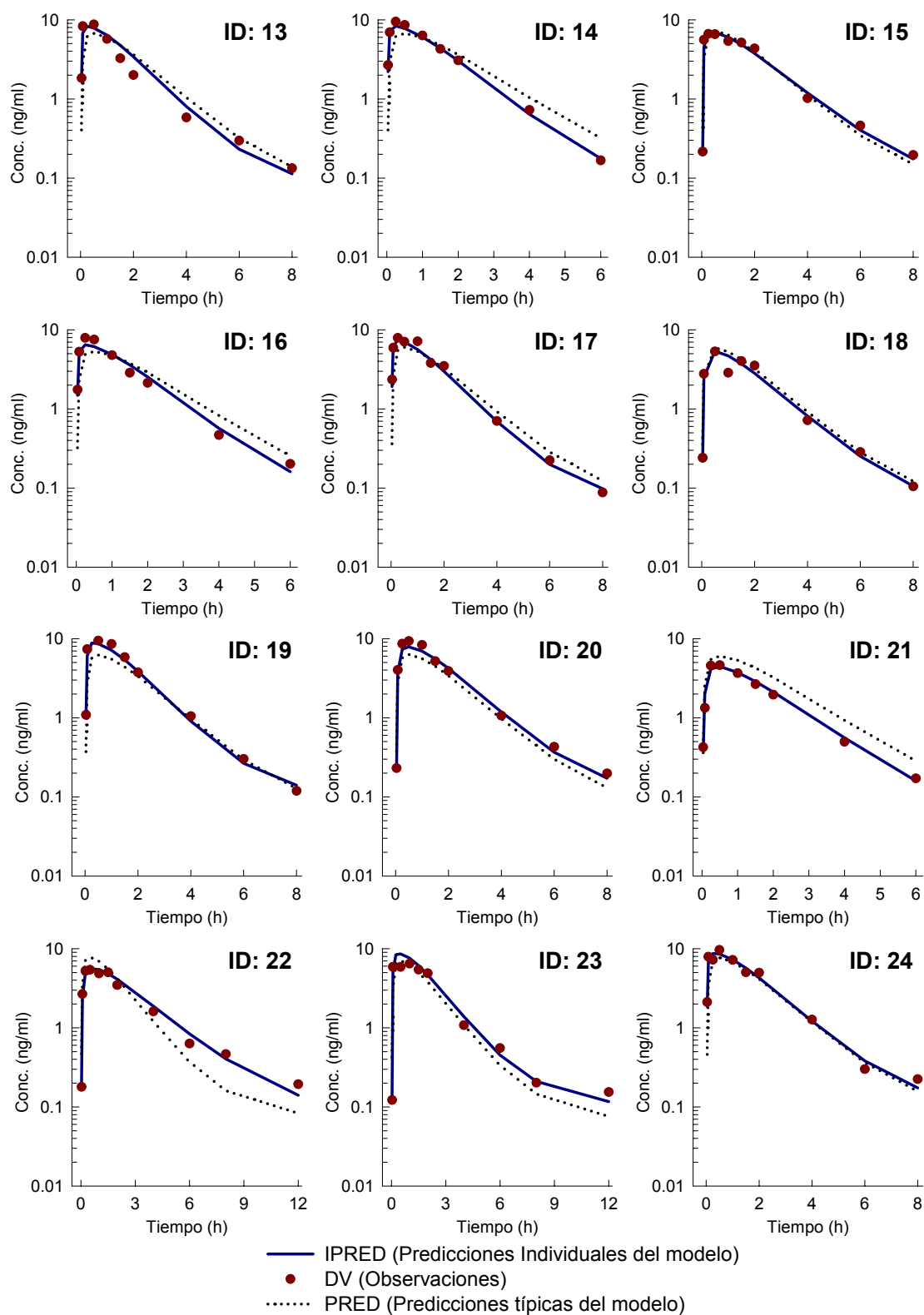


Figura 118. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para los siguientes 12 voluntarios sanos tras la administración subcutánea de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

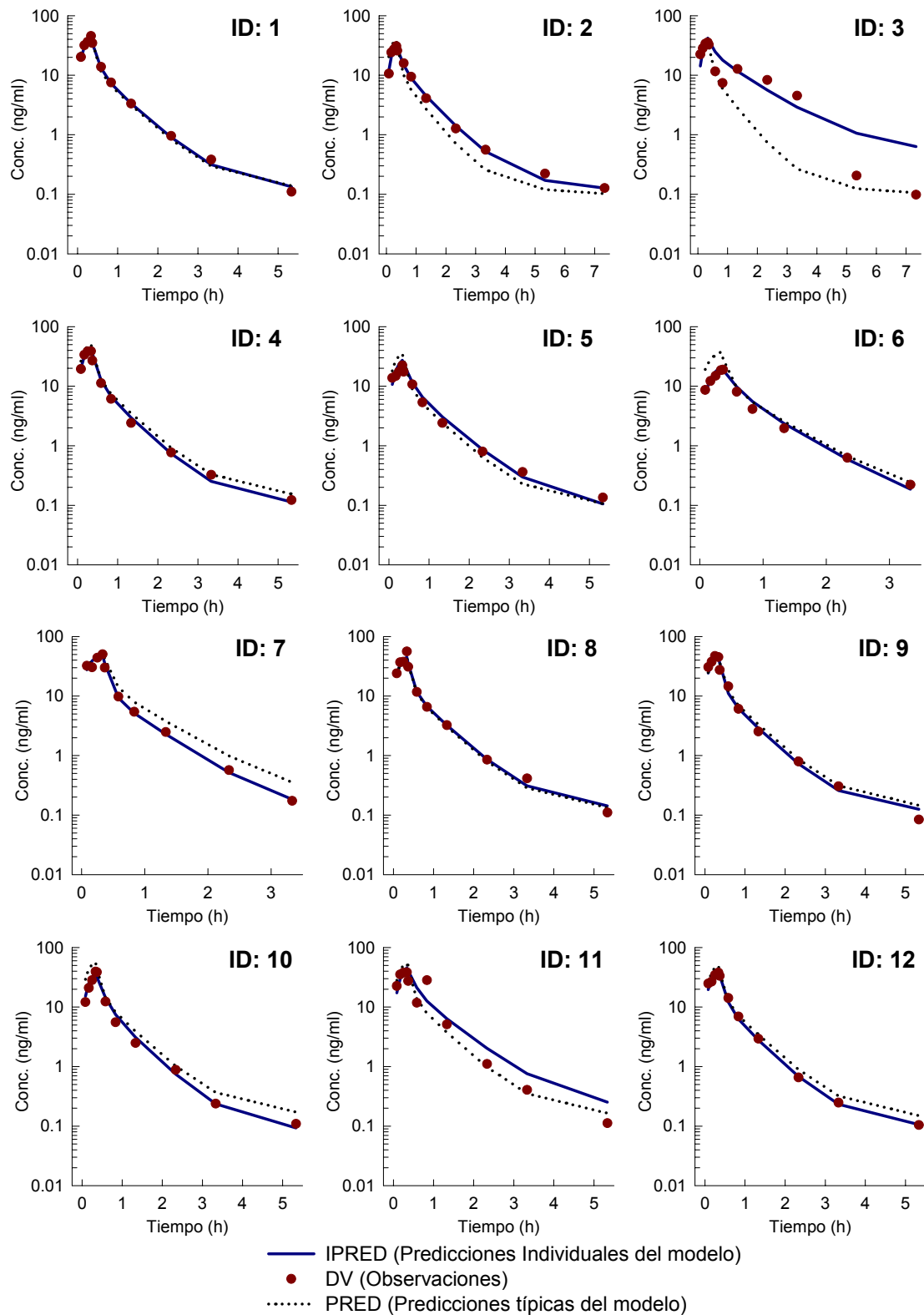


Figura 119. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para los 12 primeros voluntarios sanos tras la administración de una infusión iv de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ durante 20 minutos.

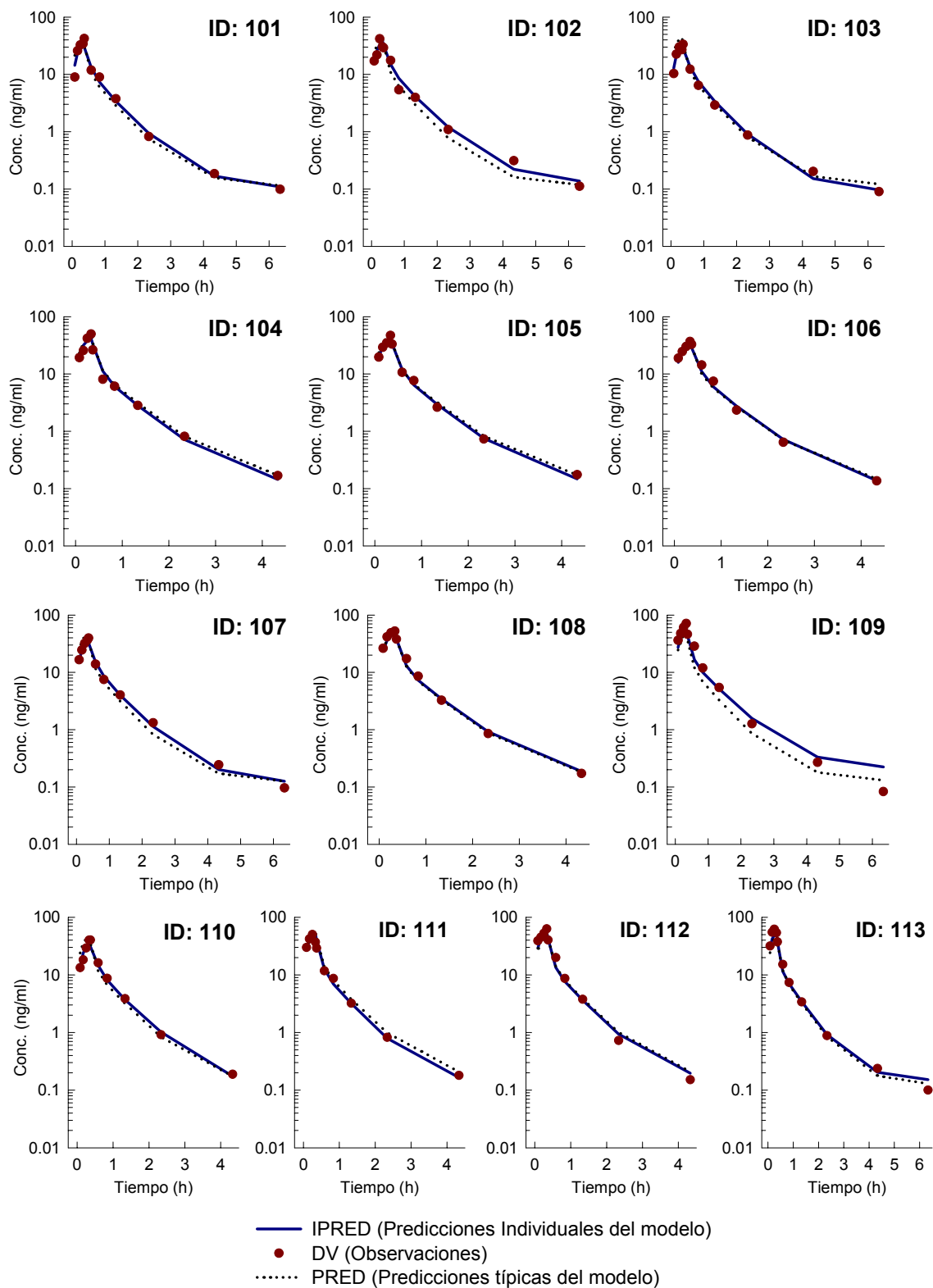


Figura 120. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para los 13 siguientes voluntarios sanos tras la administración de una infusión iv de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ durante 20 minutos.

3.2.4.4.5 Validación del Modelo

La validación del modelo que ha confirmado la estabilidad y la capacidad de predicción del modelo final (#533) se ha realizado en distintos pasos:

- Determinación del error de predicción:

La Tabla 134 muestra los valores de MPE (mediana del error de predicción) y MAPE (mediana del valor absoluto del error de predicción) para todos los parámetros incluidos en el modelo final después de la simulación de 100 nuevos datos y la posterior estimación de parámetros.

Debido a las dificultades encontradas al realizar las 100 simulaciones con el método de estimación FOCEI, se ha optado por realizar estas simulaciones utilizando el método FO. El motivo de este error posiblemente estriba en el hecho de que el modelo final seleccionado es bastante complejo (tricompartimental, con varios términos variabilidad interindividual, etc.).

Parámetros	Parámetros PK						
	CL	V2	Q3	V3	Q4	V4	KA
MPE	-3.72	-0.56	32.79	25.05	-11.05	-39.67	0.97
MAPE	4.26	8.91	32.79	25.05	19.19	48.24	4.70

Parámetros	Parámetros PK						
	F1	ALAG	ETA _{CL}	ETA _{V2}	ETA _{KA}	ETA _{ALAG}	W_Prop
MPE	-2.96	-2.23	-8.00	-0.84	-6.02	82.34	15.69
MAPE	5.32	3.35	17.32	21.39	33.42	82.34	15.69

Tabla 134. Valores de MPE y MAPE obtenidos durante el proceso de simulación.

El valor de MPE para todos los parámetros farmacocinéticos principales (CL, V2, KA y F1) están próximos a cero (-3.72%, -0.56%, 0.97% y -2.96), y es inferior al 30% en el resto de los parámetros, con la excepción de Q3, V4 y ETA_{ALAG}, indicando que no hay errores en las estimas de los parámetros del modelo final.

- Validación cruzada:

Debido a la imposibilidad de excluir uno a uno todos los individuos incluidos en el estudio (61 voluntarios), se ha optado por excluir sólo los individuos con valores de concentración de lanreótida más extremos; de esta manera, se ha excluido el siguiente voluntario en cada uno de los siguientes modelos:

Bolus intravenoso (VIA=2)

- ✓ #581: se excluye voluntario 3 (valor más alto de concentración)
- ✓ #582: se excluye voluntario 5 (valor más alto de concentración)
- ✓ #583: se excluye voluntario 6 (comportamiento PK distinto)
- ✓ #584: se excluye voluntario 11 (valor más alto de concentración)
- ✓ #585: se excluye voluntario 12 (valor más alto de concentración)

Administración subcutánea (VIA=1)

- ✓ #586: se excluye voluntario 9 (valor más alto de concentración)
- ✓ #587: se excluye voluntario 12 (muestras a tiempos más largos)
- ✓ #588: se excluye voluntario 13 (valor más alto de concentración)
- ✓ #589: se excluye voluntario 22 (comportamiento PK distinto)
- ✓ #590: se excluye voluntario 23 (valor más alto de concentración)

Infusión intravenosa (VIA=3)

- ✓ #591: se excluye voluntario 2 (muestras a tiempos más largos)
- ✓ #592: se excluye voluntario 3 (comportamiento PK distinto)
- ✓ #593: se excluye voluntario 109 (valor más alto de concentración)
- ✓ #594: se excluye voluntario 112 (valor más alto de concentración)
- ✓ #595: se excluye voluntario 113 (valor más alto de concentración)

En la Tabla 135 se muestran los parámetros poblacionales estimados en el análisis de validación cruzada para cada uno de los distintos modelos ensayados.

Modelo	Parámetros PK													
	CL	V2	Q3	V3	Q4	V4	KA	F1	ALAG	ETA _{CL}	ETA _{V2}	ETA _{KA}	ETA _{ALAG}	W_Prop
#527	18.8	3.59	12.2	4.65	2.58	42.6	0.724	0.743	0.0269	0.0456	0.4160	0.0374	0.0201	0.0548
#581	18.8	3.61	12.4	4.65	2.56	41.0	0.725	0.743	0.0269	0.0462	0.4210	0.0375	0.0199	0.0551
#582	18.4	3.66	11.6	4.57	3.03	60.2	0.724	0.746	0.0268	0.0487	0.4200	0.0367	0.0209	0.0536
#583	19.2	3.52	11.9	4.55	2.27	32.2	0.717	0.747	0.0268	0.0394	0.3930	0.0382	0.0209	0.0523
#584	18.9	3.61	12.2	4.67	2.58	42.1	0.724	0.746	0.0269	0.0460	0.4200	0.0375	0.0201	0.0551
#585	18.8	3.61	12.0	4.62	2.66	44.5	0.725	0.746	0.0269	0.0464	0.4240	0.0373	0.0201	0.0541
#586	18.7	3.61	12.2	4.65	2.63	44.6	0.718	0.734	0.0266	0.0461	0.4190	0.0356	0.0229	0.0553
#587	18.9	3.58	12.4	4.67	2.42	36.6	0.737	0.745	0.0271	0.0454	0.4260	0.0312	0.0188	0.0548
#588	18.8	3.66	12.4	4.69	2.51	40.7	0.719	0.744	0.0269	0.0461	0.3890	0.0385	0.0212	0.0543
#589	19.1	3.63	12.3	4.64	2.28	31.7	0.741	0.748	0.0265	0.0446	0.4050	0.0242	0.0234	0.0552
#590	19.5	3.62	12.5	4.61	1.97	21.4	0.722	0.744	0.0265	0.0423	0.4030	0.0418	0.0206	0.0546
#591	18.7	3.54	12.1	4.65	2.66	46.9	0.721	0.743	0.0269	0.0465	0.4150	0.0370	0.0198	0.0557
#592	17.8	3.60	11.2	4.49	3.76	103.0	0.716	0.752	0.0268	0.0325	0.4210	0.0356	0.0211	0.0491
#593	19.1	3.59	12.8	4.81	2.62	42.4	0.728	0.754	0.0269	0.0450	0.4180	0.0379	0.0196	0.0534
#594	18.8	3.60	12.1	4.69	2.61	43.8	0.725	0.743	0.0269	0.0467	0.4220	0.0376	0.0201	0.0548
#595	19	3.61	12.5	4.69	2.45	36.8	0.726	0.746	0.0269	0.0455	0.4180	0.0379	0.0199	0.0553
Media	18.83	3.60	12.2	4.64	2.60	44.53	0.72	0.75	0.027	0.04	0.41	0.0363	0.021	0.0542
DE	0.38	0.04	0.4	0.07	0.40	18.29	0.01	0.00	0.000	0.00	0.01	0.0040	0.001	0.0017
CV%	2.03	1.03	3.23	1.58	15.29	41.07	0.95	0.60	0.62	8.85	2.74	11.01	5.87	3.07
Mediana	18.80	3.61	12.2	4.65	2.58	42.10	0.72	0.75	0.027	0.05	0.42	0.0375	0.020	0.0548
Min	17.80	3.52	11.2	4.49	1.97	21.40	0.72	0.73	0.027	0.03	0.39	0.0242	0.019	0.0491
Max	19.50	3.66	12.8	4.81	3.76	103.00	0.74	0.75	0.027	0.05	0.43	0.0418	0.023	0.0557

Tabla 135. Resultados de la validación cruzada.

En esta tabla, se observa que tanto los valores de los parámetros para cada modelo como la mediana global, fueron muy similares a los obtenidos en el modelo final (#527). De esta manera, se obtienen unos valores medios de 18.83 l/h y 3.60 l para el CL y el V2, respectivamente; valores muy próximos a los obtenidos en el modelo final 18.8 l/h y 3.59 l para el CL y el V2, respectivamente.

Este análisis confirma que las estimas de los parámetros del modelo final no están afectadas por ninguno de los voluntarios con resultados más extremos, es decir que no hay ningún sujeto que ejerza una influencia relevante en el ajustado, confirmando así la robustez del modelo final.

- Mínimo local

Para detectar si la minimización del ajustado del modelo final no se encuentra en un mínimo local, se ha realizado un nuevo análisis modificando los valores de las estimas iniciales aproximadamente un 25%. En la Tabla 136, se muestran los valores de las estimas iniciales utilizados en modelo final (#527) y en los modelos para la detección del mínimo local (#570 y #571). En el modelo #570 se han modificado las estimas iniciales al alza, mientras que en el modelo #741 se han modificado a la baja.

Modelo	Estimas Iniciales						
	CL	V2	Q3	V3	Q4	V4	KA
#527	18	5.0	10.0	6.5	2.00	5	1.0
#570	22.5	6.3	12.5	8.1	2.50	6.3	1.25
#571	13.5	3.8	7.5	4.9	1.50	3.8	0.75

Modelo	Estimas Iniciales						
	F1	ALAG	ETA _{CL}	ETA _{V2}	ETA _{KA}	ETA _{ALAG}	W_Prop
#527	0.600	0.005	0.10	0.10	0.10	0.1	0.100
#570	0.750	0.006	0.150	0.150	0.150	0.150	0.150
#571	0.450	0.004	0.075	0.075	0.075	0.075	0.075

Tabla 136. Estimas iniciales para la detección del mínimo local.

En la Tabla 137, se resumen los resultados obtenidos para cada parámetro en el modelo final y en los modelos para la detección del mínimo local.

Modelo	Parámetros Finales						
	CL	V2	Q3	V3	Q4	V4	KA
#527	18.8	3.59	12.2	4.65	2.58	42.6	0.724
#570	18.8	3.59	12.2	4.65	2.58	42.7	0.724
#571	18.8	3.59	12.2	4.65	2.58	42.6	0.724

Modelo	Parámetros Finales						
	F1	ALAG	ETA _{CL}	ETA _{V2}	ETA _{KA}	ETA _{ALAG}	W_Prop
#527	0.743	0.027	0.0456	0.416	0.0374	0.0201	0.0548
#570	0.742	0.027	0.0455	0.416	0.0374	0.0201	0.0548
#571	0.742	0.027	0.0455	0.416	0.0374	0.0202	0.0548

Tabla 137. Parámetros finales determinados en la detección del mínimo local.

En esta tabla, se observa que los nuevos valores de los parámetros obtenidos en los dos nuevos ajustados (#570 y #571) son similares a los obtenidos por el modelo final (#527), presentándose diferencias solo en la tercera cifra significativa respecto a los resultados del modelo final. Estos resultados confirman que el modelo final no se encuentra en un mínimo local.

3.2.4.4.6 Exploración del Modelo Final

Los resultados obtenidos durante los procesos de selección del modelo poblacional y la posterior validación, sugieren que tanto el modelo seleccionado (#527) como las estimas de los parámetros presentan una robustez adecuada.

Con el fin de comprobar la capacidad de predicción del modelo final, se comparó sobre un individuo tipo, el efecto de las diferentes vías de administración sobre la cinética de la lanreótida en el voluntario sano.

Se simuló (en base a los estimados obtenidos en el modelo final) el perfil cinético de un individuo tipo administrado por tres vías de administración distintas (bolus iv, solución subcutánea y Infusión iv continua durante 20 minutos) a la dosis de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 1000 veces y se comparó con los valores observados.

En la Figura 121, se resume el comportamiento cinético de la lanreótida tras la administración de distintas vías. En estas gráficas se representan los valores observados (círculos granates) y los valores predichos mediante el proceso de simulación para cada dosis ensayada. Las líneas punteadas inferior y superior que cubren el 90% de las predicciones, fueron construidas calculando para cada tiempo el percentil 5% y 95% de las 1000 simulaciones realizadas. También se representa el percentil 50% (línea azul).

En estas gráficas, se observa que, el modelo permite describir correctamente la cinética de la lanreótida en el voluntario sano por las tres vías de administración (bolus iv, infusión iv y administración sc) a la dosis de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$, ya que en general todas las concentraciones observadas se encuentran distribuidas alrededor de la línea que marca el percentil 50% de las simulaciones a partir del modelo final, y además se encuentran entre las líneas punteadas inferior (percentil 5%) y superior (percentil 95%) que cubren el 90% de las predicciones.

En todas las simulaciones realizadas, no se observa ninguna tendencia marcada en el ajustado, con la excepción de los voluntarios que presentan un perfil cinético muy distinto a los demás, posiblemente causado por una mala administración.

Se concluye que el modelo farmacocinético poblacional desarrollado para el voluntario sano, permite describir con mucha fiabilidad el perfil cinético de la lanreótida tras su administración en el voluntario sano.

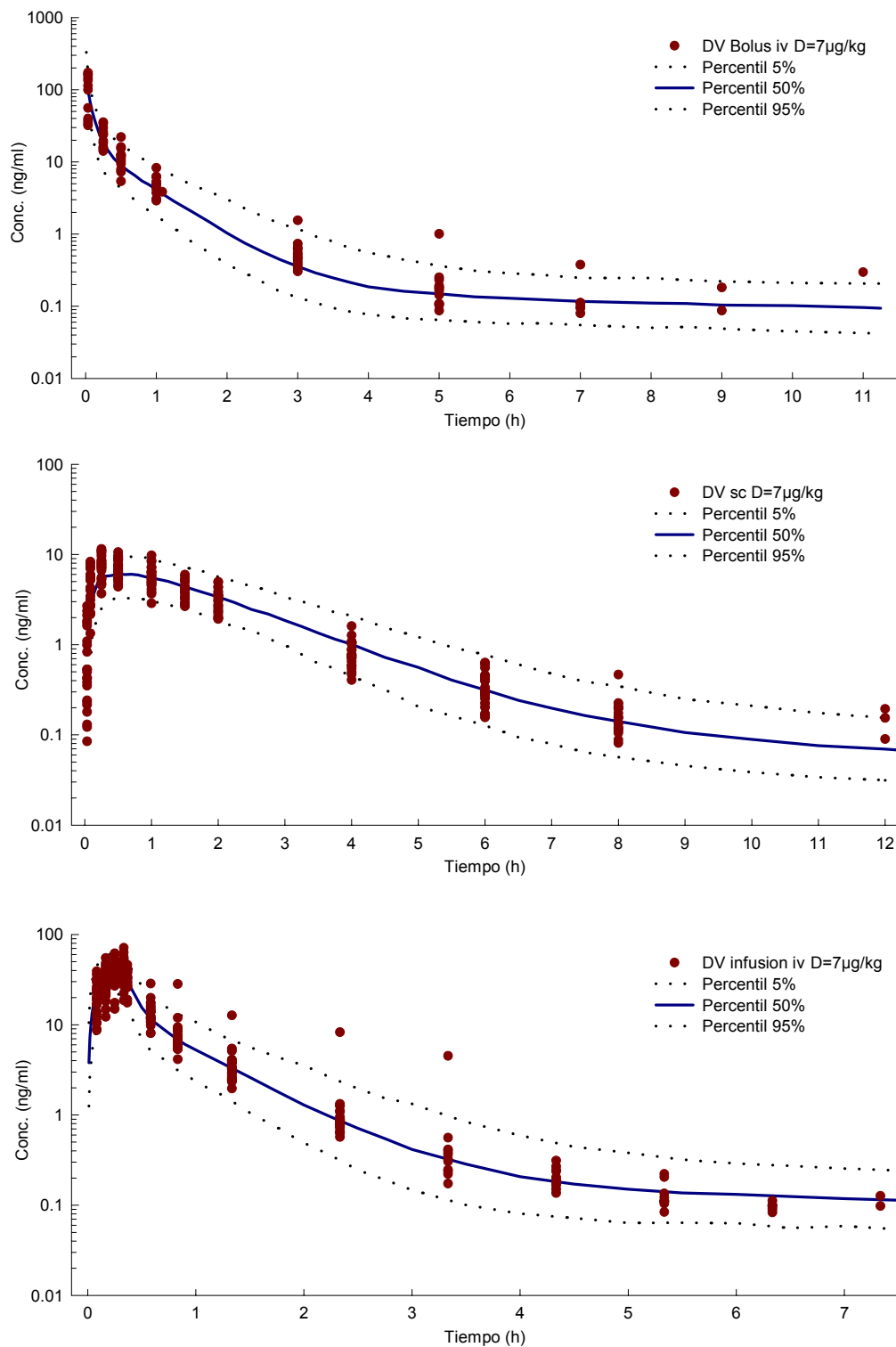


Figura 121. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, tras la administración de un bolus intravenoso, solución subcutánea e infusión intravenosa a la dosis teórica de 7 µg/kg en el voluntario sano.

3.2.5 ESCALADO ENTRE ESPECIES

El análisis poblacional de escalado entre especies se ha realizado en dos etapas:

- Alometría
- Determinación tiempos farmacocinéticos

3.2.5.1 ALOMETRIA

El análisis alométrico poblacional se ha realizado utilizando todos los datos farmacocinéticos obtenidos tras la administración de la lanreótida en las tres especies animales ensayadas: rata, perro y cerdo.

Los datos farmacocinéticos en humanos no se han incluido en el análisis alométrico poblacional. Sin embargo, estos datos se han utilizado como valores de referencia, permitiendo así comprobar la capacidad de predicción del modelo alométrico en estimar los parámetros farmacocinéticos en el hombre. El análisis alométrico poblacional se ha realizado en diferentes pasos:

3.2.5.1.1 Exploración de datos

En este apartado se ha realizado una exploración de los datos distinta a la exploración realizada durante el análisis poblacional especie por especie, puesto que para el análisis alométrico se han integrado todos los datos farmacocinéticos provenientes de los estudios realizados en la rata, perro y cerdo. Los datos utilizados para realizar el análisis alométrico poblacional no conforman un estudio balanceado ni el número de individuos ni el número total de observaciones (muestras) entre especies. De esta manera, el número de individuos y de observaciones incluidos en el análisis alométrico poblacional para cada especie es el siguiente:

- 54 ratas que proporcionan un total de 533 observaciones
- 18 perros que proporcionan un total de 1217 observaciones
- 11 cerdos que proporcionan un total de 123 observaciones

Como valores de referencia se han utilizado los parámetros farmacocinéticos estimados en el hombre. Parámetros obtenidos mediante el ajustado de 587 observaciones provenientes de 61 voluntarios sanos.

En la Figura 122, se representan todas las concentraciones observadas de lanreótida normalizadas por la dosis y el peso tras la administración de un bolus iv (panel superior) y una solución extravasal (panel inferior) en cada una de las especies ensayadas. Las observaciones (concentraciones) para el cerdo y el hombre han sido determinadas por encima del límite de cuantificación hasta 8 y 12 horas después de la administración de lanreótida, respectivamente. Mientras que para la rata y el perro las observaciones son determinadas por encima del límite de cuantificación 48 y 74 horas después de la administración, respectivamente. Por este motivo, a pesar de disponer de observaciones a tiempos superiores, en esta gráfica, el eje de las abscisas (tiempo) se ha

truncado a 12 horas, permitiendo así el poder comparar mejor los perfiles farmacocinéticos de todas las especies ensayadas.

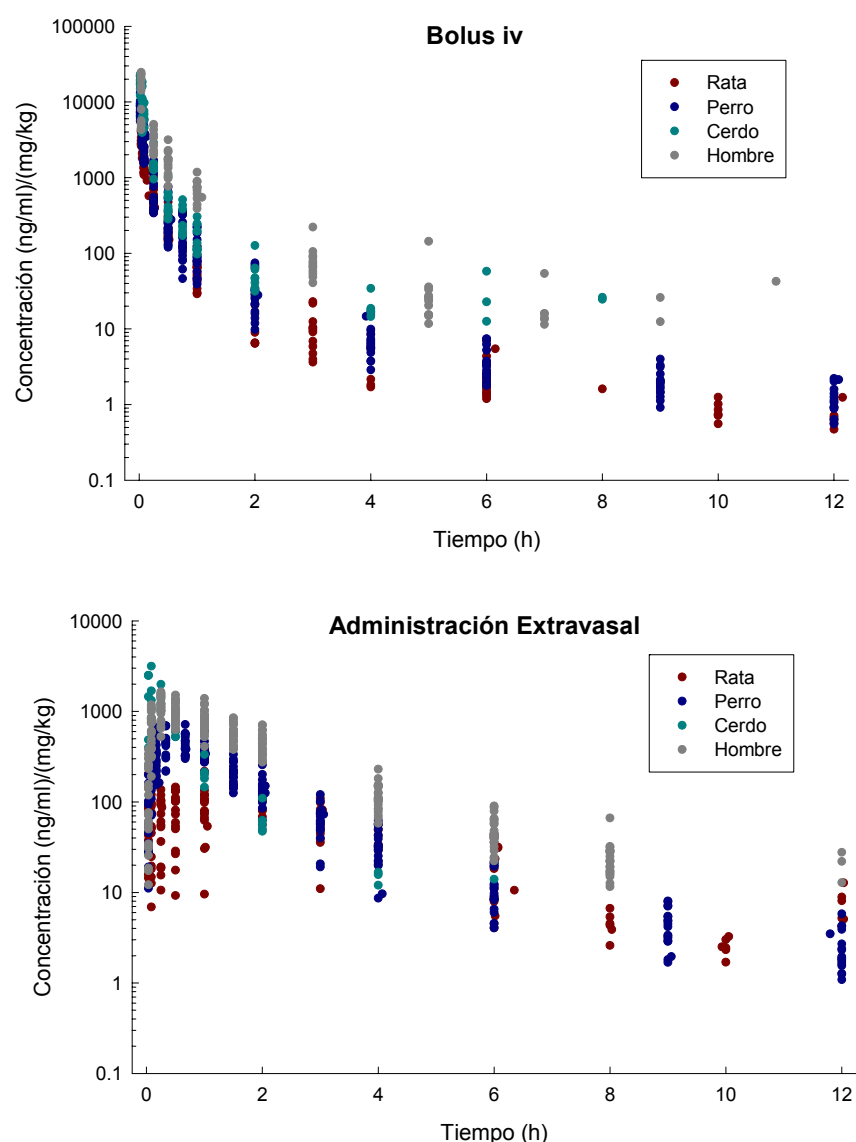


Figura 122. Concentraciones observadas de lanreótida normalizadas por la dosis y el peso tras la administración de un bolus intravenoso y una solución extravasal en cada una de las especies ensayadas.

En esta figura se puede observar una cierta tendencia a la superimposición de los diferentes perfiles farmacocinéticos en todas las especies ensayadas.

Por otro lado, y con la finalidad de poder observar el comportamiento farmacocinético medio para cada especie animal ensayada, se han utilizado los parámetros cinéticos poblacionales obtenidos por el modelo estructural básico (donde no se ha incluido ninguna covariable) en cada una de las especies ensayadas (los valores se encuentran resumidos en la Tabla 138). A partir de estos parámetros farmacocinéticos poblacionales, se ha simulado el perfil

farmacocinético medio de la lanreótida para las distintas vías de administración y las distintas especies ensayadas. En la Figura 123, las concentraciones predichas por el modelo estructural básico para cada especie y vía de administración son normalizadas por la dosis media administrada y el peso medio de cada especie animal, obteniéndose así los perfiles medios para cada especie y vía de administración. Al igual que en la Figura 122, el eje de abcisas se ha truncado a 12 horas.

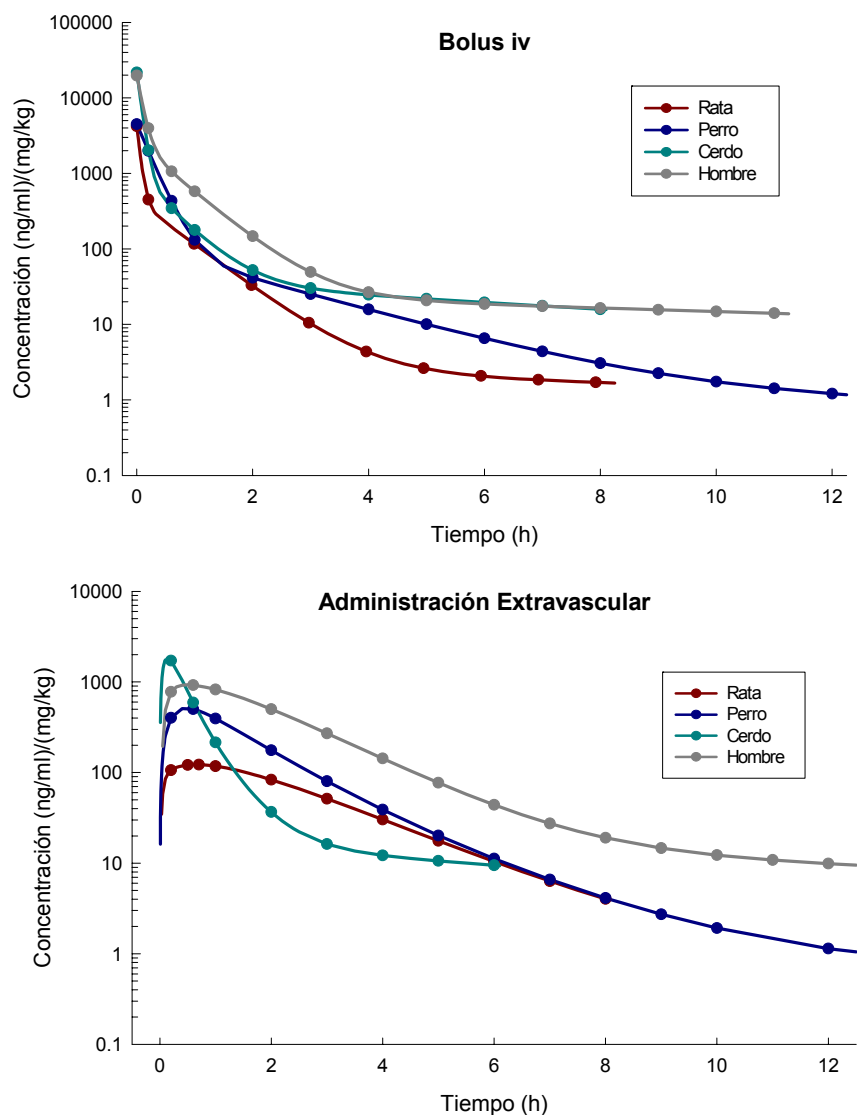


Figura 123. Concentraciones predichas de lanreótida normalizadas por la dosis y el peso tras la administración de un bolus intravenoso y de una solución extravascular de lanreótida, después del análisis poblacional con NONMEM en cada una de las especies ensayadas.

En la Figura 123, donde se representan las concentraciones predichas (NONMEM) normalizadas por la dosis y peso en función del tiempo cronológico, se puede observar el comportamiento farmacocinético de la lanreótida para todas las especies ensayadas en las dos vías de administración (bolus intravenoso y extravasal). A continuación se pasa a comentar cada una de las vías de administración:

- **Bolus intravenoso**

Tras la administración de un bolus iv, se observa que los perfiles cinéticos normalizados por dosis y peso, son bastante similares entre las distintas especies, aunque se observa que en el caso del hombre la eliminación parece ser un poco más lenta que en el resto de especies animales ensayadas, puesto que los niveles de lanreótida en general se encuentran por encima del resto de las especies durante todo el perfil tiempo-concentración.

- **Administración extravasal**

Tras la administración extravasal, se observa en el caso del hombre el mismo fenómeno que tras la administración de un bolus intravenoso, puesto que los niveles de lanreótida tras la administración extravasal en el hombre se encuentran por encima del resto de las especies. También se observa que el perfil farmacocinético en el cerdo es distinto al resto de las especies ensayadas. Esto se debe a que el cerdo se ha administrado la lanreótida por vía intramuscular, mientras que el resto de especies (rata, perro y hombre) se han administrado el fármaco por vía subcutánea. También se observa como los valores del C_{max} después de la administración subcutánea de lanreótida son bastante distintos en función de la especie ensayada.

En la Tabla 138 se presentan a modo de resumen las principales características demográficas junto con los parámetros farmacocinéticos del modelo estructural básico obtenidos para cada especie analizada por separado. El peso del cerebro (BW) expresado en porcentaje es un valor teórico¹, mientras que la esperanza de vida máxima ha sido calculada utilizando la siguiente ecuación²:

$$\text{MLP (años)} = 185.4 (\text{BW})^{0.636} (\text{W})^{-0.225}$$

donde el peso del cerebro (BW) y el peso corporal (W) se encuentran expresados en kg.

Parámetro	Unidades	Rata	Perro	Cerdo	Hombre
Nº sujetos	-	54	18	11	61
DV/sujeto	-	7-12	10-25	6-11	6-12
DV totales	-	533	1217	123	587
Peso corporal					
Media	kg	0.297	12.498	77.787	67.364
CV	%	8.22	14.80	34.07	14.00
Peso cerebro^a					
MLP	años	4.50	20.29	11.41	94.23
CL	l/h	0.393	9.9	39.9	18.8
V2	l	0.0545	2.87	4.35	3.59
Q3	l/h	0.43	1.56	10.7	12.2
V3	l	0.146	2.68	4.51	4.65
Q4	l/h	0.0311	0.334	6.58	2.58
V4	l	0.478	10.5	53.6	42.6
KA	h ⁻¹	0.594	0.986	3.8	0.724
F1	-	0.5	0.748	1	0.743
ALAG1	h	-	-	-	0.0269
Vss	l	0.679	16.05	62.46	50.84

DV: Observaciones (concentración de lanreótida)

^a: Valor del peso del cerebro expresado en % respecto al peso corporal

MLP: Esperanza de vida máxima

Tabla 138. Principales características demográficas y parámetros farmacocinéticos para cada especie ensayada.

Tal y como se ha demostrado durante el desarrollo del modelo para cada especie por separado, la lanreótida tiene una disposición en tres fases (modelo de tres compartimentos).

Los parámetros farmacocinéticos principales presentan una marcada diferencia entre especies:

- El aclaramiento total de la lanreótida (CL) presenta valores de 0.279 l/h/kg en el hombre hasta 1.323 l/h/kg en la rata.
- El volumen de distribución en estado estacionario (Vss) varía de 0.755 l/kg en el hombre hasta 2.284 l/kg en la rata.

En la Figura 124 y la Figura 125, se muestra en escala doble logarítmica (log-log), la relación entre el peso corporal individual y los distintos parámetros farmacocinéticos individuales (determinados por el modelo poblacional estructural básico en cada especie ensayada), y el peso corporal medio frente los parámetros poblacionales medios para cada especie, respectivamente.

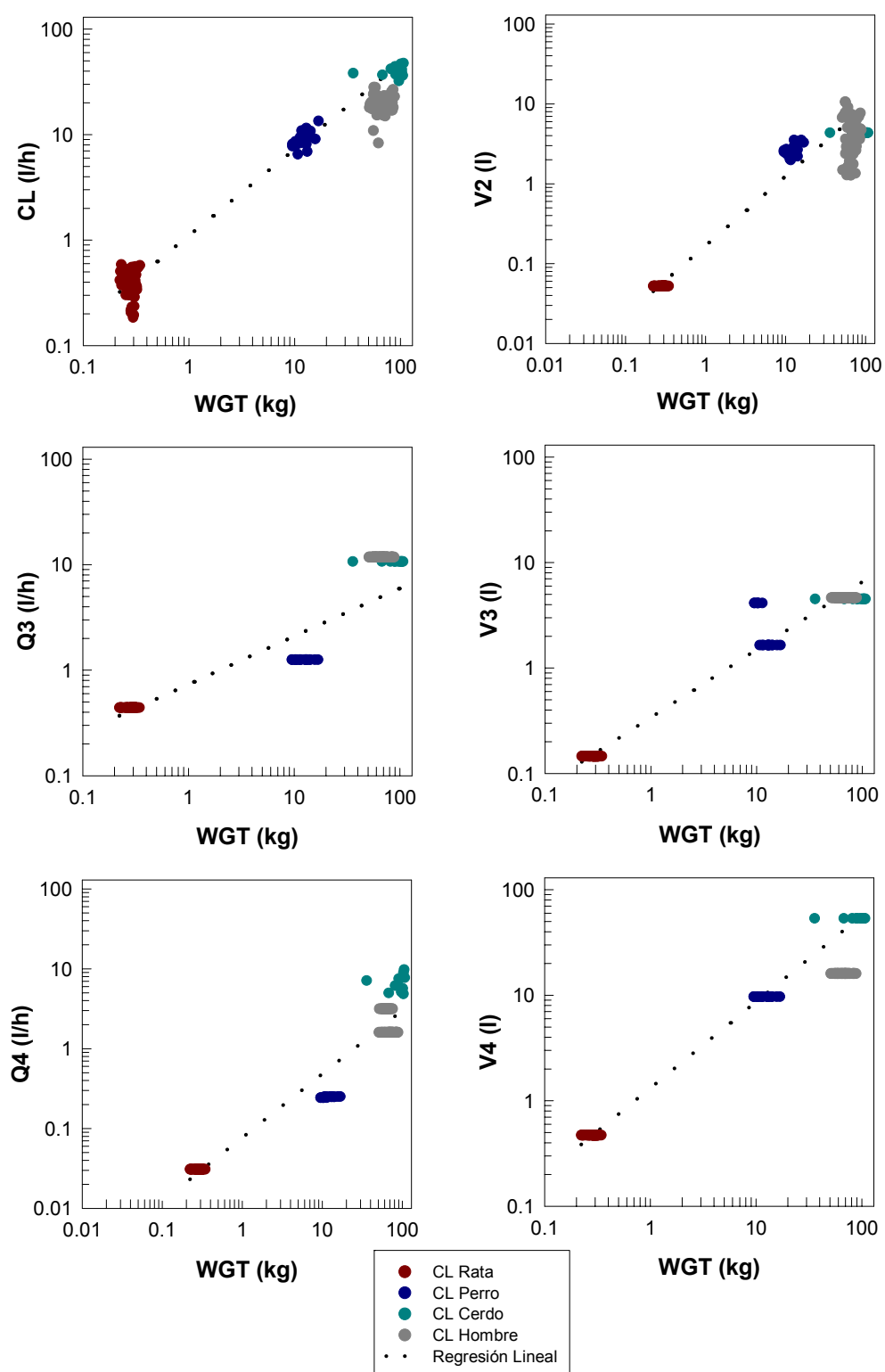


Figura 124. Relación en escala doble logarítmica (log-log) entre el peso corporal individual (WGT) y los parámetros farmacocinéticos individuales (Bayesianos) para todas las especies ensayadas.

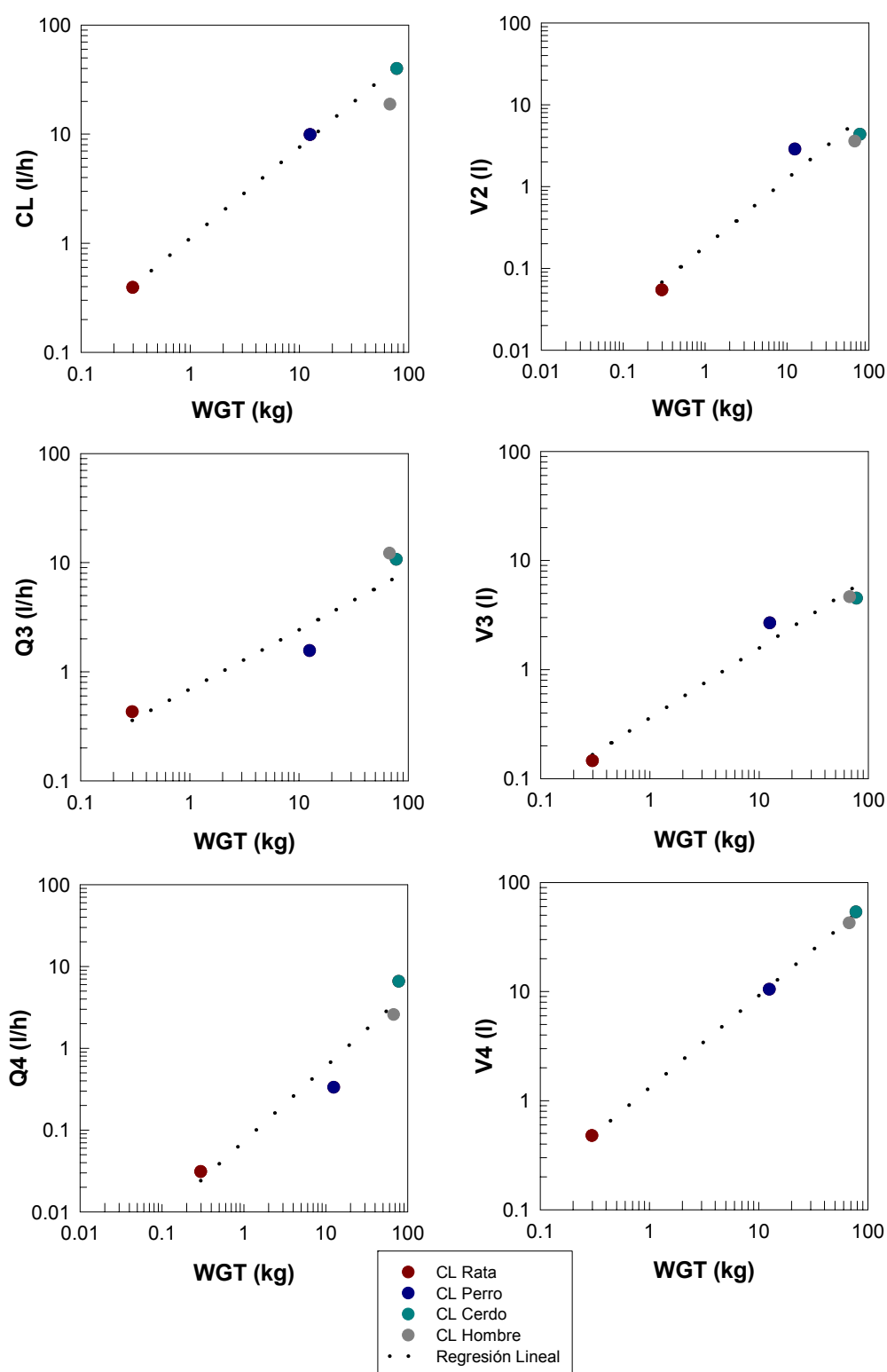


Figura 125. Relación en escala doble logarítmica (log-log) entre el peso corporal medio (WGT) y los parámetros farmacocinéticos poblacionales medios para todas las especies ensayadas.

La regresión lineal representada en estas gráficas (línea punteada), se ha realizado solo utilizando los datos correspondientes a las tres especies animales (rata, perro y cerdo).

En estas gráficas también se representan simultáneamente los valores de los parámetros farmacocinéticos poblacionales obtenidos en el hombre, para así poder observar la capacidad de predicción de la correlación, pero en ningún caso se han incluido los datos del hombre en el cálculo de la regresión lineal.

En estas gráficas, se observa en general una buena correlación entre todos los parámetros farmacocinéticos y el peso corporal. También se observa una correcta predicción del parámetro farmacocinético en el hombre, respecto al valor real representado.

En la Figura 126, se representa en escala doble logarítmica (log-log) el aclaramiento medio poblacional para cada especie (CL) multiplicado por la esperanza de vida máxima (MLP) o multiplicado por el peso del cerebro (BW). Al igual que en las gráficas anteriores, la regresión lineal representada en estas gráficas, se ha realizado solo utilizando los parámetros farmacocinéticos poblacionales para las tres especies animales (rata, perro y cerdo). Los parámetros farmacocinéticos del hombre también se representan para poder comprobar la capacidad de predicción de la regresión.

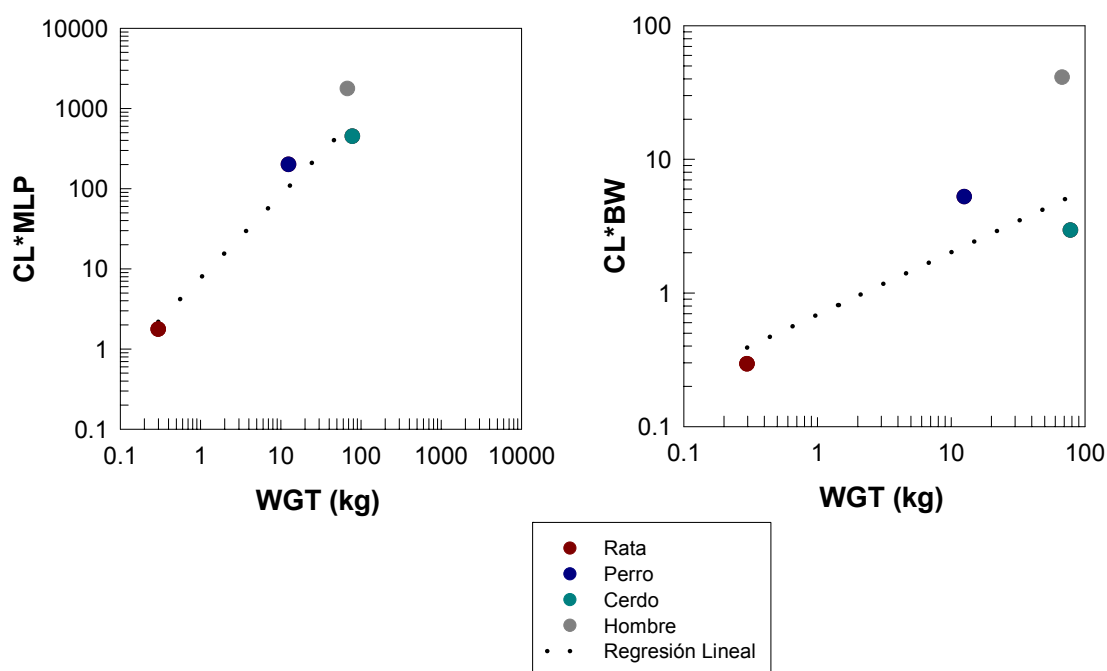


Figura 126. Relación en escala doble logarítmica (log-log) entre el peso corporal medio (WGT) y el aclaramiento poblacional medio multiplicado por la esperanza de vida máxima (MLP) o por el peso del cerebro (BW) para todas las especies ensayadas.

En estas gráficas se observa una mejor correlación entre CL*MLP frente al peso corporal respecto a la correlación entre CL*BW frente al peso corporal, aunque en ambos modelos, la capacidad de predicción en el hombre es inferior a la obtenida al representar solo el aclaramiento frente al peso corporal, ya que el valor del aclaramiento en el hombre se encuentra muy desplazado respecto a la línea de regresión.

3.2.5.1.2 Modelo Alométrico Final

En este apartado, se describe el desarrollo de los distintos modelos analizados, con la finalidad de encontrar el modelo alométrico final para la lanreótida. En la Tabla 139 y en la Tabla 140, se detallan la totalidad de los modelos ajustados a los perfiles de concentración de la lanreótida en las tres especies ensayadas, para obtener el modelo alométrico final, así como las hipótesis y tomas de decisión realizadas durante el proceso de modelización.

Estrategia		Modelo	Aspectos cuantitativos y cualitativos	Δ Obj	Respecto Modelo	Selección Modelo	Decisión
Modelo PK	Tricompartimental	Run700	Obj: 6612.6 1 Ajustado correcto	-	-	Run700	Incluir IIV en V2
IIV	CL						
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FO						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricompartimental	Run701	Obj: 6450.3 1 Disminución significativa de la Obj.	-162.3	Run700	Run701	Incluir IIV en Q3
IIV	CL,V2						
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FO						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricompartimental	Run702	Obj: 6449.6 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run701	-0.7	Run701	Run701	Incluir IIV en V3
IIV	CL,V2, Q3						
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FO						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricompartimental	Run703	Obj: 6371.4 1 Disminución significativa de la Obj. 2 No puede estimar correctamente IIV en V2 y V3	-78.9	Run701	Run703	Incluir IIV en Q4
IIV	CL,V2, V3						
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FO						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricompartimental	Run704	Obj: 6362.3 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run703 2 IIV en V2 y V3 muy elevada	-9.1	Run703	Run704	Incluir IIV en V4
IIV	CL,V2, V3, Q4						
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FO						
COV	-						
COVAR	-						

Modelo PK: Modelo farmacocinético seleccionado

IIV: Parametros con variabilidad interindividual

REM: Modelo del error residual

EM: Método de estimación. FO (First Order) o FOCEI (First Order Conditional Estimation with ε - η Interaction)

COV: Covarianza entre variabilidades interindividuales

COVAR: Covariables categóricas o continuas incluidas en el modelo

Obj: Valor de la función objetiva

Tabla 139. Desarrollo del modelo alométrico (Parte 1).

Estrategia		Modelo	Aspectos cuantitativos y cualitativos	Δ Obj	Respecto Modelo	Selección Modelo	Decisión
Modelo PK	Tricompartimental CL,V2, V3, Q4, V4	Run705	Obj: 6360.8 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run704 2 Precisión elevada en IIV en V4 3 IIV en V2 y V3 muy elevada	-1.5	Run704	Run704	Incluir IIV en KA
IIV							
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FO						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricompartimental CL,V2, V3, Q4, KA	Run706	Obj: 6206.6 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run704	-155.7	Run704	Run706	Eliminar IIV en V3
IIV							
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FO						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricompartimental CL,V2, Q4, KA	Run707	Obj: 6206.6 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run706	0.0	Run706	Run707	Incluir IIV en F1
IIV		MODELO FINAL					
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FO						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricompartimental CL,V2, Q4, KA, F1	Run708	Obj: 6206.2 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run707 2 Precisión muy elevada en IIV en F1	-0.4	Run707	Run707	Incluir periodo de latencia
IIV							
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FO						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricomp. + ALAG1 CL,V2, Q4, KA, ALAG1	Run709	Obj: 6206.6 1 Error de ajustado	0.0	Run707	Run707	Probar FOCEI
IIV							
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FO						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricompartimental CL,V2, Q4, KA	Run710	Obj: 5697.4 1 Ajustado correcto	-	-	Run707	Incluir peso del cerebro (BW) en el CL
IIV							
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FOCEI						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricompartimental CL,V2, Q4, KA	Run711	Obj: 6614.6 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run707	408.0	Run707	Run707	Incluir esperanza máxima de vida (MLP) en el CL
IIV							
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FO						
COV	-						
COVAR	BW _{CL}						
Modelo PK	Tricompartimental CL,V2, Q4, KA	Run712	Obj: 6602.8 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run707	396.2	Run707	Run707	Fijar exponente alométrico del CL en 0.75
IIV							
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FO						
COV	-						
COVAR	MLP _{CL}						
Modelo PK	Tricompartimental CL,V2, Q4, KA	Run713	Obj: 6268.1 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run707	61.6	Run707	Run707	Fijar exponente alométrico del CL en 0.75 y del V2 en 1
IIV							
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FO						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricompartimental CL,V2, Q4, KA	Run714	Obj: 6312.8 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run707	106.2	Run707	Run707	Incluir una F1 distinta para cada especie
IIV							
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FO						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricompartimental CL,V2, Q4, KA	Run715	Obj: 6202.6 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run707	-3.9	Run707	Run707	
IIV							
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FO						
COV	-						
COVAR	-						

Modelo PK: Modelo farmacocinético seleccionado

IIV: Parametros con variabilidad interindividual

REM: Modelo del error residual

EM: Método de estimación. FO (First Order) o FOCEI (First Order Conditional Estimation with ϵ - η Interaction)

COV: Covarianza entre variabilidades interindividuales

COVAR: Covariables categóricas o continuas incluidas en el modelo

Obj: Valor de la función objetiva

Tabla 140. Desarrollo del modelo alométrico (Parte 2).

La Figura 127 muestra a modo de ejemplo los perfiles farmacocinéticos (concentración de lanreótida vs tiempo) de todos los individuos tras la administración de un bolus iv a la dosis más baja ensayada (80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para la rata y el perro, y 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para el cerdo). Cada concentración está representada por un círculo y cada individuo tiene los puntos conectados por una línea.

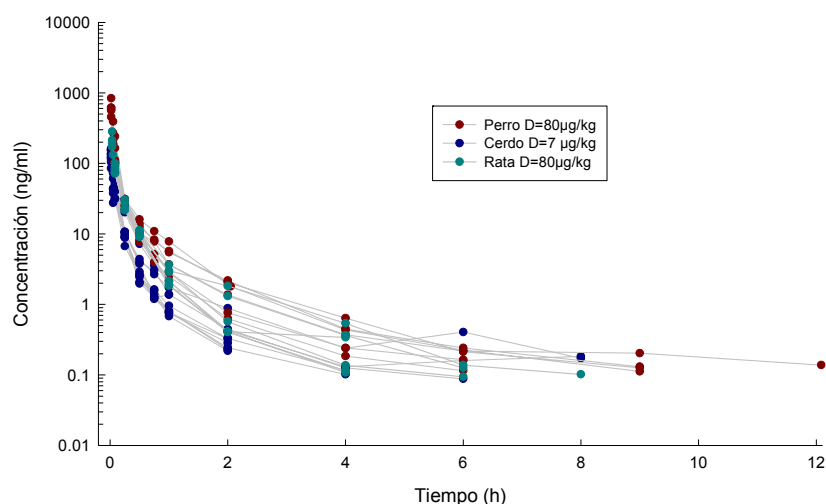
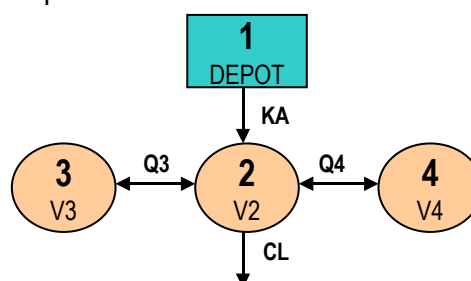


Figura 127. Perfiles de concentración de lanreótida tras la administración de un bolus intravenoso en las tres especies ensayadas (rata, perro y cerdo) en función del tiempo.

Tal y como muestra este gráfico, se observa que la lanreótida administrada en las tres especies ensayadas tienen un perfil farmacocinético muy similar. En el análisis poblacional realizado en cada una de las especies por separado, el modelo cinético seleccionado en las tres especies ha sido el tricompartmental. Por este motivo, los datos alométricos se ha ajustado a un modelo farmacocinético tricompartmental y no se han explorado los modelos farmacocinéticos monocompartmental y bicompartmental. Al no existir un motivo fisiológicamente justificable para la relación entre la constante de absorción (K_A) y el peso corporal, no se ha establecido dicha relación alométrica y se ha calculado una K_A para cada especie animal ensayada. La Figura 128 muestra el esquema del modelo tricompartmental.



K_A : constante de absorción (h^{-1})

CL , Q_3 y Q_4 : aclaramiento total, intercompartmental poco profundo y profundo (l/h)

V_2 , V_3 y V_4 : volúmenes de distribución del compartimento central, del compartimento periférico poco profundo y del compartimento periférico profundo (l).

Figura 128. Modelo farmacocinético tricompartmental.

El modelo alométrico seleccionado para empezar a analizar estos datos ha sido el modelo alométrico simple (#700). En este modelo, cada parámetro farmacocinético (a excepción de la KA y la F1) se encuentra relacionado con el peso, siguiendo la siguiente función:

$$Y=aW^b$$

donde Y corresponde a cualquier parámetro farmacocinético, W es el peso corporal, a y b son el coeficiente y exponente de la ecuación alométrica, respectivamente.

Se ha decidido empezar a modelizar con el modelo alométrico simple, ya que tal y como puede observarse en las gráficas realizadas en el apartado anterior, con este modelo se obtenían unas buenas correlaciones con todos los parámetros cinéticos frente al peso corporal. En estas gráficas también se observa que con la relación aclaramiento (CL) frente al peso corporal se obtienen una mejor correlación y una mejor predicción que con el resto de modelos alométricos (CL*MLP y CL*BW frente al peso corporal).

Los resultados obtenidos en los modelos #700 al #708 mostraron que las variabilidades interindividuales asociadas a CL, V2, Q4 y KA eran altamente significativas. Con relación al resto de parámetros farmacocinéticos (Q3, V3, V4 y F1), la incorporación de más términos de variabilidad interindividual no estaba justificada.

En el modelo #709 se comprobó que la inclusión del periodo de latencia en el modelo no estaba justificada.

En el caso de la biodisponibilidad (F1) se ha comprobado que la inclusión de una distinta F1 para cada especie animal no mejora el ajustado (#715).

En estos modelos alométricos ensayados, el método de estimación utilizado ha sido el FO. Al disponer de muchos datos para cada individuo es aconsejable el uso del método de estimación FOCEI. En el modelo #710 se ha utilizado el mismo modelo alométrico que el modelo #707 pero utilizando FOCEI como método de estimación. El ajustado del modelo #710 terminó correctamente, pero se desestimó su utilización debido a que el tiempo de ejecución fue muy lento (más de 24 horas) provocado por el gran número de datos a analizar (1873) y por el elevado número de parámetros a estimar (22).

Para justificar la utilización del FO como método de estimación, se comprobó que los parámetros farmacocinéticos y las predicciones individuales (IPRED) obtenidos por el modelo #710 son muy similares a los obtenidos por el modelo #707 (mismo modelo pero utilizando FO como método de estimación). En la Figura 129, se representan los valores de los parámetros y de las predicciones individuales obtenidos mediante ambos modelos (FO en el modelo #707 y FOCEI en el modelo #710).

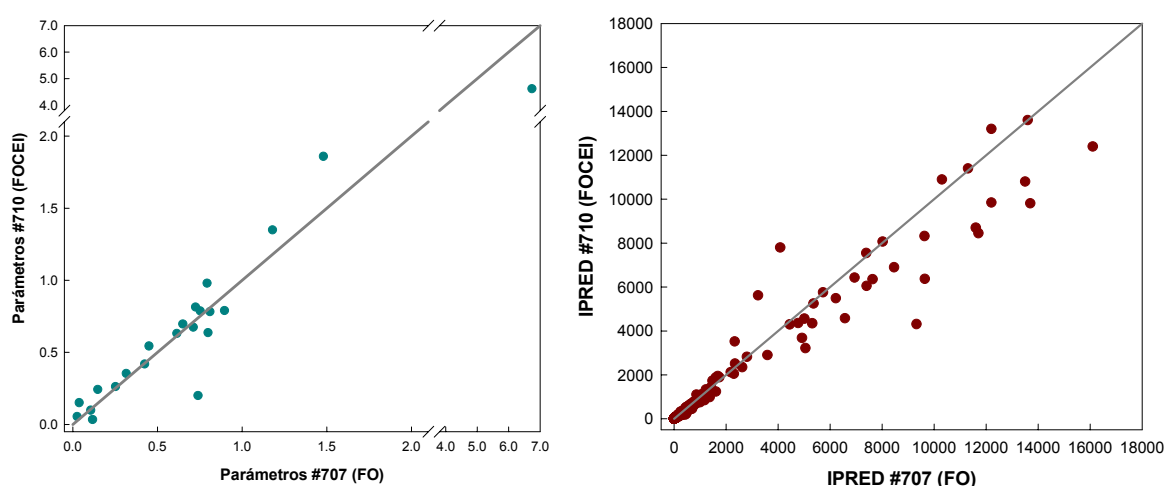


Figura 129. Representación gráfica de los valores de los parámetros y las predicciones individuales (IPRED) obtenidos mediante el modelo alométrico utilizando FO como método de estimación (#707) vs modelo alométrico utilizando FOCE como método de estimación (#710).

En estas figuras se observa que la línea de identidad (línea gris) cruza por el medio de los datos, indicando que los valores de los diferentes parámetros estimados y las predicciones individuales para los dos métodos de estimación son muy similares entre sí, justificando así la utilización de FO.

En el modelo #711 se incluyó un nuevo modelo alométrico para el aclaramiento, relacionando el aclaramiento total (CL) en función del peso corporal (W) y del peso del cerebro (BW), utilizando la siguiente relación:

$$CL \cdot BW = aW^b$$

Se descartó la inclusión de este modelo ya que se obtuvo un peor ajustado que utilizando el modelo alométrico simple (#707).

En el modelo #712 se modeló el aclaramiento (CL) en función del peso corporal (W) y de la esperanza de vida máxima (MLP), utilizando la siguiente relación:

$$CL \cdot MLP = aW^b$$

Al igual que en el modelo anterior (#711), se descartó su inclusión ya que se obtuvo un peor ajustado que el modelo alométrico simple (#707).

Estos resultados obtenidos en estos dos nuevos modelos alométricos (incluyendo BW o MLP), están en concordancia con las representaciones gráficas realizadas en el apartado anterior.

En el modelo #713 se fijó el exponente del aclaramiento (CL) a 0.75, y en el modelo #714 se fijaron los exponentes del aclaramiento (CL) y del volumen de distribución central (V2) a los valores fisiológicos más habituales, 0.75 y 1, respectivamente. Al igual que en los dos modelos alométricos anteriores, se obtuvieron peores ajustados que el modelo alométrico simple (#707).

En base a los resultados obtenidos, se concluyó que el modelo #707 fue considerado como el modelo alométrico final. Las características principales del modelo seleccionado son las siguientes:

- Modelo cinético tricompartmental con absorción y eliminación de primer orden, parametrizado en términos de aclaramientos y volúmenes.
- Modelo alométrico simple ($Y=aW^b$) para todos los parámetros farmacocinéticos con la excepción de KA y F1.
- Estimación de una KA distinta para cada especie animal.
- La variabilidad interindividual ha sido modelada en CL, V2, Q4 y KA utilizando un modelo proporcional (distribución log-normal).
- El modelo de error residual utilizado es el modelo el combinado (aditivo y proporcional).
- El método de estimación utilizado es el FO.

Los estimados de los parámetros farmacocinéticos poblacionales alométricos para la lanreótida tras la administración de una solución extravasal y por vía intravenosa (bolus e infusión), aparecen representados en la Tabla 141.

Parámetros		Ecuación alométrica				IIV (%)		Res. (%)		
CL	(l/h)	1.18	(5.9%)	W	0.810	(2.1%)	16.2%	(17.9%)	-	-
V2	(l)	0.148	(16.5%)	W	0.896	(4.4%)	86.0%	(41.1%)	-	-
Q3	(l/h)	0.799	(19.0%)	W	0.614	(7.7%)	-	-	-	-
V3	(l)	0.316	(8.0%)	W	0.712	(3.8%)	-	-	-	-
Q4	(l/h)	0.106	(12.7%)	W	0.725	(8.3%)	19.4%	(56.2%)	-	-
V4	(l)	1.48	(12.8%)	W	0.753	(6.5%)	-	-	-	-
KA [§]	(h ⁻¹)	-	-	-	-	-	50.2%	(21.0%)	-	-
F1	-	0.65	(6.2%)	-	-	-	-	-	-	-
W_Add	%	-	-	-	-	-	-	-	0.07%	(15.6%)
W_Prop	%	-	-	-	-	-	-	-	42.5%	(5.8%)

IIV (%): Variabilidad interindividual expresada en coeficiente de variación (%)

Res (%): Variabilidad residual expresada en coeficiente de variación (%)

W_Add: modelo de error residual aditivo expresado en coeficiente de variación (%)

W_Prop: modelo de error residual proporcional expresado en coeficiente de variación (%)

§: Se obtiene un valor de KA (h⁻¹) distinto para cada especie (rata, perro y cerdo): 0.45 (7.1%), 0.793 (7.2%) y 6.74 (21.0%), respectivamente.

Tabla 141. Parámetros farmacocinéticos poblacionales alométricos.

Las principales características obtenidas por el modelo alométrico final son las siguientes:

- Los exponentes alométricos para el aclaramiento total de la lanreótida (CL) y el volumen de distribución del compartimento central (V2) son de 0.810 y 0.896, valores similares a los fisiológicos (0.75 y 1, respectivamente). En el resto de parámetros farmacocinéticos todos los exponentes son superiores a 0.6, indicando que existe una correlación aceptable.
- Se determina una biodisponibilidad incompleta del 65%.
- La precisión de los parámetros expresada en porcentaje se encuentra detallada en la tabla entre paréntesis al lado de cada parámetro. Todos los parámetros han sido determinados con una precisión inferior al 25%, con la excepción de ETA_{V2} (41.1%) y ETA_{Q4} (56.2%).
- Las variabilidades interindividuales determinadas sobre los parámetros CL, V2, Q4 y KA son del 16.2%, 86.0%, 19.4% y 50.2% respectivamente, mientras que el error residual es de 42.6%.

Los parámetros farmacocinéticos poblacionales medios para cada especie animal determinados por el modelo alométrico final, se representan en la Tabla 142.

	Parámetro	Unidades	Rata	Perro	Cerdo
	Peso corporal	kg	0.297	12.498	77.787
CL	1.18 W 0.81	l/h	0.441	9.13	40.13
V2	0.148 W 0.896	l	0.0499	1.42	7.32
Q3	0.799 W 0.614	l/h	0.379	3.77	11.58
V3	0.316 W 0.712	l	0.133	1.91	7.015
Q4	0.106 W 0.725	l/h	0.044	0.661	2.49
V4	1.48 W 0.753	l	0.593	9.91	39.27
KA	- - -	h ⁻¹	0.450	0.793	6.74
F1	- - -	%	65%	65%	65%

Tabla 142. Parámetros farmacocinéticos poblacionales medios determinados por el modelo alométrico.

Para determinar los parámetros farmacocinéticos medios alométricos se han utilizado las ecuaciones determinadas en el modelo alométrico final (#707) y el peso corporal medio de cada especie.

El modelo ha permitido estimar una constante de absorción (KA) para cada especie, y se ha estimado la misma biodisponibilidad independientemente de la especie animal.

En la Tabla 143, se muestran los valores de parámetros farmacocinéticos determinados por el modelo alométrico final y los parámetros farmacocinéticos poblacionales determinados en cada especie por separado (parámetros determinados a partir del modelo estructural básico). En esta tabla se indica el error relativo (%) de estimación del parámetro farmacocinético del modelo alométrico respecto al modelo estructural básico (valor real del parámetro).

Parámetros	Rata			Perro			Cerdo		
	Alo	Pob	Err%	Alo	Pob	Err%	Alo	Pob	Err%
CL (l/h)	0.441	0.393	12.3%	9.13	9.90	-7.8%	40.13	39.90	0.6%
V2 (l)	0.0499	0.0545	-8.5%	1.42	2.87	-50.4%	7.32	4.35	68.3%
Q3 (l/h)	0.379	0.430	-11.8%	3.77	1.56	141.5%	11.58	10.70	8.2%
V3 (l)	0.133	0.146	-8.8%	1.91	2.68	-28.8%	7.015	4.510	55.5%
Q4 (l/h)	0.044	0.031	41.4%	0.661	0.334	98.1%	2.49	6.58	-62.2%
V4 (l)	0.593	0.478	24.1%	9.91	10.50	-5.6%	39.27	53.60	-26.7%
KA (h ⁻¹)	0.450	0.594	-24.2%	0.793	0.986	-19.6%	6.74	3.80	77.4%
F1 (%)	65%	50%	30.0%	65%	75%	-13.1%	65%	100%	-35.0%
Vss (l)	0.776	0.679	14.4%	13.24	16.05	-17.5%	53.61	62.46	-14.2%

Alo: Parámetros estimados por el modelo alométrico final (#707), en cada especie ensayada

Pob: Parámetros estimados por el modelo estructural básico en cada especie ensayada

Err%: Error relativo de estimación (%) del parámetro farmacocinético por el modelo alométrico respecto al modelo estructural básico en cada especie ensayada

Tabla 143. Comparación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales medios determinados por el modelo alométrico y para cada especie por separado.

En esta tabla se observa que los parámetros farmacocinéticos principales determinados por el modelo alométrico son en general muy similares a los parámetros farmacocinéticos determinados en cada especie por separado:

- El error relativo en el aclaramiento (CL) es de 12.3%, -7.8% y 0.6%, para la rata, perro y cerdo, respectivamente.
- El error relativo en el volumen de distribución en estado estacionario (Vss) es de 14.4%, -17.5% y -14.2%, para la rata, perro y cerdo, respectivamente.

En el resto de los parámetros farmacocinéticos estimados por alometría el error relativo es inferior al 70%, con la excepción del Q3 y Q4 en el perro (141.5% y 98.1%, respectivamente), y de la KA en el cerdo (77.4%).

Estos resultados confirman que el modelo alométrico utilizado es adecuado y permite obtener una correcta estimación de los parámetros farmacocinéticos en las tres especies ensayadas (rata, perro y cerdo).

En la Figura 130 y en la Figura 131, se representan los valores poblacionales medios e individuales (Bayesianos) frente al peso corporal medio e individual, respectivamente. En ambas figuras se observa una buena correlación entre las especies incluidas en la alometría (rata, perro y cerdo) y una aceptable predicción en los parámetros farmacocinéticos en el hombre.

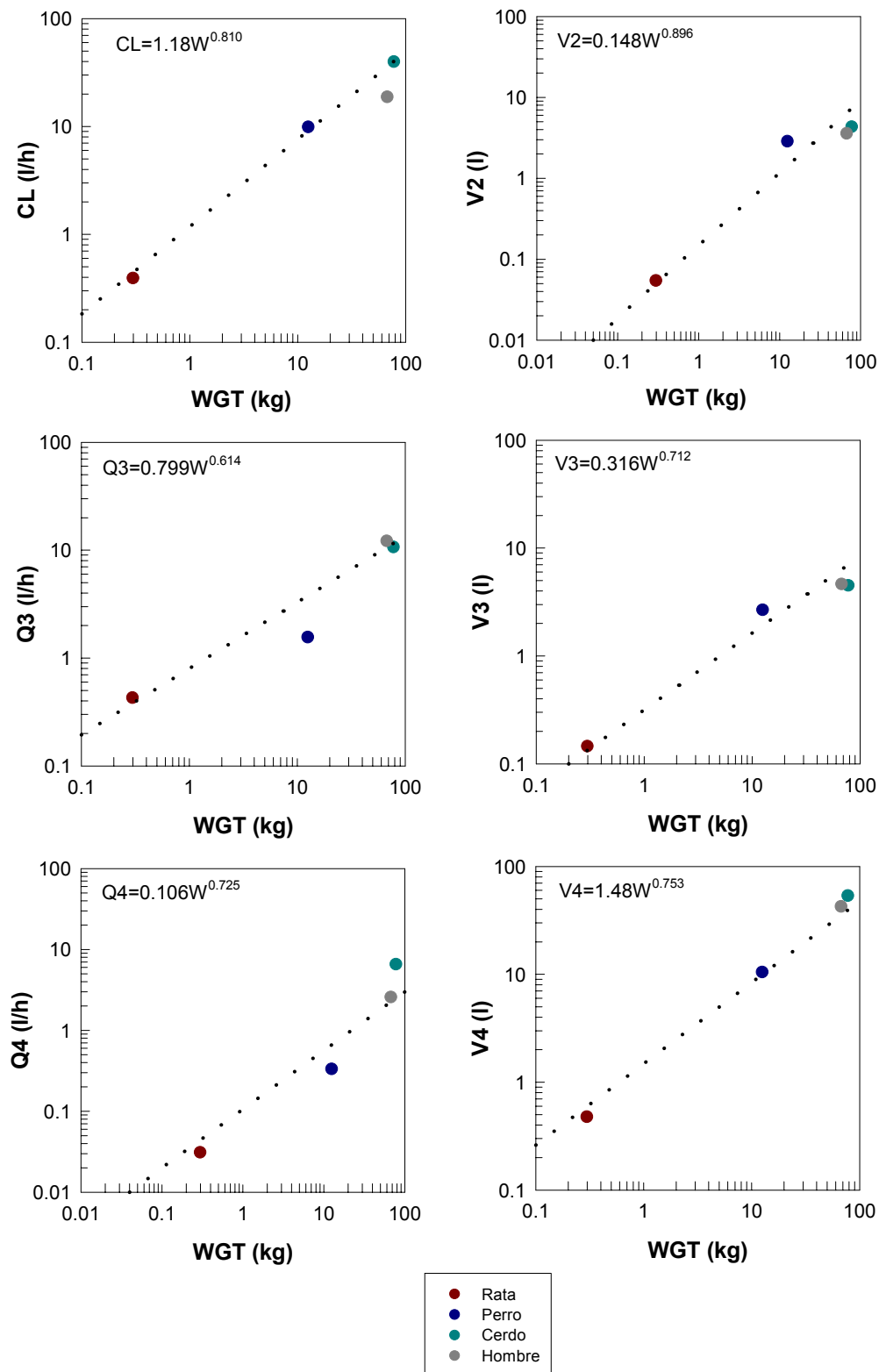


Figura 130. Relación alométrica del modelo final entre los distintos parámetros farmacocinéticos poblacionales medios y el peso corporal medio (WGT) para cada especie.

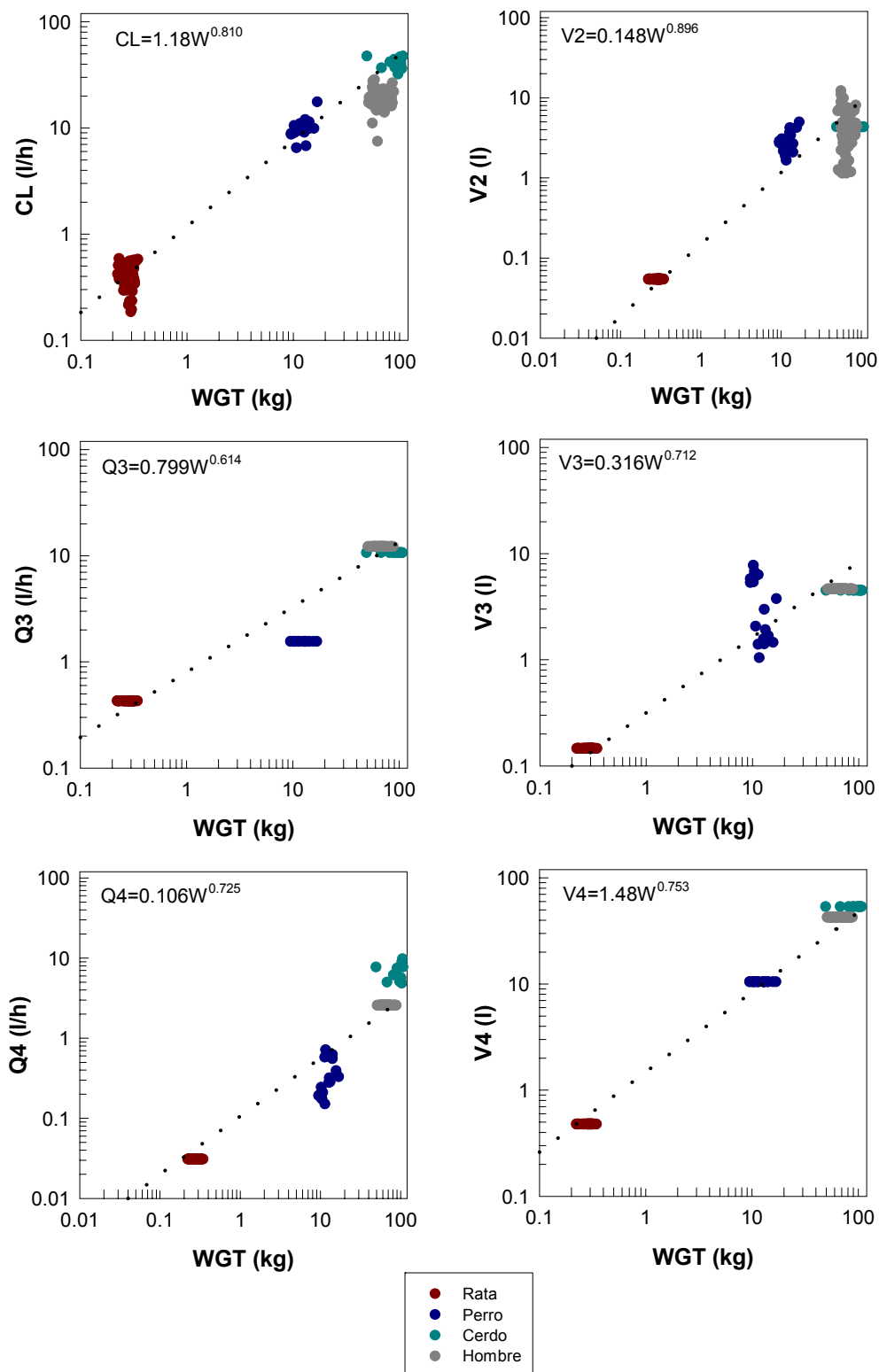


Figura 131. Relación alométrica del modelo final entre los distintos parámetros farmacocinéticos poblacionales individuales (Bayesianos) y el peso corporal individual (WGT) para cada especie.

Se ha realizado una exploración de las predicciones y los parámetros obtenidos por el modelo final (#707), para confirmar la validez del modelo alométrico:

- Se comprueban los gráficos más significativos para valorar la bondad del ajustado (Figura 132); éstos indican que no existe una evidente especificación errónea en el modelo final:
 - ✓ La gráfica superior izquierda muestra las predicciones típicas de la población (PRED) vs la variable dependiente (DV= valores de concentración observados). La línea de identidad cruza por el medio de todos los datos.
 - ✓ La gráfica superior derecha muestra las predicciones individuales (IPRED) vs la variable dependiente (DV). La línea de identidad cruza por el medio de los datos.
 - ✓ La gráfica inferior izquierda muestra los valores absolutos para los residuales individuales ponderados ($|IWRES|$) vs las predicciones individuales (IPRED). La línea "smooth" es prácticamente horizontal, indicando que no existen tendencias marcadas.
 - ✓ La gráfica inferior derecha muestra los residuales ponderados (WRES) vs la variable independiente (TIME). Esta gráfica da información acerca del modelo de error residual y permite diagnosticar el ajustado, indicando que el modelo estructural es adecuado al no mostrar tendencias relevantes.

En todas estas gráficas, se muestran la totalidad de puntos correspondientes a cada individuo incluido en el análisis.

En la Figura 133, se puede observar distintas representaciones gráficas de los valores individuales predichos (IPRED) frente los valores observados (DV), por intervalos de concentración. De esta manera puede observarse que el ajustado es correcto (la línea de identidad atraviesa por el medio de los datos) para todas las concentraciones.

Estos resultados confirman que el modelo farmacocinético (tricompartimental), el modelo de error combinado (aditivo + proporcional) y el método de estimación FO utilizados, son modelos razonables para estos datos. Todos los individuos están bien caracterizados y no se observan tendencias marcadas.

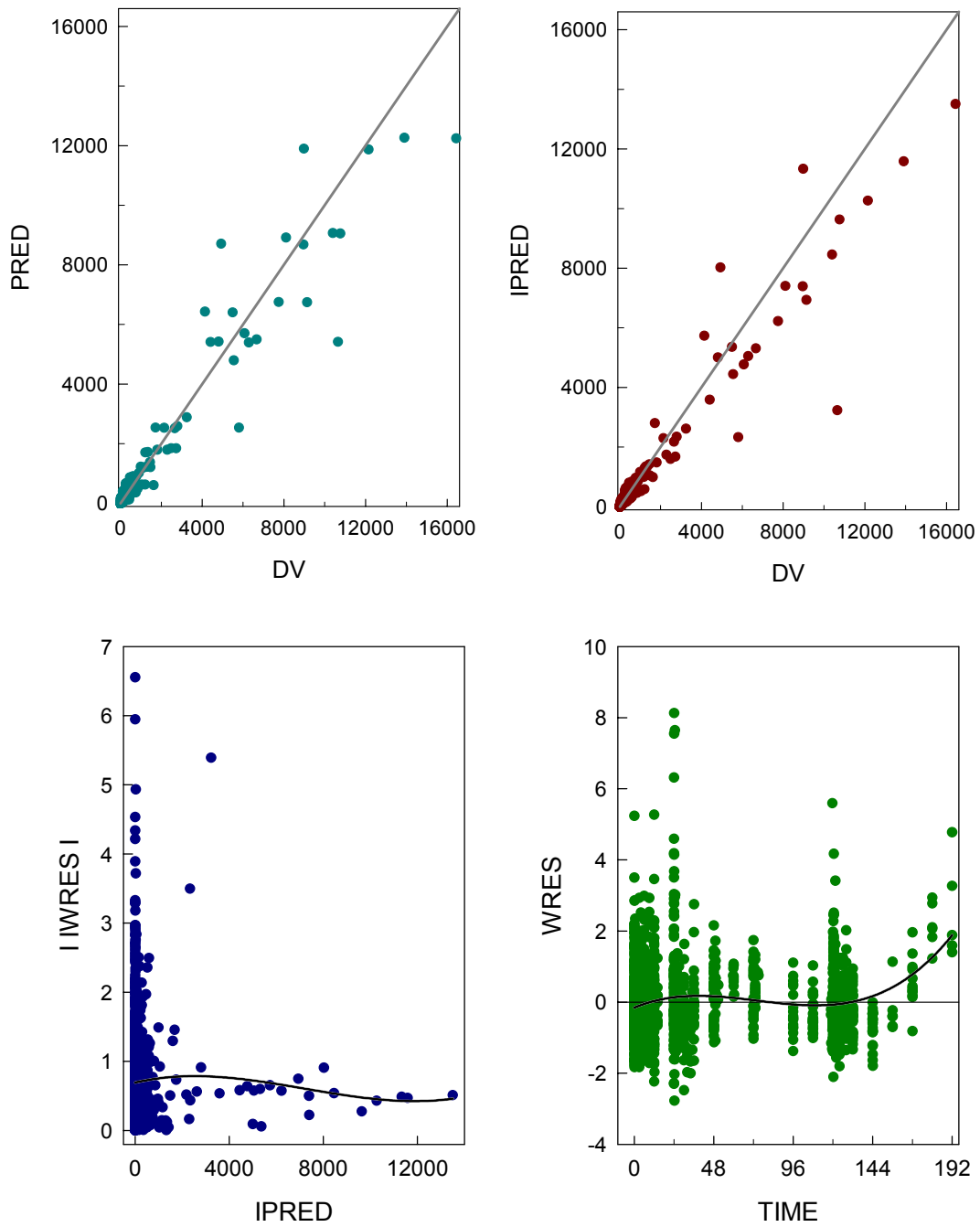


Figura 132. Gráficas de bondad de ajustado para el modelo alométrico final.

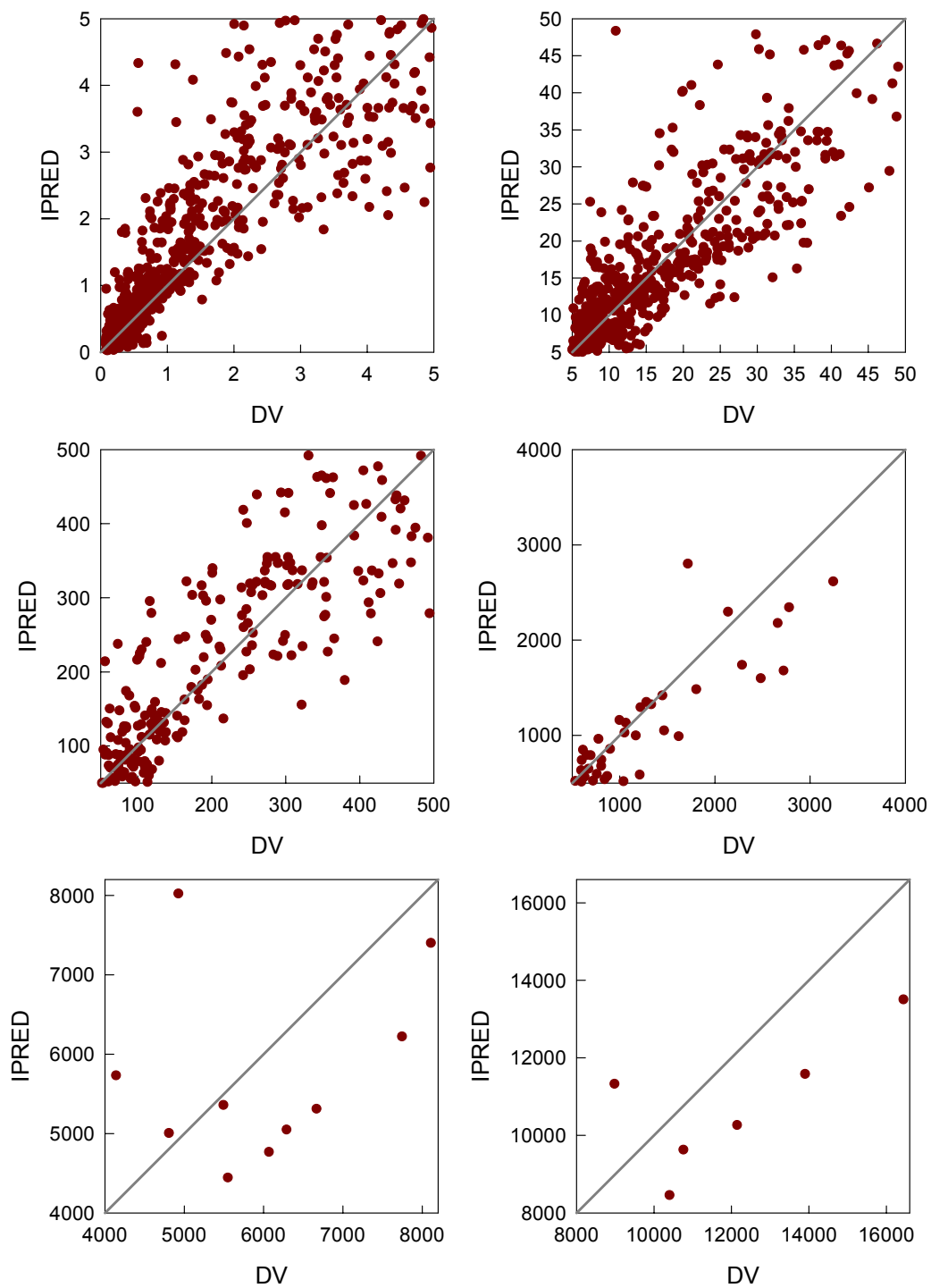


Figura 133. Representación gráfica de los valores individuales predichos (IPRED) frente a los valores observados (DV) por intervalos de concentración para el modelo alométrico final.

- La distribución de los estimados Bayesianos de η_1 (ETA_{CL}), η_2 (ETA_{V2}), η_3 (ETA_{Q4}) y η_4 (ETA_{KA}) se muestran en la Figura 134, revelando una distribución aproximadamente alrededor de cero en los estimados de todos los parámetros.

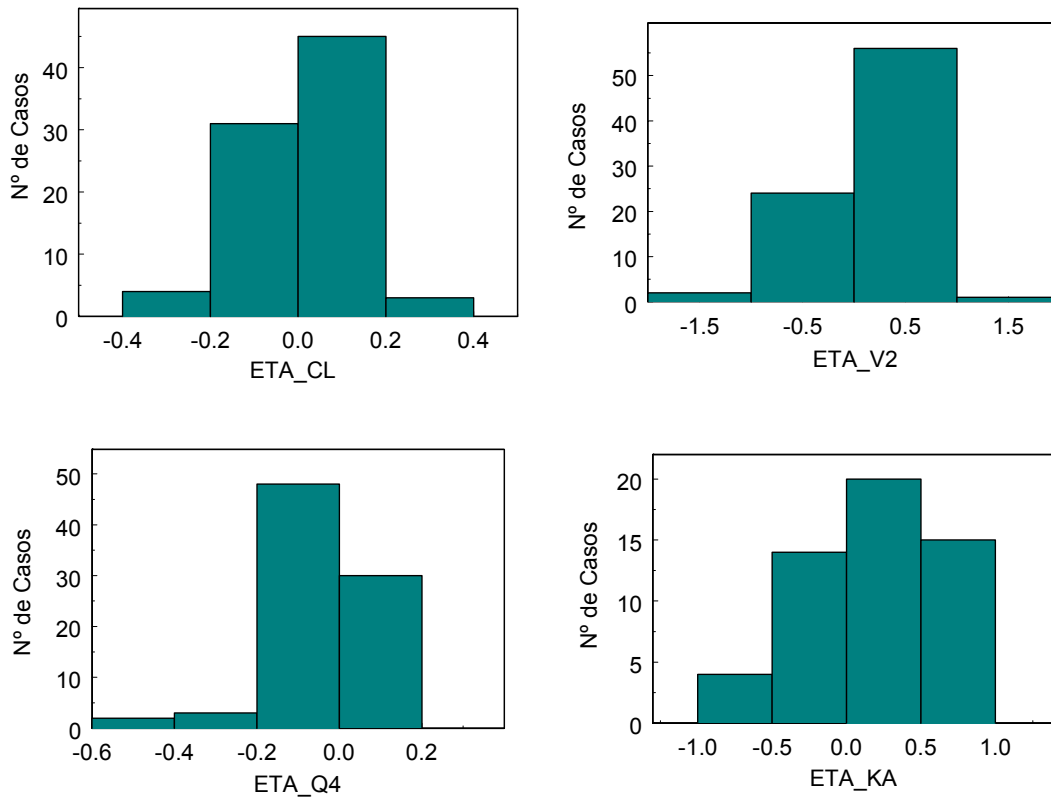


Figura 134. Distribución de los estimados Bayesianos individuales que conforman la variabilidad interindividual en el CL (ETA_{CL}), V2 (ETA_{V2}), Q4 (ETA_{Q4}) y KA (ETA_{KA}).

- Los valores de los parámetros Bayesianos individuales se muestran de la Tabla 144 a la Tabla 146. Los parámetros Bayesianos individuales son distintos al valor típico poblacional según el peso de cada individuo y en aquellos casos donde se ha incluido la variabilidad interindividual (en nuestro modelo los parámetros CL, V2, Q4 y KA).

ID	KA	CL	V2	Q3	V3	Q4	V4	F1	ETA _{CL}	ETA _{V2}	ETA _{Q4}	ETA _{KA}	ESPECIE	DOS
1	0.243	0.370	0.0385	0.358	0.124	0.0370	0.551	0.65	-0.0960	-0.1724	-0.1013	-0.6145	Rata	6
2	0.233	0.374	0.0975	0.357	0.124	0.0376	0.550	0.65	-0.0814	0.7595	-0.0810	-0.6582	Rata	6
3	0.312	0.403	0.1067	0.351	0.122	0.0381	0.539	0.65	0.0145	0.8738	-0.0480	-0.3670	Rata	6
4	0.303	0.363	0.0951	0.348	0.120	0.0366	0.533	0.65	-0.0783	0.7724	-0.0782	-0.3931	Rata	6
5	0.287	0.369	0.0283	0.344	0.119	0.0358	0.525	0.65	-0.0468	-0.4234	-0.0869	-0.4484	Rata	6
6	0.197	0.323	0.1073	0.342	0.118	0.0335	0.522	0.65	-0.1725	0.9175	-0.1457	-0.8264	Rata	6
1	0.450	0.579	0.0794	0.406	0.144	0.0452	0.644	-	0.1849	0.3664	-0.0501	-	Rata	3
2	0.450	0.434	0.1234	0.397	0.140	0.0484	0.626	-	-0.0735	0.8393	0.0447	-	Rata	3
3	0.450	0.546	0.1016	0.396	0.140	0.0436	0.623	-	0.1605	0.6511	-0.0538	-	Rata	3
6	0.450	0.411	0.0664	0.399	0.141	0.0500	0.629	-	-0.1328	0.2142	0.0742	-	Rata	3
9	0.450	0.568	0.0561	0.415	0.148	0.0442	0.661	-	0.1372	-0.0134	-0.0974	-	Rata	3
10	0.450	0.552	0.0528	0.392	0.138	0.0504	0.616	-	0.1848	0.0105	0.1014	-	Rata	3
1	0.462	0.463	0.0292	0.394	0.139	0.0459	0.620	0.65	0.0014	-0.5896	0.0011	0.0279	Rata	4
2	0.545	0.427	0.0339	0.379	0.133	0.0431	0.592	0.65	-0.0288	-0.3857	-0.0166	0.1930	Rata	4
3	0.516	0.487	0.0614	0.385	0.136	0.0444	0.604	0.65	0.0803	0.1854	-0.0053	0.1380	Rata	4
4	0.381	0.509	0.0674	0.394	0.139	0.0455	0.620	0.65	0.0960	0.2465	-0.0074	-0.1660	Rata	4
6	0.586	0.482	0.0311	0.389	0.137	0.0446	0.611	0.65	0.0558	-0.5107	-0.0130	0.2642	Rata	4
7	0.457	0.530	0.0819	0.392	0.139	0.0454	0.617	0.65	0.1421	0.4465	-0.0048	0.0160	Rata	4
1	0.450	0.426	0.0334	0.323	0.111	0.0356	0.487	-	0.1774	-0.1687	-0.0189	-	Rata	1
2	0.450	0.385	0.0469	0.326	0.112	0.0377	0.492	-	0.0664	0.1608	0.0281	-	Rata	1
3	0.450	0.394	0.0298	0.317	0.108	0.0371	0.476	-	0.1247	-0.2536	0.0459	-	Rata	1
5	0.450	0.411	0.0469	0.320	0.109	0.0348	0.480	-	0.1574	0.1879	-0.0305	-	Rata	1
6	0.450	0.438	0.0437	0.332	0.114	0.0366	0.503	-	0.1709	0.0635	-0.0222	-	Rata	1
7	0.450	0.356	0.0304	0.324	0.111	0.0386	0.488	-	-0.0032	-0.2671	0.0586	-	Rata	1
1	0.505	0.407	0.0262	0.367	0.128	0.0436	0.569	0.65	-0.0365	-0.5978	0.0322	0.1165	Rata	5
2	0.527	0.387	0.0579	0.382	0.134	0.0451	0.598	0.65	-0.1381	0.1378	0.0189	0.1588	Rata	5
3	0.471	0.403	0.0104	0.384	0.135	0.0471	0.601	0.65	-0.1050	-1.5842	0.0573	0.0473	Rata	5
4	0.460	0.419	0.0572	0.372	0.130	0.0439	0.579	0.65	-0.0245	0.1652	0.0245	0.0235	Rata	5
5	0.551	0.386	0.0847	0.370	0.129	0.0432	0.574	0.65	-0.0980	0.5667	0.0156	0.2030	Rata	5
6	0.704	0.367	0.0084	0.378	0.133	0.0449	0.591	0.65	-0.1786	-1.7828	0.0279	0.4480	Rata	5
4	0.450	0.496	0.0683	0.372	0.130	0.0392	0.579	-	0.1450	0.3423	-0.0903	-	Rata	2
5	0.450	0.464	0.0845	0.370	0.129	0.0406	0.574	-	0.0869	0.5643	-0.0475	-	Rata	2
6	0.450	0.454	0.0611	0.378	0.133	0.0400	0.591	-	0.0346	0.2067	-0.0875	-	Rata	2
7	0.450	0.500	0.0658	0.371	0.130	0.0397	0.575	-	0.1579	0.3119	-0.0711	-	Rata	2
8	0.450	0.427	0.0809	0.369	0.129	0.0369	0.572	-	0.0058	0.5246	-0.1397	-	Rata	2
10	0.450	0.516	0.0882	0.389	0.137	0.0399	0.611	-	0.1255	0.5323	-0.1245	-	Rata	2
37	0.955	0.374	0.0907	0.382	0.134	0.0443	0.597	0.65	-0.1696	0.5891	0.0030	0.7537	Rata	4
39	0.854	0.511	0.0999	0.391	0.138	0.0415	0.614	0.65	0.1098	0.6509	-0.0898	0.6409	Rata	4
41	0.799	0.409	0.0555	0.367	0.128	0.0417	0.568	0.65	-0.0284	0.1564	-0.0093	0.5747	Rata	4
43	0.347	0.427	0.0419	0.376	0.132	0.0459	0.586	0.65	-0.0194	-0.1606	0.0569	-0.2594	Rata	4
44	0.809	0.429	0.0794	0.377	0.132	0.0429	0.588	0.65	-0.0159	0.4745	-0.0128	0.5872	Rata	4
65	0.955	0.389	0.0402	0.352	0.122	0.0400	0.540	0.65	-0.0246	-0.1057	-0.0037	0.7531	Rata	4
28	0.855	0.497	0.0940	0.388	0.137	0.0416	0.609	0.65	0.0929	0.6013	-0.0772	0.6425	Rata	5
29	0.916	0.455	0.0931	0.376	0.132	0.0409	0.586	0.65	0.0455	0.6373	-0.0589	0.7117	Rata	5
31	0.760	0.492	0.0875	0.379	0.133	0.0408	0.592	0.65	0.1122	0.5626	-0.0725	0.5248	Rata	5
33	0.519	0.586	0.0810	0.412	0.147	0.0458	0.656	0.65	0.1773	0.3644	-0.0543	0.1431	Rata	5
34	0.813	0.467	0.0692	0.358	0.124	0.0386	0.551	0.65	0.1362	0.4134	-0.0568	0.5921	Rata	5
64	0.691	0.536	0.0677	0.399	0.141	0.0446	0.631	0.65	0.1299	0.2304	-0.0427	0.4301	Rata	5
47	1.172	0.394	0.1206	0.385	0.136	0.0425	0.604	0.65	-0.1307	0.8594	-0.0497	0.9576	Rata	6
48	1.167	0.408	0.1083	0.372	0.130	0.0412	0.579	0.65	-0.0496	0.8033	-0.0393	0.9534	Rata	6
49	0.484	0.498	0.0599	0.379	0.133	0.0419	0.592	0.65	0.1239	0.1846	-0.0457	0.0746	Rata	6
51	0.560	0.450	0.0427	0.364	0.127	0.0385	0.563	0.65	0.0758	-0.0953	-0.0819	0.2193	Rata	6
56	0.603	0.450	0.1245	0.376	0.132	0.0377	0.586	0.65	0.0340	0.9279	-0.1397	0.2927	Rata	6
61	0.372	0.441	0.1440	0.376	0.132	0.0352	0.586	0.65	0.0123	1.0731	-0.2078	-0.1903	Rata	6

Tabla 144. Resumen de los parámetros farmacocinéticos Bayesianos individuales en la rata del modelo poblacional alométrico final.

ID	KA	CL	V2	Q3	V3	Q4	V4	F1	ETA _{CL}	ETA _{V2}	ETA _{Q4}	ETA _{KA}	ESPECIE
6827	1.087	11.11	1.524	3.601	1.808	0.667	9.35	0.65	0.2602	0.1371	0.0650	0.3151	Perro
6841	0.659	11.31	1.664	4.060	2.078	0.828	10.83	0.65	0.1192	0.0505	0.1403	-0.1851	Perro
6857	0.622	10.13	1.339	3.544	1.775	0.615	9.17	0.65	0.1888	0.0317	0.0037	-0.2428	Perro
6859	0.649	12.07	1.815	3.899	1.982	0.765	10.31	0.65	0.2379	0.1963	0.1085	-0.1995	Perro
6865	0.663	10.46	1.736	3.899	1.982	0.830	10.31	0.65	0.0952	0.1519	0.1897	-0.1786	Perro
6873	0.741	10.09	1.425	4.095	2.098	0.727	10.95	0.65	-0.0064	-0.1171	-0.0009	-0.0677	Perro
7239	0.793	11.32	4.215	4.328	2.238	0.643	11.72	-	0.0355	0.8864	-0.1894	-	Perro
7241	0.793	9.87	3.383	3.807	1.929	0.492	10.01	-	0.0683	0.8536	-0.3040	-	Perro
7245	0.793	16.39	3.652	4.521	2.353	0.773	12.36	-	0.3485	0.6797	-0.0558	-	Perro
7263	0.793	7.35	3.174	4.007	2.046	0.415	10.66	-	-0.2934	0.7155	-0.5365	-	Perro
7269	0.793	9.53	3.668	3.844	1.950	0.618	10.13	-	0.0209	0.9205	-0.0886	-	Perro
7271	0.793	6.42	1.987	3.466	1.730	0.379	8.92	-	-0.2389	0.4584	-0.4559	-	Perro
95081	1.251	7.19	2.009	3.328	1.650	0.617	8.49	0.65	-0.0714	0.5288	0.0810	0.4564	Perro
95082	1.633	7.53	1.836	3.464	1.729	0.533	8.92	0.65	-0.0782	0.3804	-0.1140	0.7229	Perro
95083	1.439	7.27	2.247	3.551	1.779	0.627	9.19	0.65	-0.1464	0.5459	0.0196	0.5964	Perro
95084	1.414	6.74	2.022	3.192	1.572	0.462	8.07	0.65	-0.0813	0.5961	-0.1604	0.5783	Perro
95085	1.258	6.43	1.493	3.330	1.651	0.432	8.50	0.65	-0.1834	0.2310	-0.2771	0.4615	Perro
95086	1.441	6.44	1.829	3.237	1.598	0.505	8.21	0.65	-0.1444	0.4756	-0.0873	0.5975	Perro
3.1	6.741	46.65	7.041	13.768	8.554	3.069	48.43	-	-0.0744	-0.2881	0.0080	-	Cerdo
3.4	6.741	40.26	5.147	13.948	8.683	3.666	49.20	-	-0.2389	-0.6205	0.1702	-	Cerdo
65.1	7.744	41.66	4.413	12.673	7.770	2.761	43.75	0.65	-0.0782	-0.6344	-0.0002	0.1388	Cerdo
72.1	3.207	21.24	2.703	8.681	5.012	1.821	27.51	0.65	-0.2529	-0.5729	0.0303	-0.7428	Cerdo
16.5	6.741	43.69	4.217	11.897	7.222	2.595	40.49	-	0.0528	-0.5876	0.0126	-	Cerdo
22.2	6.741	35.76	3.451	10.631	6.339	2.237	35.27	-	0.0010	-0.6241	-0.0031	-	Cerdo
28.3	6.741	47.64	3.198	12.604	7.721	2.749	43.45	-	0.0632	-0.9486	0.0020	-	Cerdo
39.4	6.318	26.16	2.185	8.052	4.594	1.642	25.09	0.65	0.0548	-0.6760	0.0156	-0.0647	Cerdo
77.3	6.741	50.67	4.477	13.603	8.435	2.979	47.72	-	0.0241	-0.7233	-0.0078	-	Cerdo
111.5	5.054	30.39	3.279	8.746	5.056	1.805	27.76	0.65	0.0955	-0.3907	0.0130	-0.2879	Cerdo
110.2	6.266	22.31	5.637	7.195	4.032	1.423	21.85	0.65	0.0440	0.4361	0.0054	-0.0731	Cerdo

Tabla 145. Resumen de los parámetros farmacocinéticos Bayesianos individuales en el perro y el cerdo del modelo poblacional alométrico final.

		KA	CL	V2	Q3	V3	Q4	V4	F1	ETA _{CL}	ETA _{V2}	ETA _{Q4}	ETA _{KA}
Rata	Media	0.594	0.445	0.0682	0.372	0.130	0.041	0.579	0.65	0.0301	0.2123	-0.0347	0.1824
	DE	0.255	0.063	0.031	0.024	0.010	0.004	0.045	-	0.1069	0.5601	0.0621	0.4556
	CV(%)	43.02	14.14	45.41	6.32	7.29	9.64	7.70	-	-	-	-	-
	Mediana	0.536	0.432	0.0669	0.376	0.132	0.042	0.586	-	0.0343	0.2385	-0.0410	0.1759
	Min	0.197	0.323	0.008	0.317	0.108	0.034	0.476	-	-0.1786	-1.7828	-0.2078	-0.8264
	Max	1.172	0.586	0.144	0.415	0.148	0.050	0.661	-	0.1849	1.0731	0.1014	0.9576
Perro	Media	1.071	9.313	2.279	3.732	1.886	0.607	9.783	0.65	0.0073	0.4290	-0.0923	0.2379
	DE	0.381	2.647	0.904	0.380	0.223	0.142	1.225	-	0.1794	0.3151	0.2005	0.3791
	CV(%)	35.58	28.42	39.67	10.19	11.82	23.34	12.52	-	-	-	-	-
	Mediana	1.169	9.703	1.912	3.704	1.868	0.618	9.683	-	0.0073	0.4670	-0.0715	0.3858
	Min	0.622	6.415	1.339	3.192	1.572	0.379	8.066	-	-0.2934	-0.1171	-0.5365	-0.2428
	Max	1.633	16.388	4.215	4.521	2.353	0.830	12.361	-	0.3485	0.9205	0.1897	0.7229
Cerdo	Media	5.718	36.947	4.159	11.072	6.674	2.431	37.319	0.65	-0.0281	-0.5118	0.0224	-0.2059
	DE	1.696	10.475	1.409	2.510	1.734	0.701	10.210	-	0.1206	0.3570	0.0501	0.3359
	CV(%)	29.67	28.35	33.88	22.67	25.98	28.82	27.36	-	-	-	-	-
	Mediana	6.266	40.257	4.217	11.897	7.222	2.595	40.486	-	0.0241	-0.6205	0.0080	-0.0731
	Min	3.207	21.236	2.185	7.195	4.032	1.423	21.851	-	-0.2529	-0.9486	-0.0078	-0.7428
	Max	7.744	50.665	7.041	13.948	8.683	3.666	49.203	-	0.0955	0.4361	0.1702	0.1388

Tabla 146. Resumen de los parámetros farmacocinéticos Bayesianos medios obtenidos por el modelo poblacional alométrico final, para cada especie animal.

En la Tabla 147, se representan los principales parámetros farmacocinéticos (CL y Vss) alométricos típicos y los parámetros medios individuales (Bayesianos), obteniéndose valores muy similares para ambos parámetros en todas las especies ensayadas.

Especie	Aclaramiento (CL, l/h)		Volumen ss (Vss, l)	
	Alometría	Bayesiano	Alometría	Bayesiano
Rata	0.441	0.445	0.776	0.777
Perro	9.13	9.31	13.24	13.95
Cerdo	40.13	36.95	53.61	48.15

Tabla 147. Comparación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales alométricos típicos y los parámetros medios individuales (Bayesianos) para cada especie por separado.

- Las gráficas individuales correspondientes a la concentración observada de lanreótida (DV, círculos granates), las predicciones individuales basadas en los parámetros Bayesianos individuales (IPRED, línea azul) y las predicciones basadas en los parámetros típicos en la población (PRED, línea punteada negra) frente a la variable independiente (Tiempo) para todos los individuos y dosis incluidos dentro del modelo alométrico se muestran de la Figura 135 a la Figura 151.

En estas gráficas se observa que en todos los individuos (rata, perro y cerdo) tratados con lanreótida, se obtiene una muy buena predicción de los niveles de lanreótida independientemente de la vía de administración (intravenosa e extravasa) y de la especie.

Los resultados obtenidos en el modelo alométrico final, muestran que el modelo seleccionado es adecuado a la hora de describir la cinética de la lanreótida en las tres especies ensayadas (rata, perro y cerdo):

- No se observa ninguna tendencia en la relación predicciones poblacionales frente a las observaciones.
- Todos los individuos están bien caracterizados.
- La distribución de los valores individuales que conforman la varianza estimada en CL, V2, Q4 y KA están razonablemente dispuestos alrededor del valor 0.

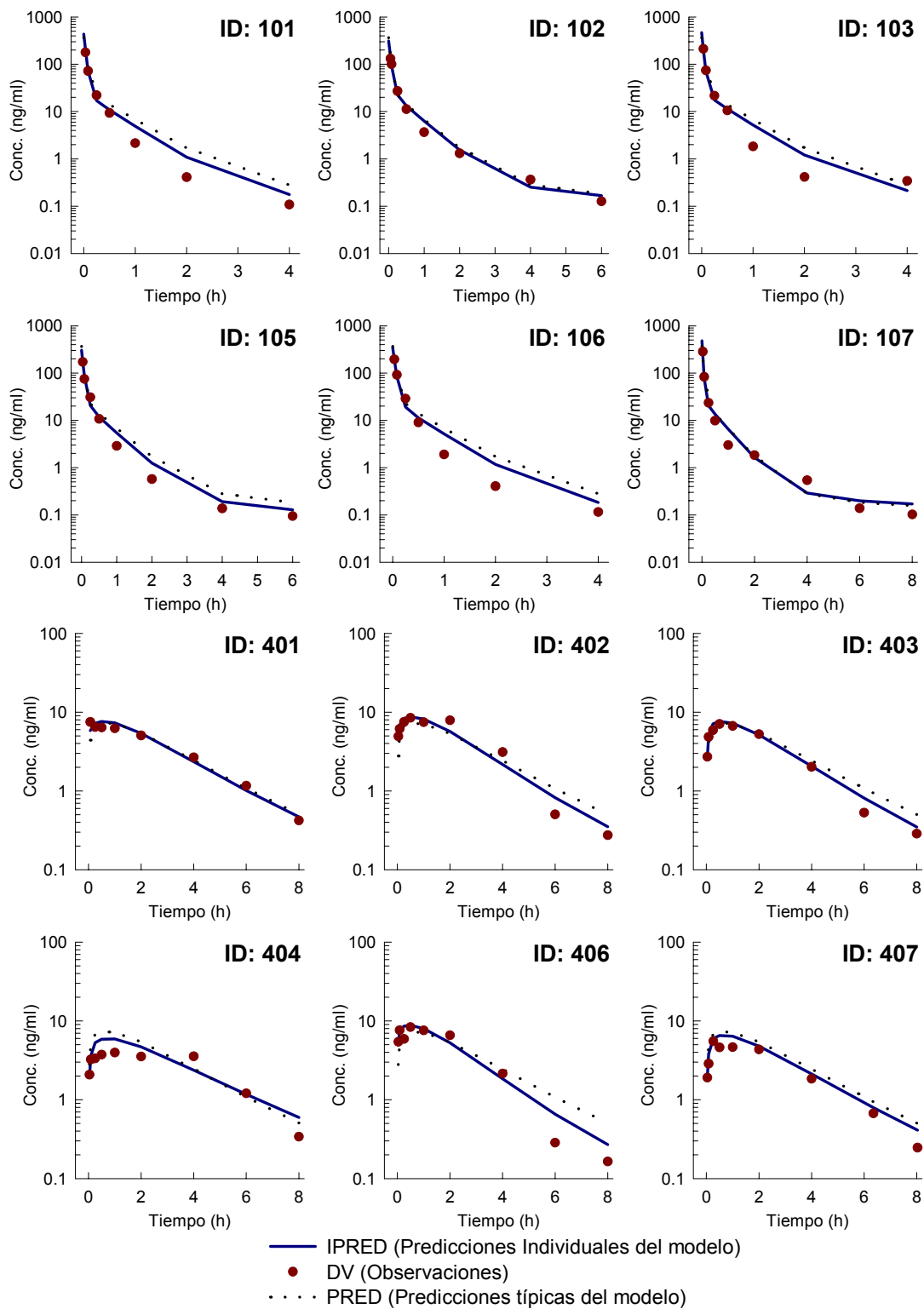


Figura 135. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todas las ratas tras la administración de un bolus intravenoso o la administración subcutánea a la dosis teórica de 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

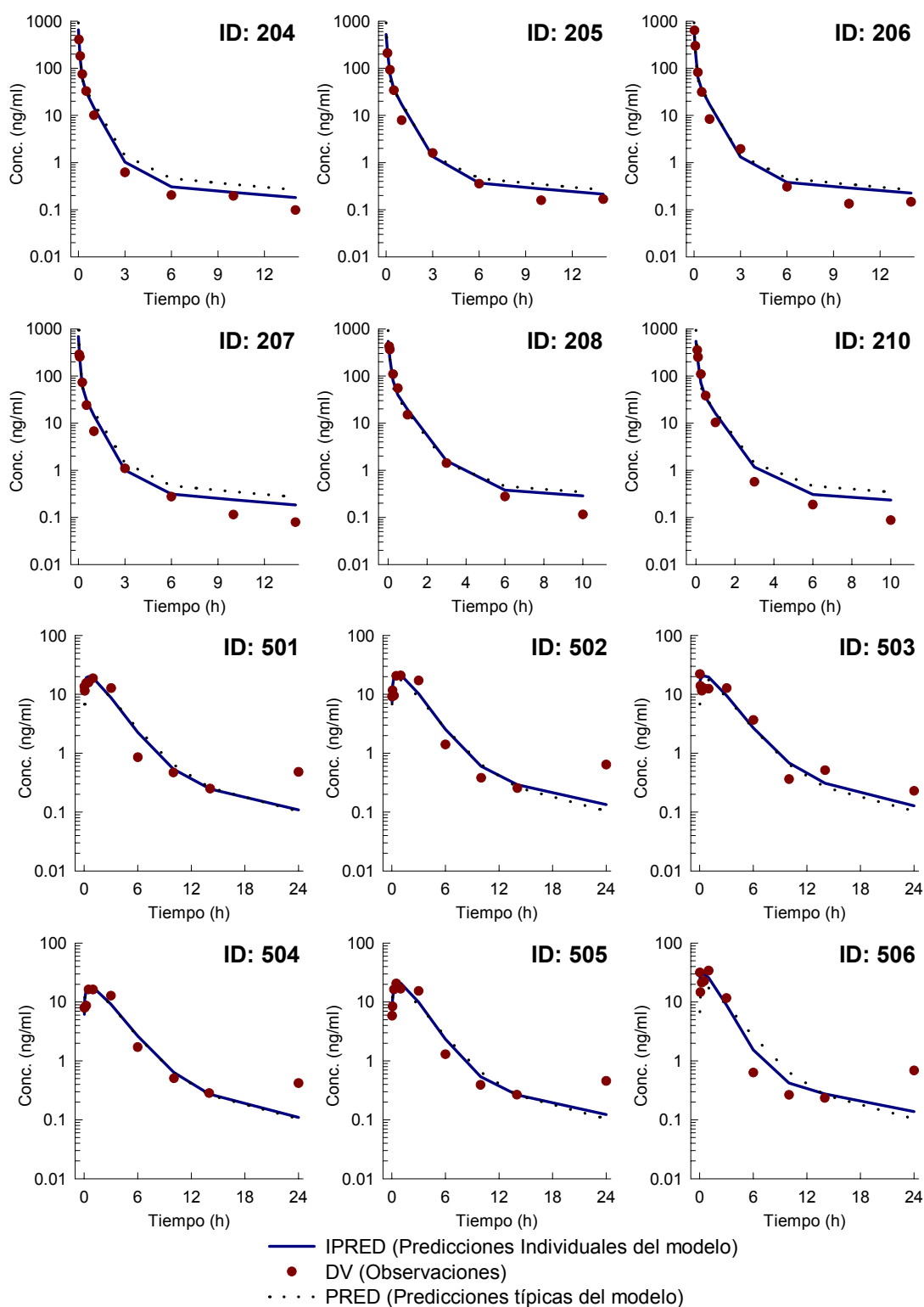


Figura 136. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todas las ratas tras la administración de un bolus intravenoso o la administración subcutánea a la dosis teórica de 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

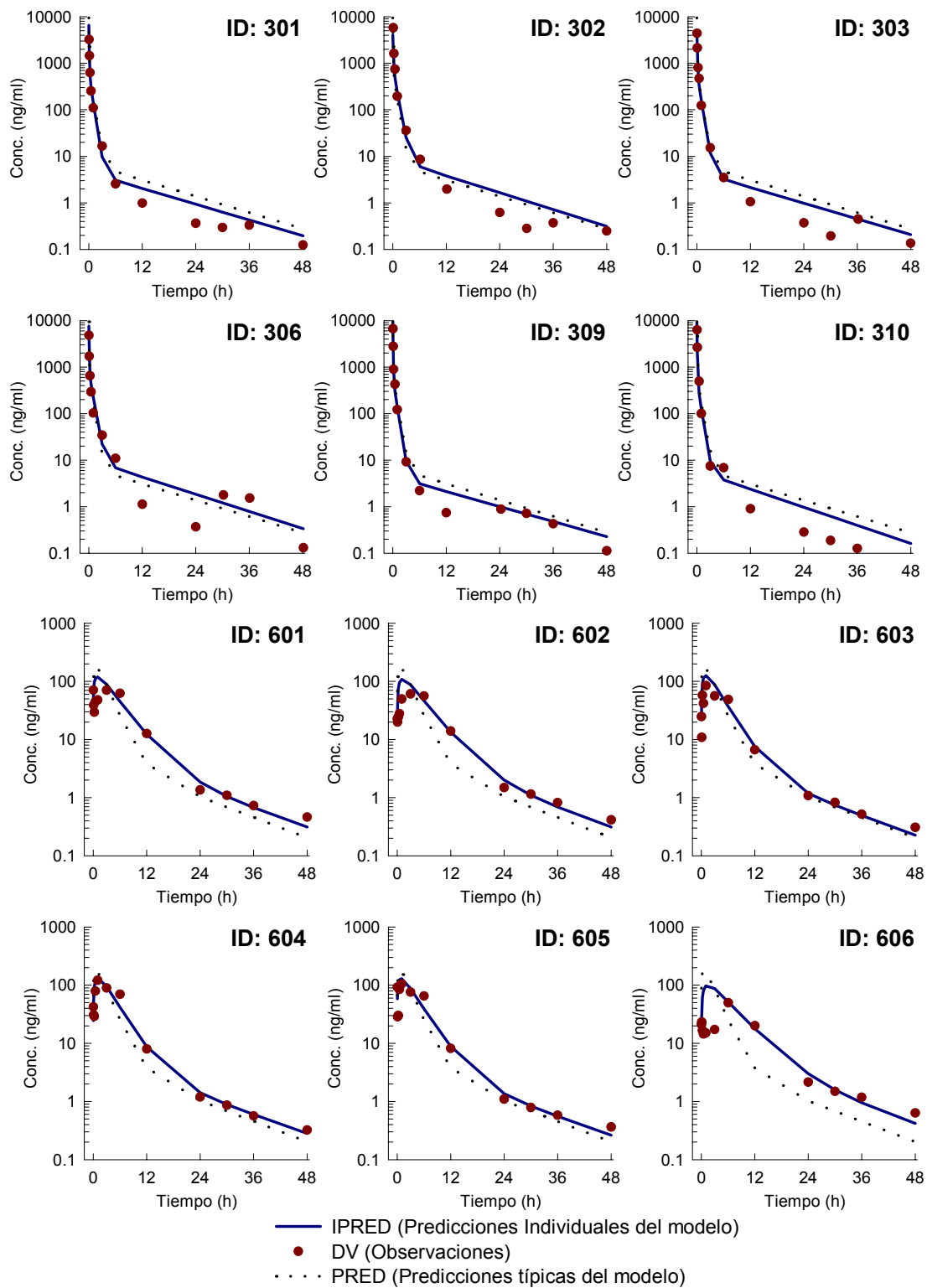


Figura 137. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todas las ratas tras la administración de un bolus intravenoso o la administración subcutánea a la dosis teórica de 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

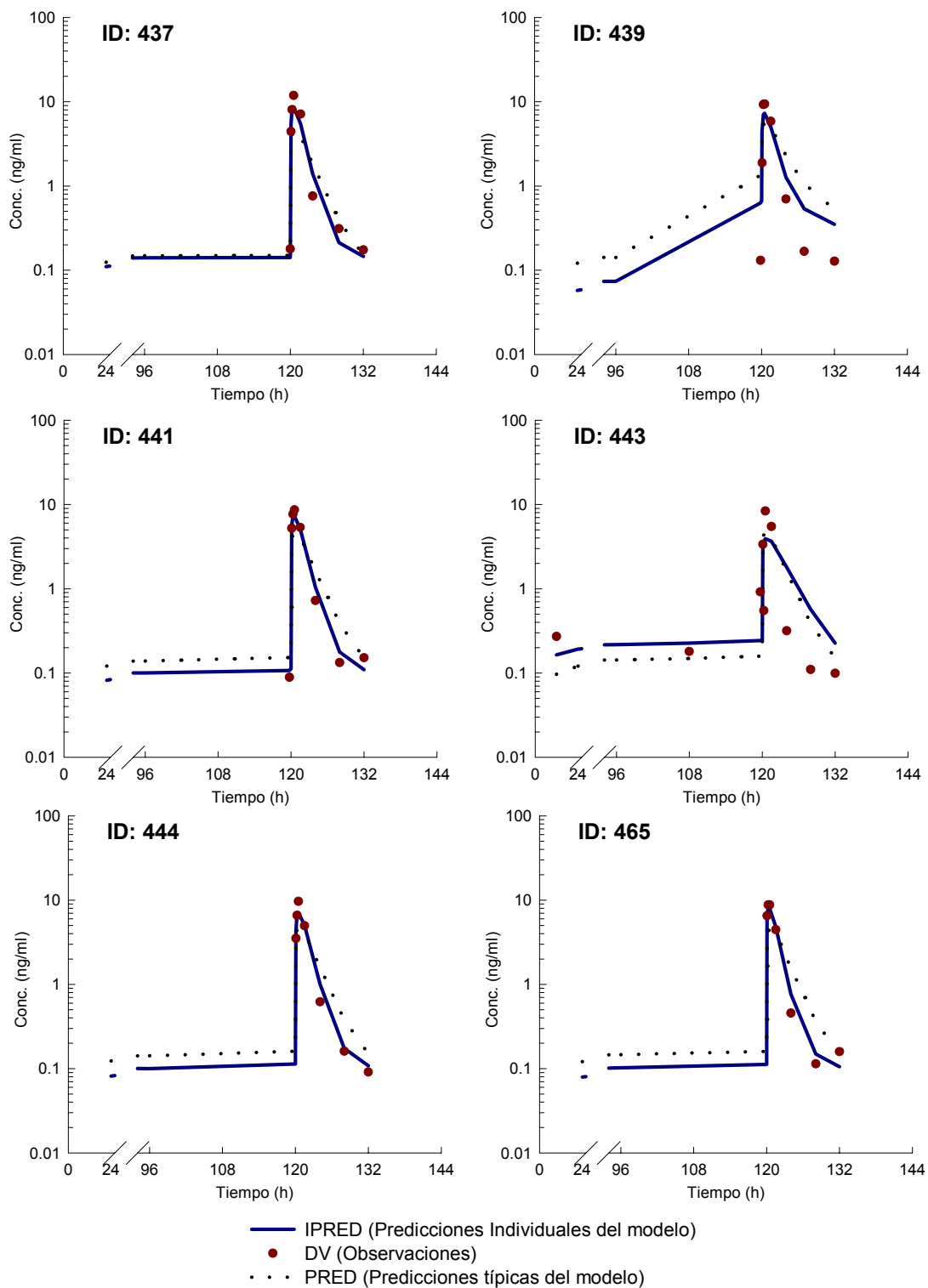


Figura 138. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todas las ratas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple a la dosis teórica de 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

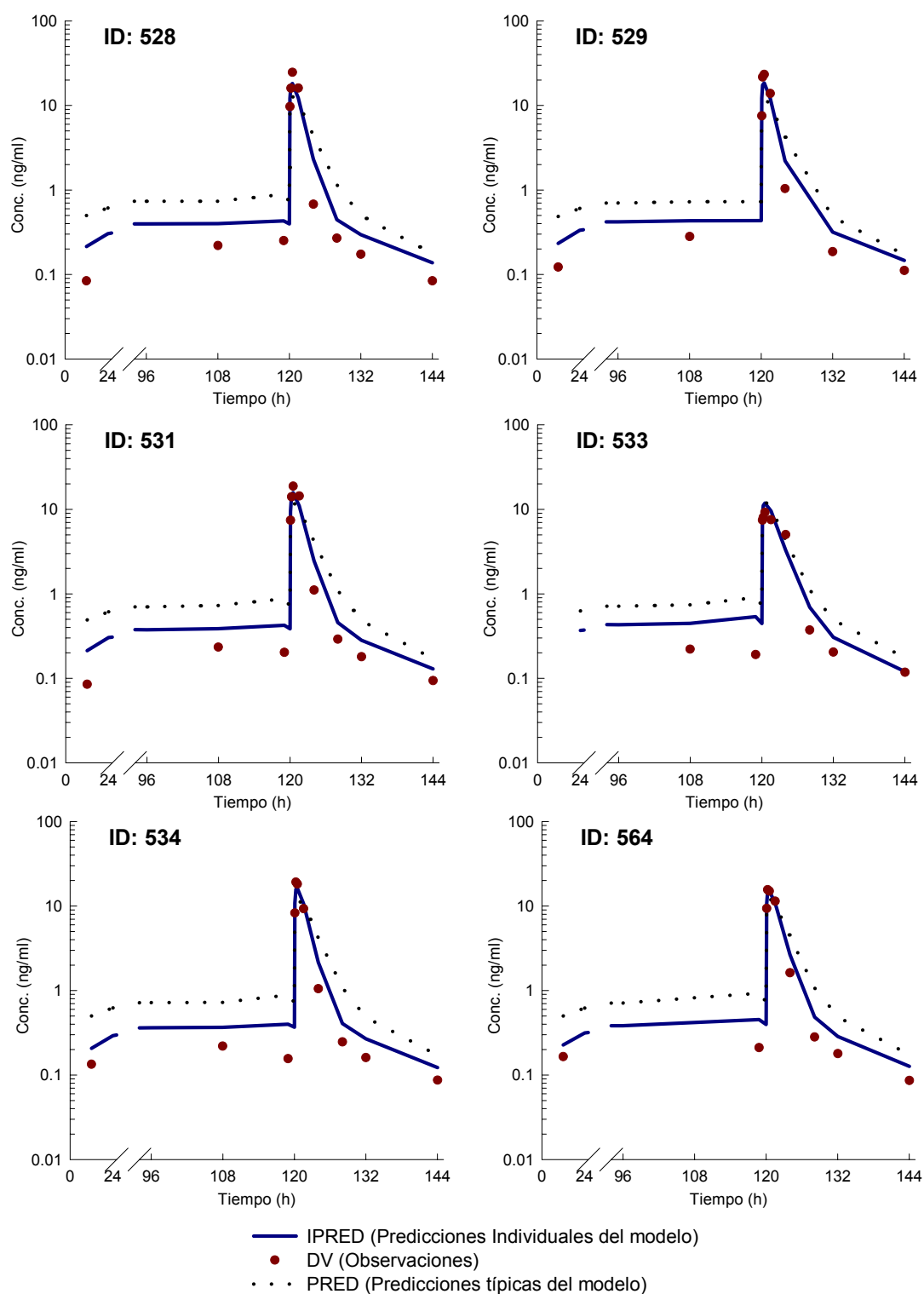


Figura 139. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todas las ratas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple a la dosis teórica de 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

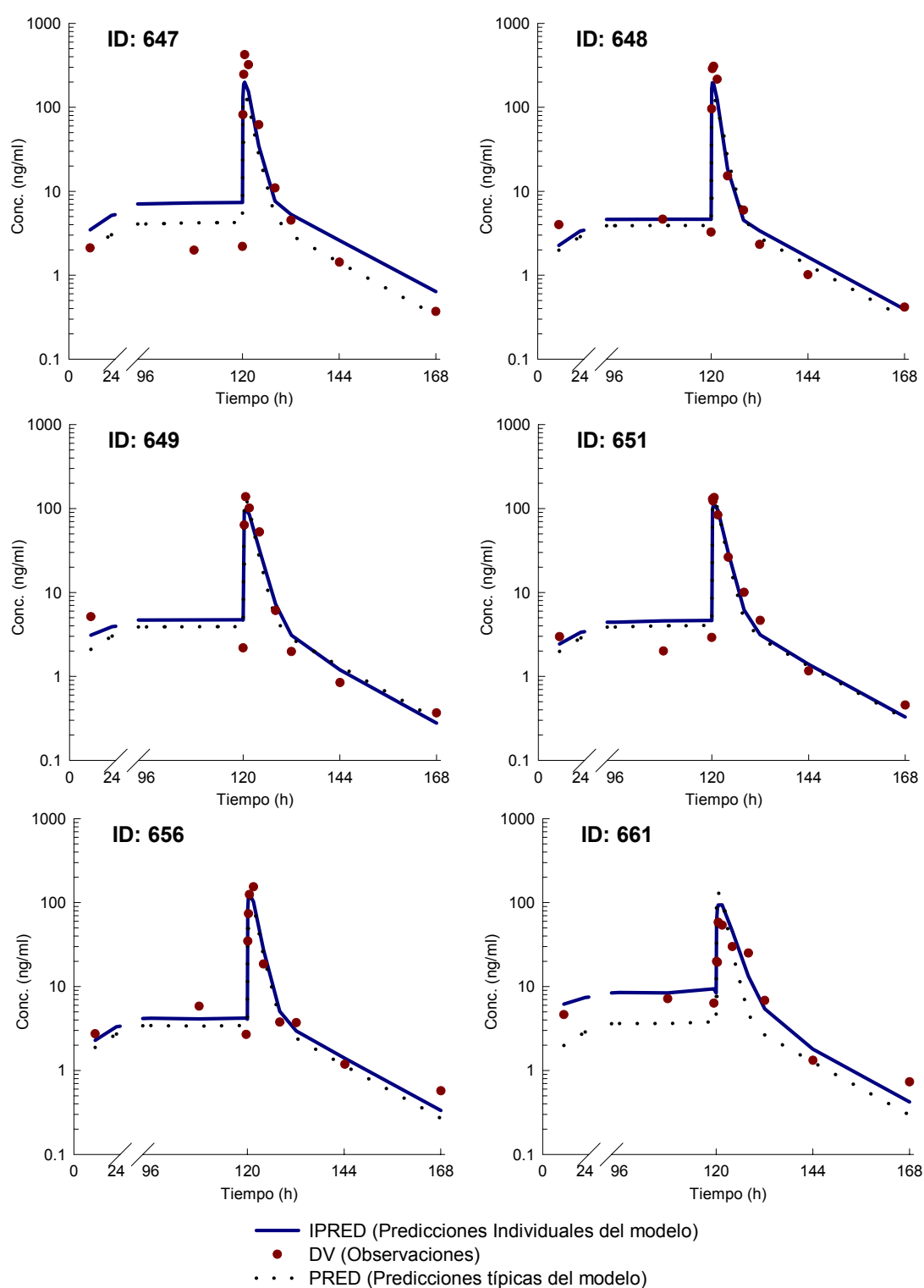


Figura 140. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todas las ratas tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple a la dosis teórica de 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

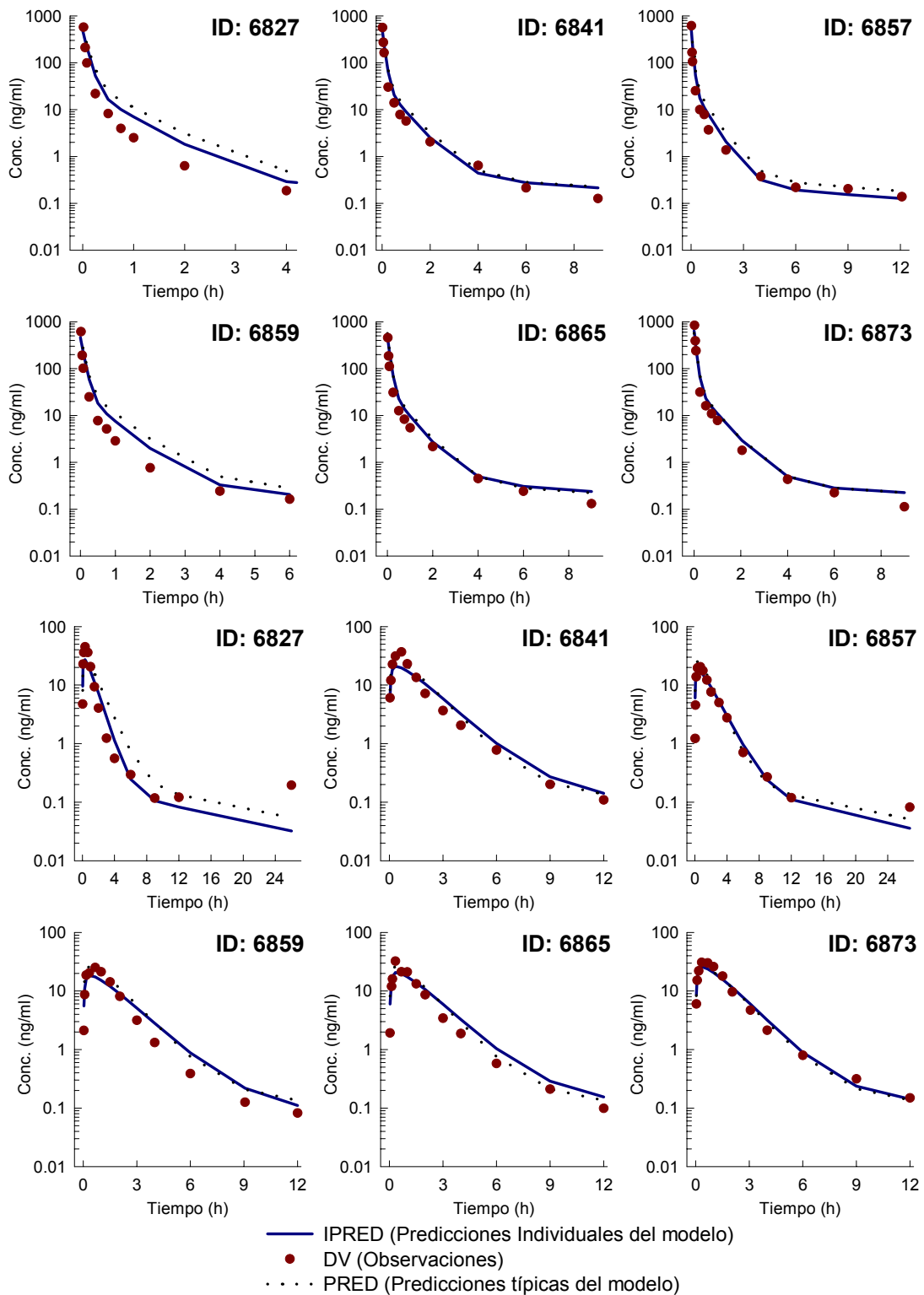


Figura 141. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración de un bolus intravenoso o la administración subcutánea a la dosis teórica de 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

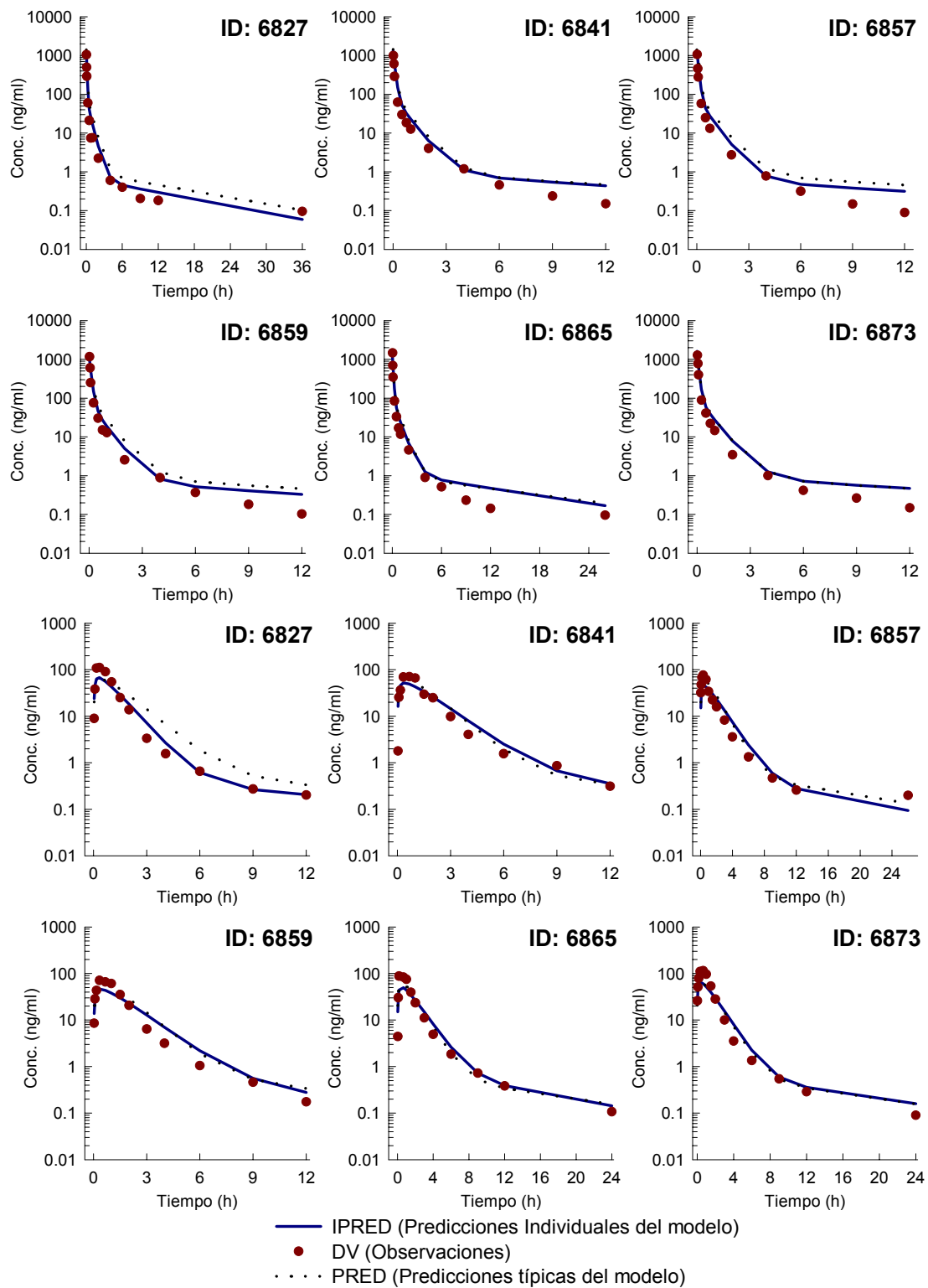


Figura 142. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración de un bolus intravenoso o la administración subcutánea a la dosis teórica de 200 µg/kg.

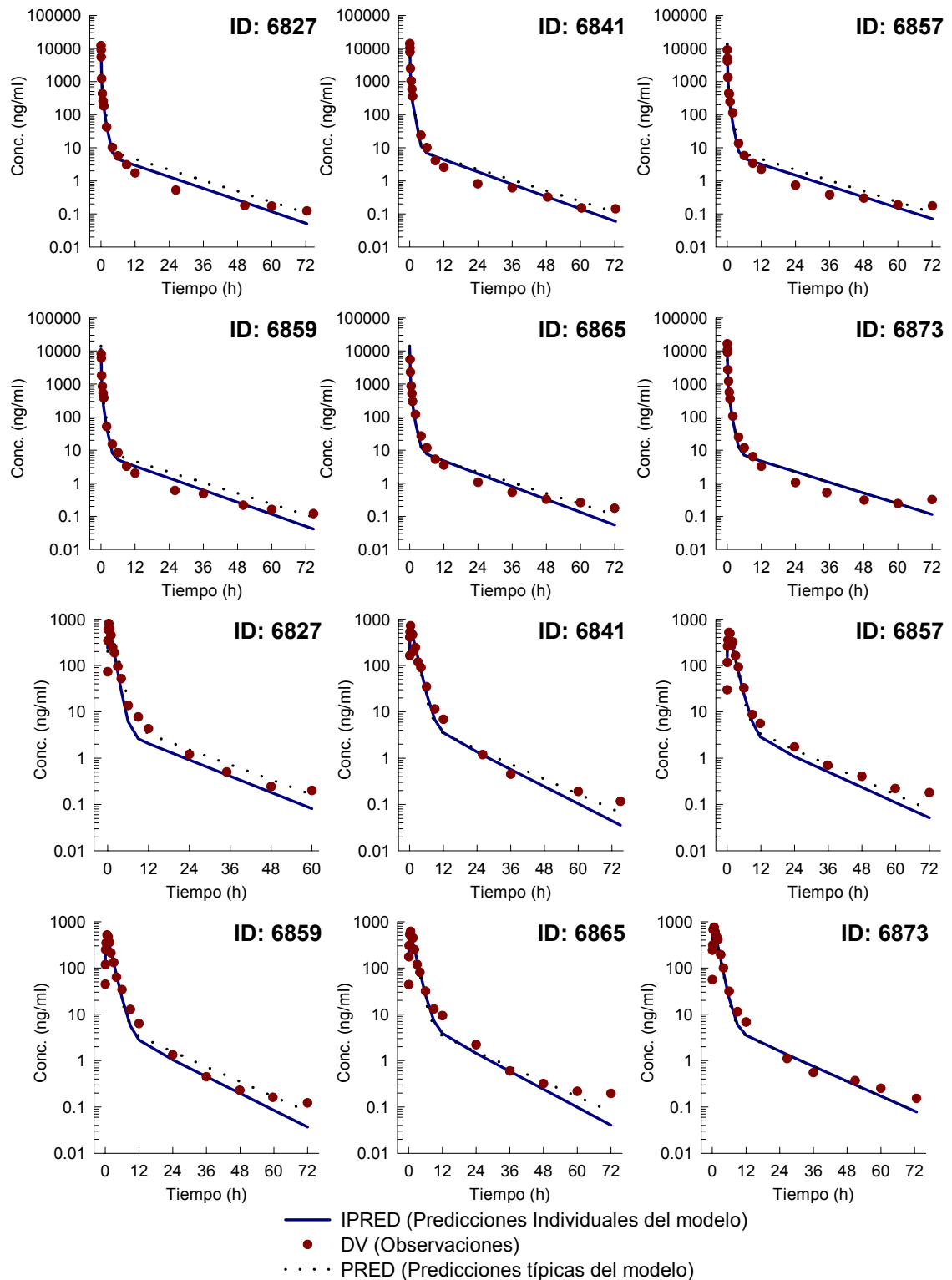


Figura 143. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración de un bolus intravenoso o la administración subcutánea a la dosis teórica de 2000 µg/kg.

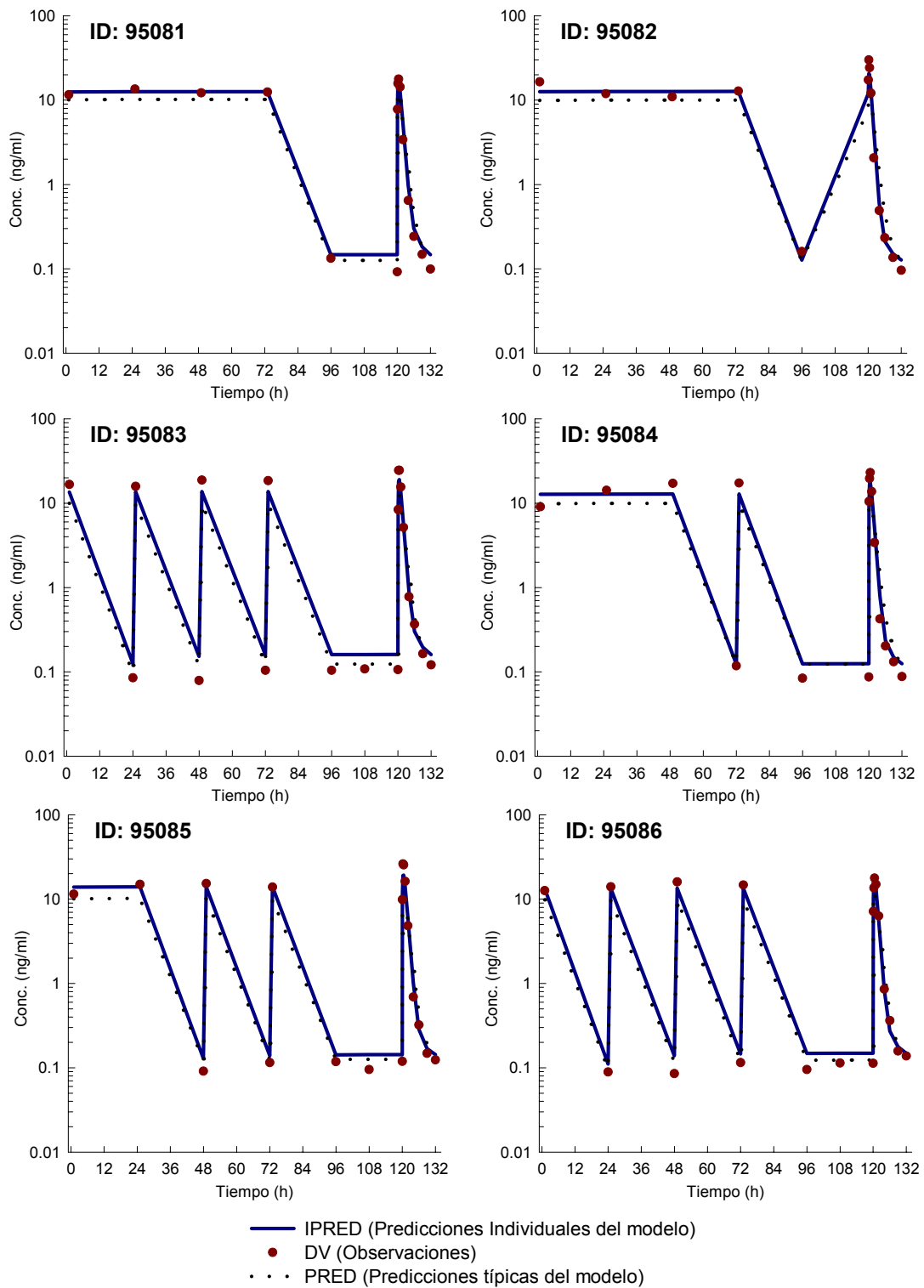


Figura 144. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple a la dosis teórica de 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

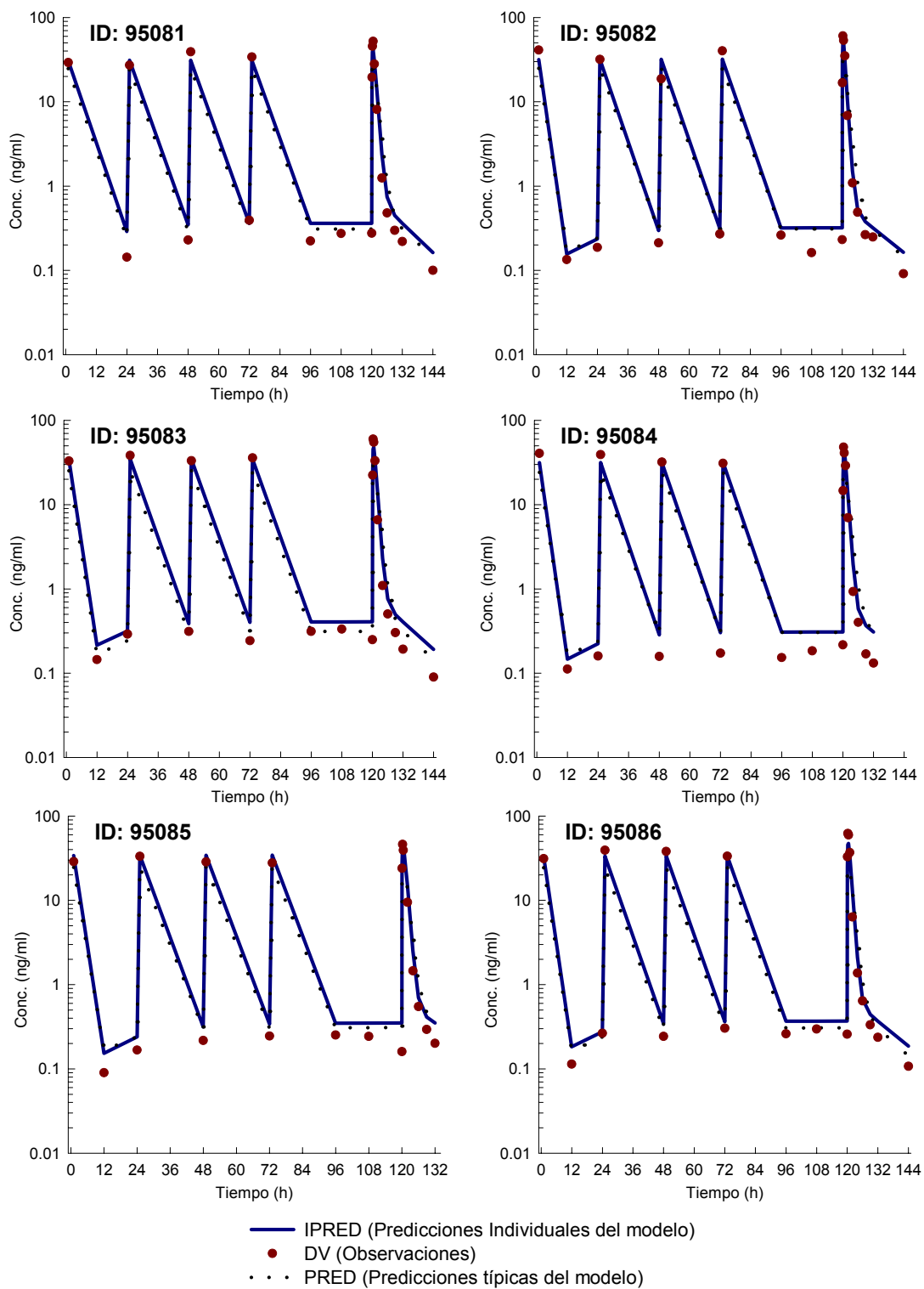


Figura 145. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple a la dosis teórica de 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

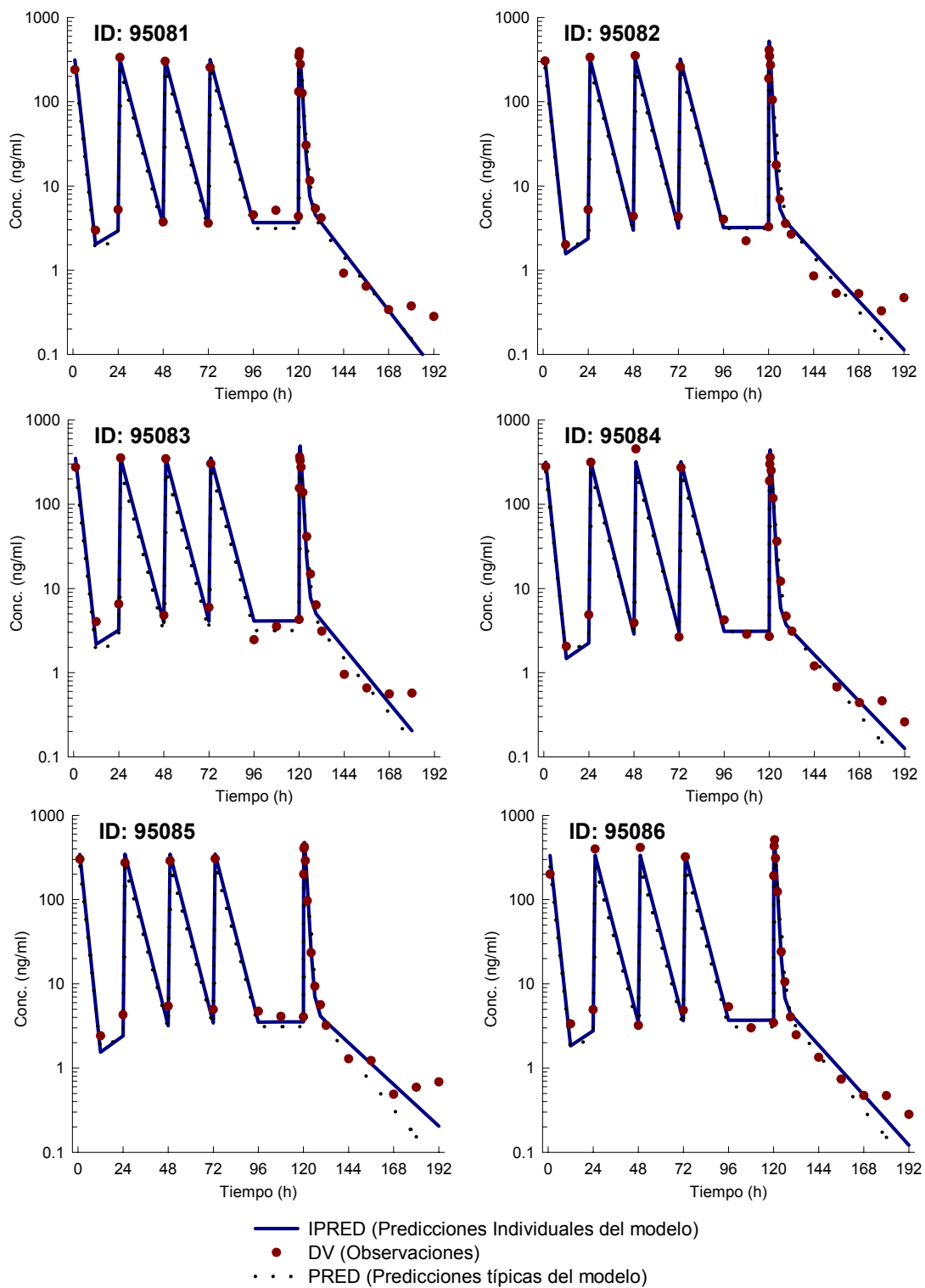


Figura 146. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración subcutánea en régimen de dosis múltiple a la dosis teórica de 2000 µg/kg/día.

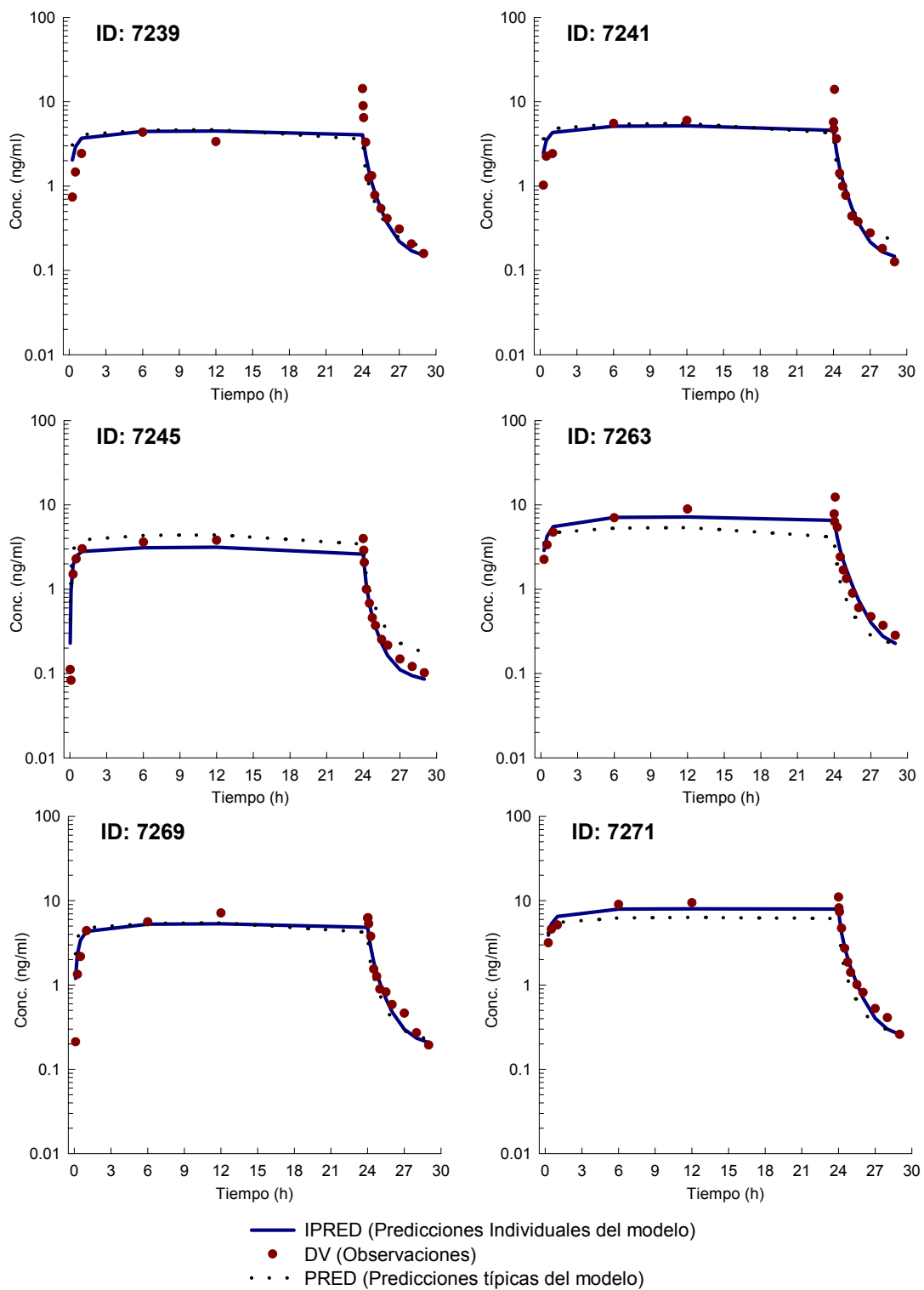


Figura 147. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración de una infusión intravenosa a la dosis teórica de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

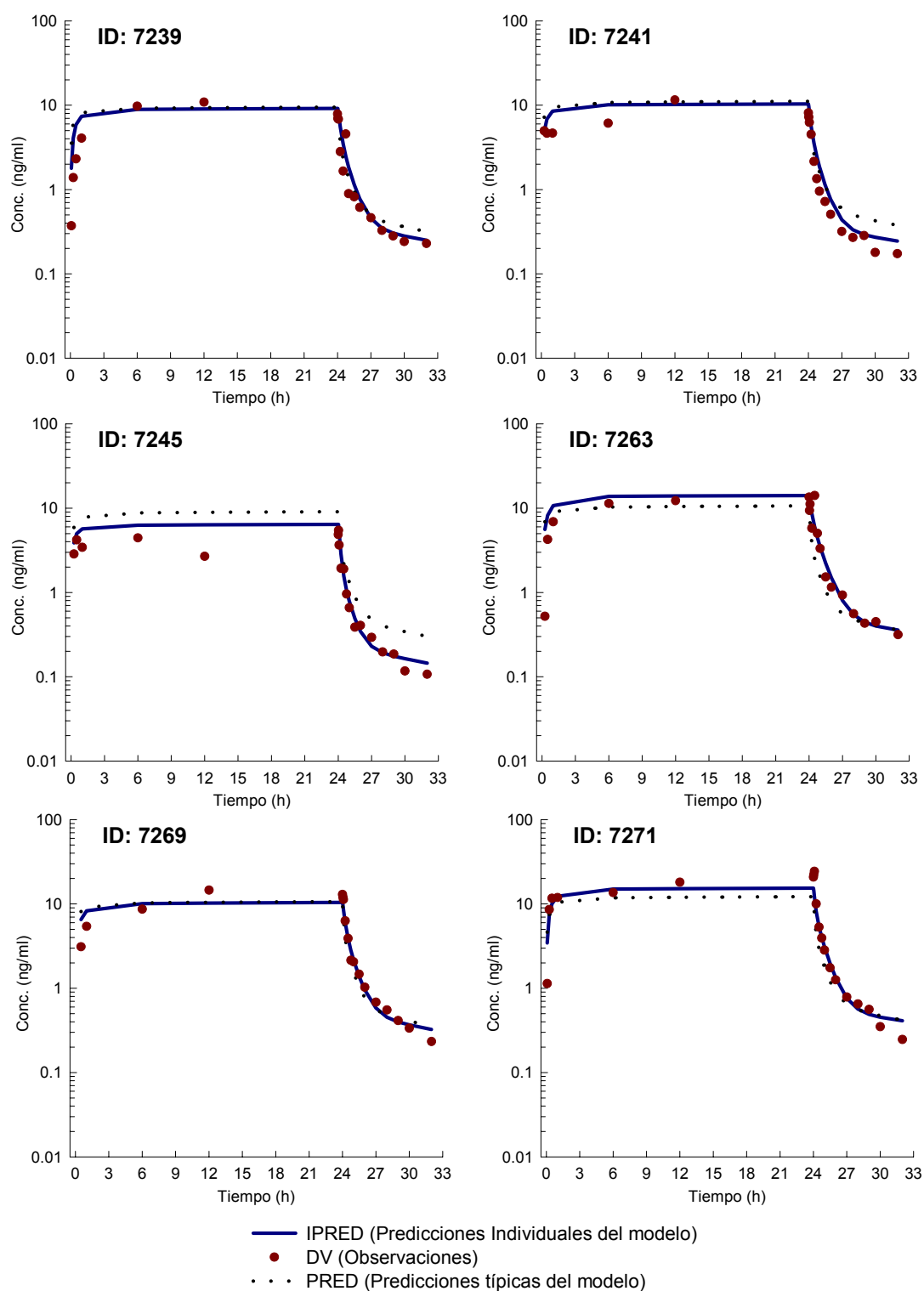


Figura 148. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración de una infusión intravenosa a la dosis teórica de 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

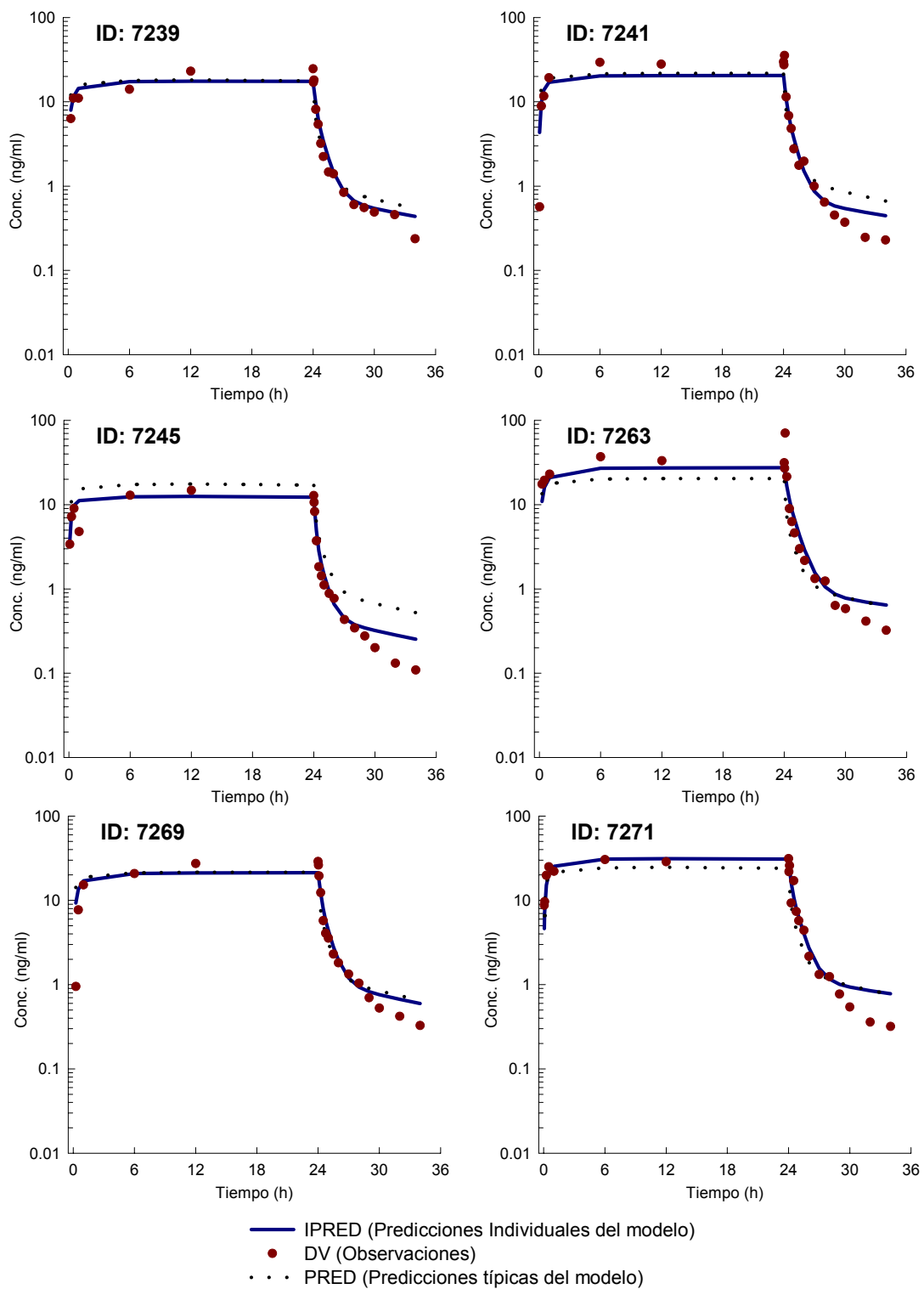


Figura 149. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los perros tras la administración de una infusión intravenosa a la dosis teórica de 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

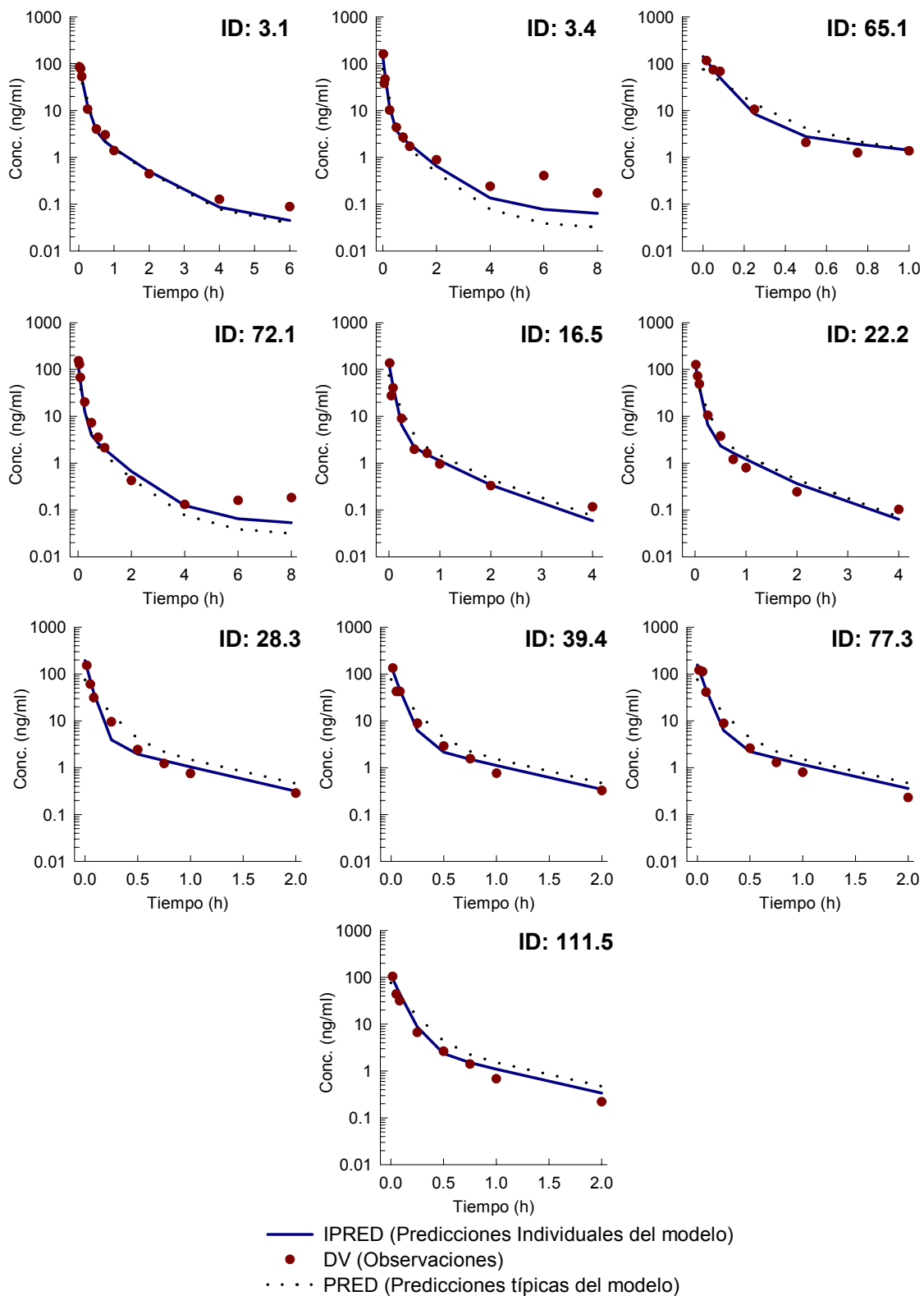


Figura 150. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los cerdos tras la administración de un bolus intravenoso de 7 μ g/kg.

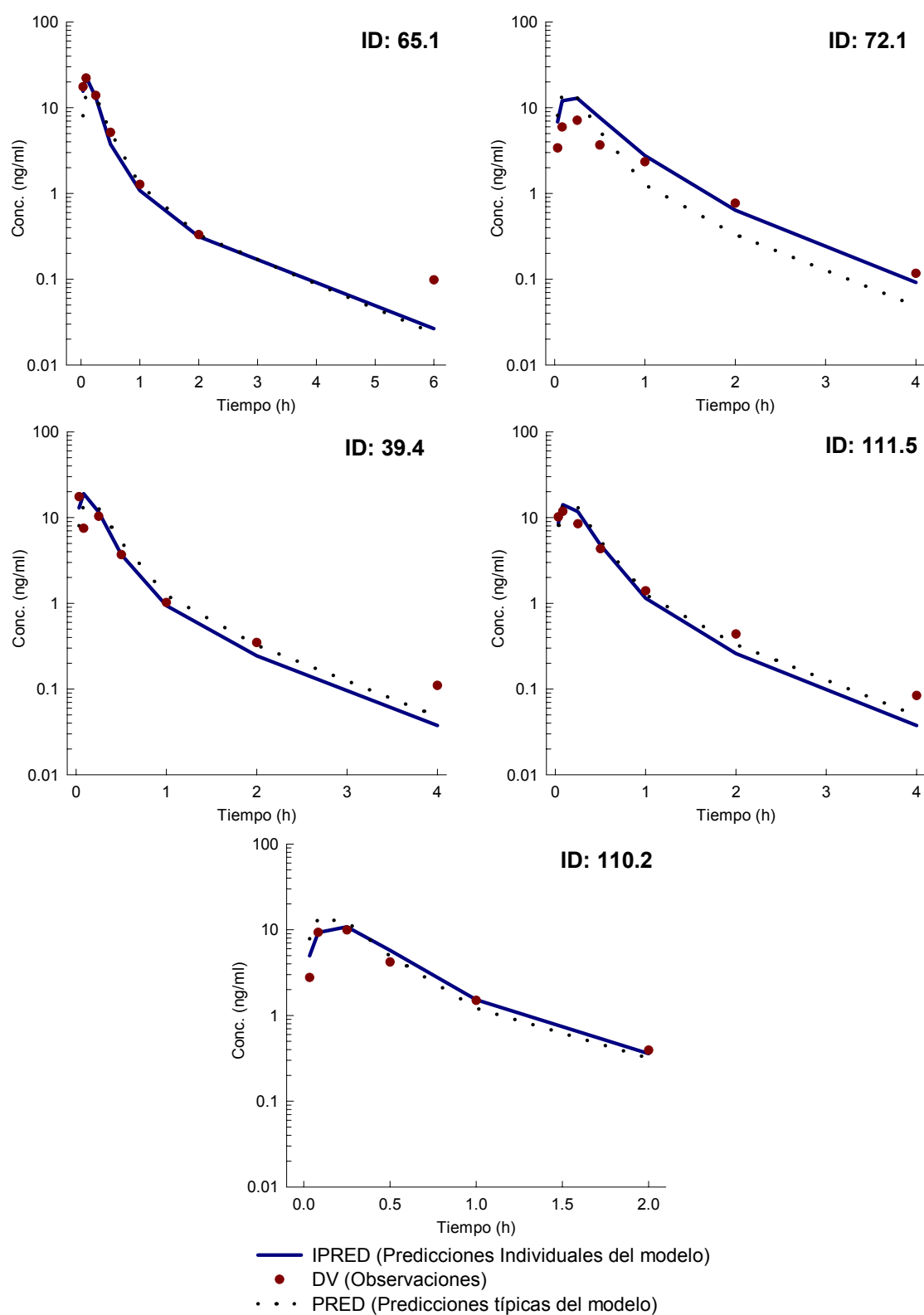


Figura 151. Representación gráfica de DV, IPRED y PRED vs Tiempo para todos los cerdos tras la administración intramuscular de 7 $\mu\text{g/kg}$.

3.2.5.1.3 Validación del Modelo Alométrico Final

La validación del modelo ha confirmado la estabilidad y la capacidad de predicción del modelo alométrico final (#707). La validación del modelo se ha realizado en distintos pasos:

- Determinación del error de predicción:

La Tabla 148 muestra los valores de MPE (mediana del error de predicción) y MAPE (mediana del valor absoluto del error de predicción) para todos los parámetros incluidos en el modelo final después de la simulación de 100 nuevos datos y la posterior estimación de parámetros.

Al igual que en el modelo alométrico final seleccionado, el método de estimación utilizado al realizar las 100 simulaciones es el método FO.

Parámetros	Parámetros PK										
	aCL	aV2	aQ3	aV3	aQ4	aV4	KA_R	KA_P	KA_C	F1	bCL
MPE	1.27	-2.36	38.30	28.32	24.53	11.49	-6.89	-10.53	-4.60	8.85	-0.86
MAPE	3.39	19.26	38.30	28.32	24.53	12.16	7.89	16.08	26.41	8.92	1.48

Parámetros	Parámetros PK										
	bV2	bQ3	bV3	bQ4	bV4	W_Ad	W_Prop	ETA _{CL}	ETA _{V2}	ETA _{Q4}	ETA _{KA}
MPE	-0.17	12.30	6.88	-3.93	-2.72	4.27	15.65	13.41	8.18	7.43	-23.21
MAPE	6.92	12.30	6.95	5.72	4.25	8.12	15.65	23.95	32.36	46.42	23.41

a: coeficiente alométrico

b: exponente alométrico

KA_R: KA para la rata

KA_P: KA para el perro

KA_C: KA para el cerdo

Tabla 148. Valores de MPE y MAPE obtenidos durante el proceso de simulación.

El valor de MPE para los parámetros implicados en la estimación de los parámetros farmacocinéticos principales (aCL, bCL, aV2, bV2 y F1) están próximos a cero (1.27%, -0.17%, -2.36%, -0.17% y 8.85%), y el MPE es inferior al 30% en el resto de los parámetros, con la excepción de aQ3 (38.30%).

Estos resultados indican que no hay errores en las estimas de los parámetros del modelo final.

- Validación cruzada:

La validación cruzada se ha realizado en dos etapas:

- *Primera etapa:*

Se excluye una a una, cada una de las 3 especies animales incluidas en el análisis alométrico (rata, perro y cerdo).

De esta manera del modelo #751 al #753 se ha ido excluyendo del análisis todas las ratas, todos los perros y todos los cerdos, respectivamente.

Cada vez que se ha excluido una especie animal del análisis alométrico poblacional, la constante de absorción (KA) de dicha especie animal ha sido excluida del análisis, fijándose el valor de la constante de absorción al valor medio poblacional estimado por el modelo alométrico final (#707). Los resultados obtenidos en esta primera etapa de la validación cruzada se muestran en la Tabla 149 y en la Tabla 150.

Modelo	Parámetros PK										
	aCL	aV2	aQ3	aV3	aQ4	aV4	KA_R	KA_P	KA_C	F1	bCL
#707	1.18	0.148	0.799	0.316	0.106	1.48	0.450	0.793	6.74	0.650	0.810
#751	1.18	0.782	0.227	0.357	0.028	1.98	0.450	0.805	6.14	0.695	0.807
#752	1.14	0.097	0.765	0.381	0.152	0.79	0.439	0.793	5.04	0.619	0.833
#753	1.19	0.152	0.717	0.296	0.105	1.48	0.445	0.790	6.74	0.657	0.815
Media	1.17	0.344	0.570	0.345	0.095	1.42	0.445	0.796	5.97	0.657	0.818
DE	0.03	0.381	0.298	0.044	0.063	0.60	0.006	0.008	0.86	0.038	0.013
CV%	2.26	110.69	52.26	12.71	65.90	41.99	1.24	1.00	14.43	5.78	1.63
Min	1.14	0.097	0.227	0.296	0.028	0.79	0.439	0.790	5.04	0.619	0.807
Max	1.19	0.782	0.765	0.381	0.152	1.98	0.450	0.805	6.74	0.695	0.833

Tabla 149. Resultados de la validación cruzada excluyendo una a una cada especie animal incluida en el análisis (1ª Parte).

Modelo	Parámetros PK										
	bV2	bQ3	bV3	bQ4	bV4	W_Ad	W_Prop	ETA _{CL}	ETA _{V2}	ETA _{Q4}	ETA _{KA}
#707	0.896	0.614	0.712	0.725	0.753	0.117	0.425	0.0261	0.740	0.0377	0.252
#751	0.410	0.909	0.598	1.230	0.707	0.028	0.420	0.0272	0.287	0.0489	0.045
#752	0.810	0.504	0.911	1.090	0.365	0.162	0.408	0.0270	0.429	0.0000	0.279
#753	1.060	0.447	0.642	0.710	0.751	0.113	0.438	0.0263	0.463	0.0378	0.237
Media	0.760	0.620	0.717	1.010	0.608	0.101	0.422	0.0268	0.393	0.0289	0.187
DE	0.328	0.252	0.169	0.269	0.211	0.068	0.015	0.0005	0.093	0.0256	0.125
CV%	43.14	40.63	23.63	26.64	34.77	66.98	3.58	1.76	23.76	88.71	66.55
Min	0.410	0.447	0.598	0.710	0.365	0.028	0.408	0.0263	0.287	0.0000	0.045
Max	1.060	0.909	0.911	1.230	0.751	0.162	0.438	0.0272	0.463	0.0489	0.279

Tabla 150. Resultados de la validación cruzada excluyendo una a una cada especie animal incluida en el análisis (2ª Parte).

En estas tablas se observa que los parámetros alométricos del aclaramiento (aCL y bCL), la constante de absorción y la biodisponibilidad (F1) no están influenciados por ninguna especie, ya que se obtienen valores muy similares al modelo alométrico final (#707) al eliminar del análisis cada una de las tres especies.

El resto de los parámetros farmacocinéticos si que se encuentran influenciados por la exclusión de una de las tres especies animales.

En la Tabla 151, se muestran a modo de ejemplo los distintos valores del volumen de distribución en el compartimento central (V2) obtenidos durante el proceso de validación cruzada.

Parámetro	Unidades	Rata	Perro	Cerdo
Peso corporal	kg	0.297	12.498	77.787
V2 (# Estructural basico)	l	0.0545	2.87	4.56
V2 (#707) 0.148 W 0.896	l	0.0499	1.42	7.32
V2 (#751) 0.782 W 0.410	l	0.4754	2.20	4.66
V2 (#752) 0.097 W 0.810	l	0.0363	0.75	3.30
V2 (#753) 0.152 W 1.060	l	0.0420	2.21	15.35

Tabla 151. Resultados del volumen del compartimento central (V2) obtenidos en la validación cruzada excluyendo una a una cada especie animal incluida en el análisis.

En esta tabla se puede observar que el volumen de distribución en el compartimento central estimado para cada modelo (exclusión de la rata, perro y cerdo en los modelos #751, #752 y #753, respectivamente) es bastante distinto al obtenido por el modelo alométrico final (#707) y al modelo estructural básico de cada especie.

Por ejemplo, en el caso de la exclusión del análisis de la rata (#751), el volumen predicho para la rata es muy distinto al estimado por el modelo estructural básico (0.4754 y 0.0545, respectivamente), mientras que la estimación del volumen para el perro y cerdo, respecto a los valores estimados por el modelo estructural básico son muy similares (2.87 y 2.20 para el perro, y 4.35 y 4.66 para el cerdo, respectivamente).

➤ **Segunda etapa:**

Debido a la imposibilidad de excluir uno a uno todos los individuos incluidos en el estudio alométrico (54 ratas, 18 perros y 11 cerdos), se ha optado por excluir del análisis cada una de las distintas dosis y vías de administración ensayadas. Del modelo #754 al #764 se ha ido excluyendo del análisis las siguientes dosis y vías de administración:

- **#754 al #756:** se excluyen todos los individuos tratados con un bolus iv de 80, 200 y 2000 µg/kg, respectivamente.
- **#757 al #759:** se excluyen todos los individuos tratados con una solución sc de 80, 200 y 2000 µg/kg/día, respectivamente.
- **#760 al #762:** se excluyen todos los individuos tratados con una infusión iv (t=24 horas) de 100, 200 y 400 µg/kg, respectivamente.
- **#763 al #764:** se excluyen todos los individuos tratados con 7 µg/kg mediante un bolus iv y una solución im, respectivamente.

Los resultados obtenidos en este segundo paso de la validación cruzada se muestran en la Tabla 152 y Tabla 153.

Modelo	Parámetros PK										
	aCL	aV2	aQ3	aV3	aQ4	aV4	KA_R	KA_P	KA_C	F1	bCL
#707	1.18	0.148	0.799	0.316	0.106	1.48	0.450	0.793	6.74	0.650	0.810
#754	1.10	0.137	0.839	0.314	0.097	1.34	0.452	0.801	6.75	0.619	0.820
#755	1.10	0.132	0.889	0.314	0.107	1.41	0.457	0.814	6.74	0.609	0.818
#756	1.24	0.149	0.892	0.288	0.117	1.73	0.442	0.783	6.50	0.686	0.796
#757	1.20	0.149	0.819	0.328	0.100	1.43	0.442	0.725	6.65	0.672	0.810
#758	1.19	0.223	0.335	0.251	0.087	1.46	0.412	0.708	7.03	0.674	0.810
#759	1.15	0.168	0.749	0.320	0.083	1.04	0.699	1.110	7.02	0.564	0.809
#760	1.20	0.145	0.878	0.336	0.109	1.49	0.450	0.815	6.63	0.670	0.816
#761	1.17	0.137	0.754	0.306	0.107	1.47	0.447	0.786	6.12	0.646	0.811
#762	1.18	0.148	0.825	0.320	0.109	1.49	0.449	0.815	6.78	0.653	0.813
#763	1.18	0.149	0.727	0.297	0.104	1.46	0.443	0.802	24.90	0.652	0.821
#764	1.18	0.149	0.784	0.312	0.106	1.47	0.450	0.790	6.74	0.650	0.808
Media	1.17	0.155	0.769	0.307	0.101	1.42	0.475	0.818	6.68	0.643	0.811
DE	0.05	0.030	0.184	0.027	0.012	0.19	0.091	0.125	0.29	0.042	0.007
CV%	4.25	19.11	23.96	8.74	11.49	13.46	19.25	15.23	4.37	6.54	0.91
Min	1.10	0.132	0.335	0.251	0.083	1.04	0.412	0.708	6.12	0.564	0.796
Max	1.24	0.223	0.892	0.336	0.117	1.73	0.699	1.110	7.03	0.686	0.820

Tabla 152. Resultados de la validación cruzada excluyendo una a una cada dosis y vía de administración ensayada (1ª Parte).

Modelo	Parámetros PK										
	bV2	bQ3	bV3	bQ4	bV4	W_Ad	W_Prop	ETA _{CL}	ETA _{V2}	ETA _{Q4}	ETA _{KA}
#707	0.896	0.614	0.712	0.725	0.753	0.117	0.425	0.0261	0.740	0.0377	0.252
#754	0.904	0.600	0.699	0.754	0.763	0.124	0.419	0.0250	0.795	0.0329	0.241
#755	0.909	0.585	0.695	0.718	0.745	0.123	0.417	0.0263	0.835	0.0374	0.264
#756	0.887	0.594	0.711	0.709	0.746	0.112	0.417	0.0252	0.867	0.0511	0.258
#757	0.895	0.617	0.714	0.721	0.753	0.122	0.446	0.0265	0.812	0.0282	0.246
#758	0.810	0.850	0.781	0.767	0.786	0.088	0.436	0.0284	0.373	0.0382	0.216
#759	0.859	0.580	0.701	0.634	0.601	0.108	0.413	0.0328	0.510	0.0000	0.123
#760	0.892	0.642	0.732	0.747	0.764	0.124	0.413	0.0258	0.673	0.0467	0.244
#761	0.881	0.574	0.690	0.736	0.755	0.121	0.414	0.0260	0.998	0.0345	0.250
#762	0.901	0.632	0.716	0.752	0.764	0.122	0.421	0.0245	0.840	0.0110	0.253
#763	1.080	0.475	0.659	0.725	0.762	0.113	0.437	0.0253	0.391	0.0418	0.226
#764	0.899	0.606	0.699	0.722	0.749	0.118	0.424	0.0276	0.725	0.0368	0.260
Media	0.880	0.630	0.715	0.723	0.739	0.115	0.422	0.0270	0.733	0.0336	0.230
DE	0.032	0.091	0.030	0.041	0.057	0.012	0.012	0.0026	0.204	0.0155	0.046
CV%	3.64	14.51	4.14	5.67	7.75	10.75	2.91	9.50	27.85	45.97	19.81
Min	0.810	0.574	0.690	0.634	0.601	0.088	0.413	0.0250	0.373	0.0000	0.123
Max	0.909	0.850	0.781	0.767	0.786	0.124	0.446	0.0328	0.998	0.0511	0.264

Tabla 153. Resultados de la validación cruzada excluyendo una a una cada dosis y vía de administración ensayada (2ª Parte).

En estas tablas, se observa que tanto los valores de los parámetros para cada modelo como la media y mediana global, fueron muy similares a los obtenidos en el modelo alométrico final (#707).

Este análisis confirma que las estimas de los parámetros del modelo alométrico final no están afectadas significativamente por ninguna dosis y vía de administración ensayada. En otras palabras, no hay ninguna dosis y vía de administración, que ejerza una influencia relevante en el ajustado, confirmando así la robustez del modelo final farmacocinético desarrollado.

- Mínimo local

Para detectar si la minimización del ajustado del modelo final no se encuentra en un mínimo local, se ha realizado un nuevo análisis modificando los valores de las estimas iniciales aproximadamente un 25%. En la Tabla 154, se muestran los valores de las estimas iniciales utilizados en modelo alométrico final (#707) y en los modelos para la detección del mínimo local (#730 y #731). En el modelo #730, se han modificado las estimas iniciales al alza, mientras que en el modelo #731 se han modificado a la baja.

Modelo	Estimas Iniciales										
	aCL	aV2	aQ3	aV3	aQ4	aV4	KA_R	KA_P	KA_C	F1	bCL
#707	1.1	0.10	0.70	0.30	0.11	1.50	0.50	0.80	8.0	0.7	0.80
#730	1.4	0.13	0.88	0.38	0.14	1.9	0.63	1.00	10.0	0.88	1.00
#731	0.8	0.08	0.53	0.23	0.08	1.1	0.38	0.60	6.0	0.53	0.60

Modelo	Estimas Iniciales										
	bV2	bQ3	bV3	bQ4	bV4	W_Ad	W_Prop	ETA _{CL}	ETA _{V2}	ETA _{Q4}	ETA _{KA}
#707	0.80	0.60	0.70	0.60	0.70	0.50	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
#730	1.00	0.75	0.88	0.75	0.88	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63
#731	0.60	0.45	0.53	0.45	0.53	0.38	0.38	0.38	0.38	0.38	0.38

Tabla 154. Estimas iniciales para la detección del mínimo local.

En la Tabla 155, se resumen los resultados obtenidos para cada parámetro en el modelo final y en los modelos para la detección del mínimo local.

Modelo	Parámetros Finales										
	aCL	aV2	aQ3	aV3	aQ4	aV4	KA_R	KA_P	KA_C	F1	bCL
#707	1.18	0.148	0.799	0.316	0.106	1.48	0.450	0.793	6.74	0.650	0.810
#730	1.18	0.148	0.798	0.316	0.106	1.48	0.450	0.793	6.75	0.650	0.810
#731	1.18	0.148	0.799	0.316	0.106	1.48	0.450	0.792	6.75	0.650	0.810

Modelo	Parámetros Finales										
	bV2	bQ3	bV3	bQ4	bV4	W_Ad	W_Prop	ETA _{CL}	ETA _{V2}	ETA _{Q4}	ETA _{KA}
#707	0.896	0.614	0.712	0.725	0.753	0.117	0.425	0.0261	0.740	0.0377	0.252
#730	0.896	0.615	0.712	0.725	0.753	0.116	0.426	0.0261	0.740	0.0377	0.252
#731	0.896	0.615	0.712	0.725	0.753	0.117	0.426	0.0262	0.741	0.0376	0.252

Tabla 155. Parámetros finales determinados en la detección del mínimo local.

En esta tabla, se observa que los nuevos valores de los parámetros obtenidos en los dos nuevos ajustados (#730 y #731) son idénticos a los del modelo alométrico final (#707), con la excepción de los parámetros KA_P, KA_C, bQ3, W_Ad, ETA_{CL}, ETA_{V2} y ETA_{Q4}. Estas diferencias encontradas se han considerado aceptables, ya que solo afectan a la tercera cifra significativa respecto a los resultados del modelo final.

Estos resultados confirman que el modelo alométrico final no se encuentra en un mínimo local.

3.2.5.1.4 Exploración del Modelo Alométrico Final

Los resultados obtenidos durante los procesos de selección del modelo poblacional y la posterior validación, sugieren que tanto el modelo alométrico final seleccionado (#707) como las estimas de los parámetros presentan una robustez adecuada.

Con el fin de comprobar la capacidad de predicción del modelo alométrico final, se comparó sobre un individuo tipo, el efecto de las diferentes vías de administración sobre la cinética de la lanreótida en las distintas especies ensayadas (rata, perro y cerdo).

De la Figura 152 a la Figura 159, se resume el comportamiento cinético de la lanreótida tras la administración por distintas vías y dosis en las distintas especies ensayadas. En estas gráficas se representan los valores observados (círculos granates) y los valores predichos mediante el proceso de simulación para cada dosis ensayada. Las líneas punteadas inferior y superior que cubren el 90% de las predicciones, fueron construidas calculando para cada tiempo el percentil 5% y 95% de las 1000 simulaciones realizadas. También se representa el percentil 50% (línea azul).

A continuación se comenta especie por especie la capacidad de predicción del modelo:

- Rata: el modelo permite describir correctamente la cinética de la lanreótida en la rata por las dos vías de administración (bolus iv y administración sc) a la dosis de 80, 200 y 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, ya que en general todas las concentraciones observadas se encuentran distribuidas alrededor de la línea que marca el percentil 50% de las simulaciones a partir del modelo alométrico final, y además se encuentran entre las líneas punteadas inferior (percentil 5%) y superior (percentil 95%) que cubren el 90% de las predicciones.
- Perro: al igual que en la rata el modelo alométrico en general permite describir correctamente la cinética de la lanreótida en el perro por las tres vías de administración (bolus iv, infusión iv y administración sc) a distintas dosis.
- Cerdo: el modelo alométrico predice adecuadamente el perfil cinético de la lanreótida en el cerdo tras la administración de un bolus iv o una administración im.

Se concluye que el modelo farmacocinético alométrico poblacional desarrollado para la lanreótida, permite describir con mucha fiabilidad el perfil cinético de la lanreótida tras su administración en la rata, en el perro y en el cerdo.

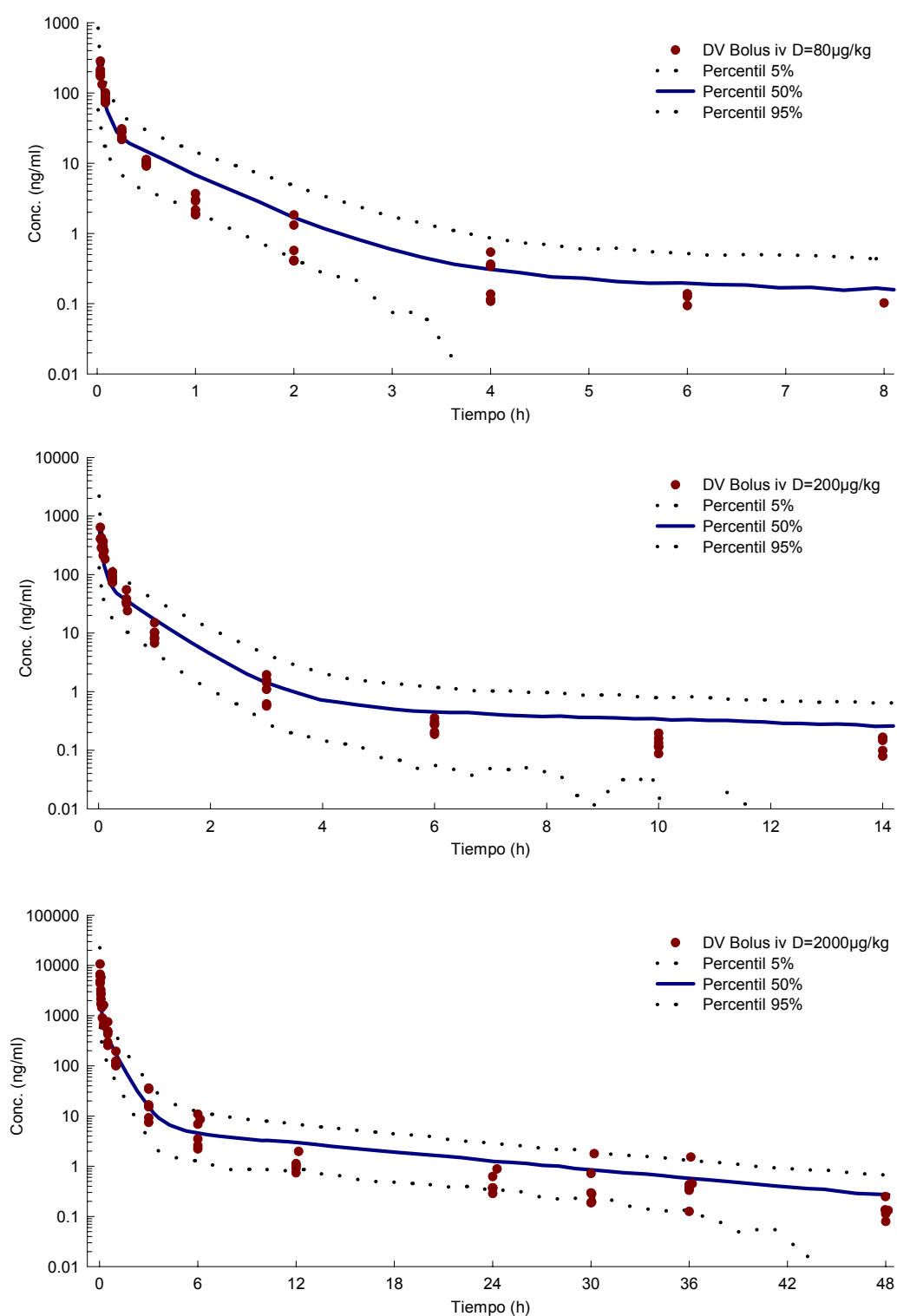


Figura 152. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones simuladas predichas frente al tiempo, tras la administración de un bolus intravenoso a tres dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg en la rata.

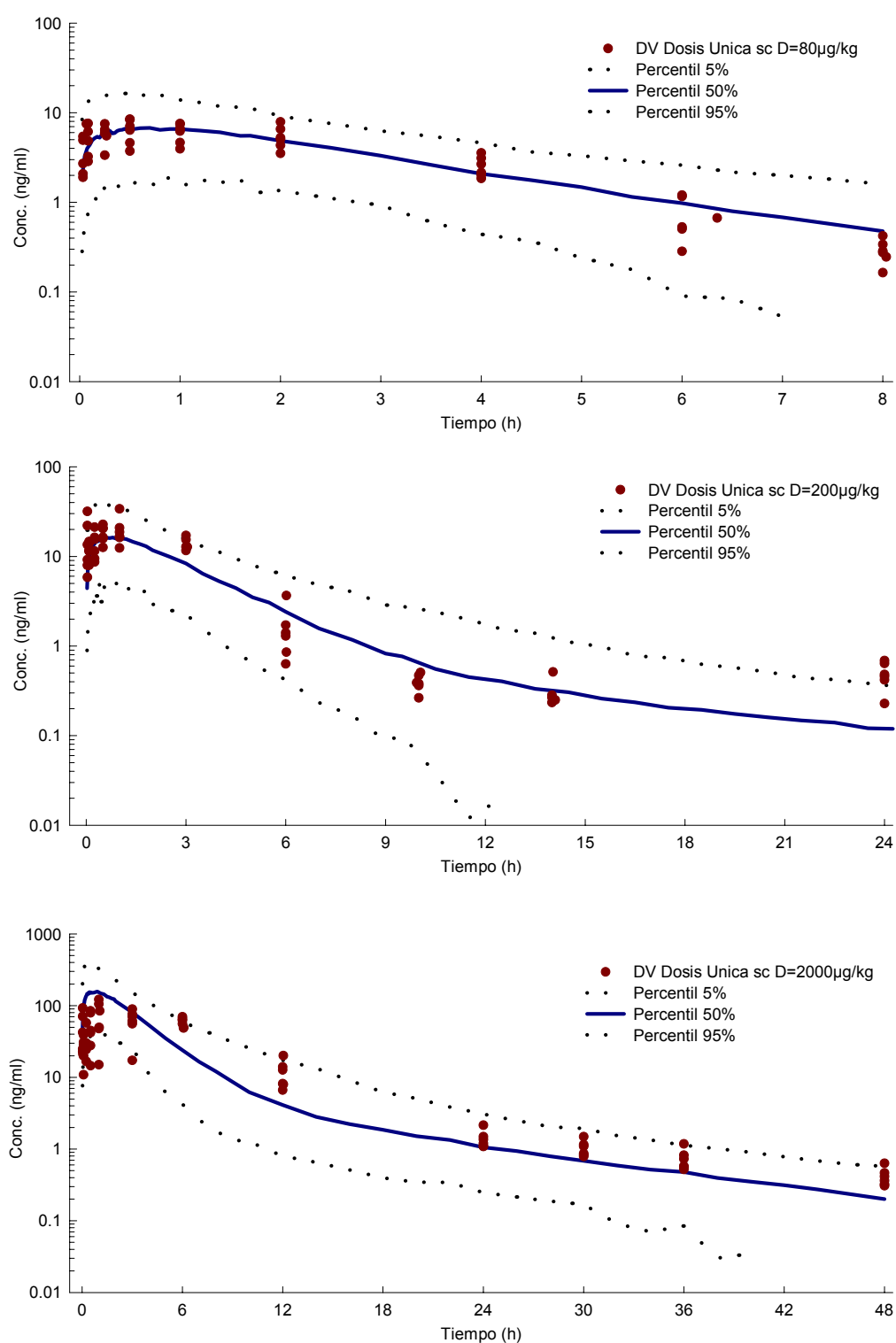


Figura 153. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones simuladas predichas frente al tiempo, tras la administración de una solución subcutánea en régimen de dosis única a tres dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg en la rata.

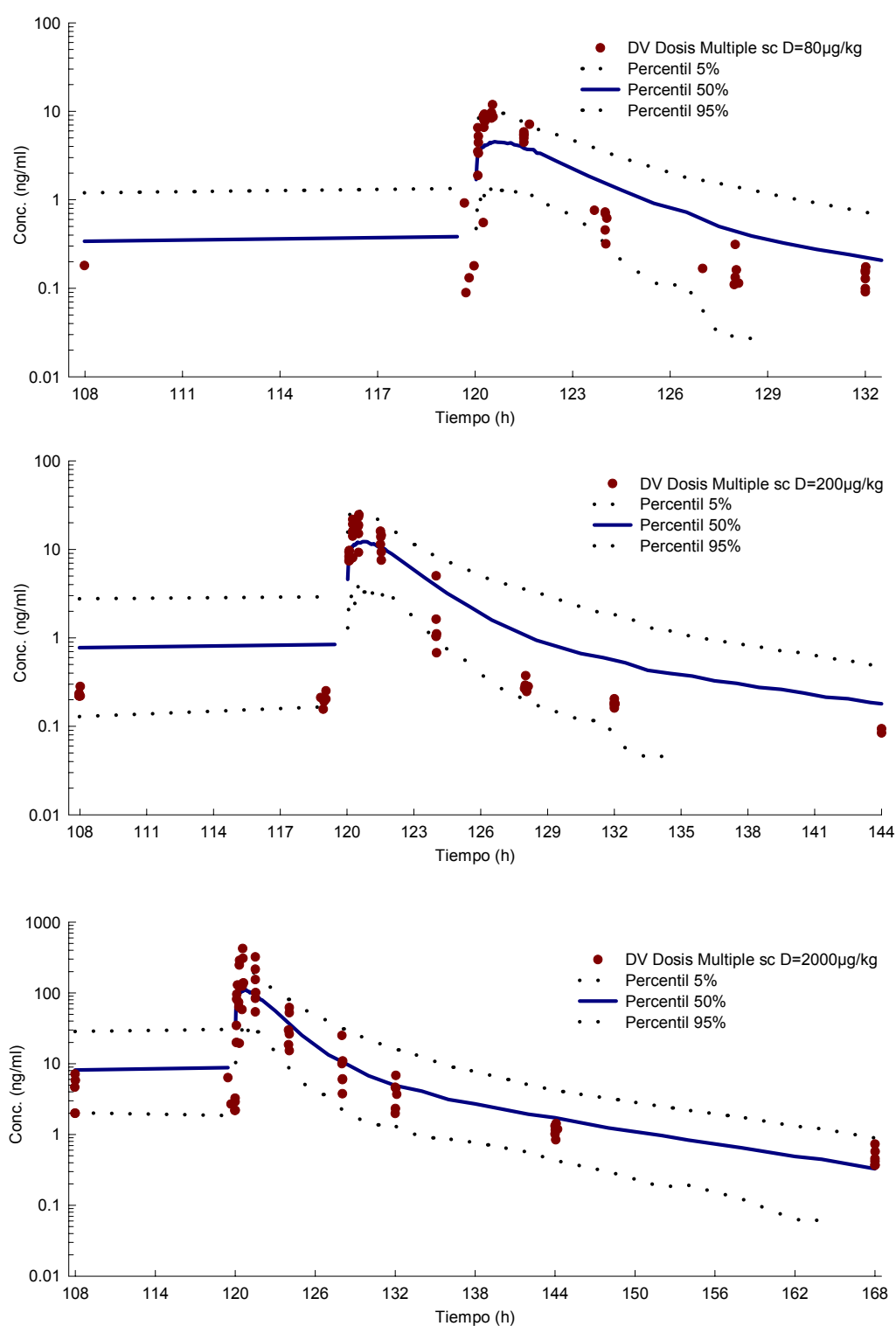


Figura 154. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones simuladas predichas frente al tiempo, tras la administración de una solución subcutánea en régimen de dosis múltiple a tres dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg/día en la rata.

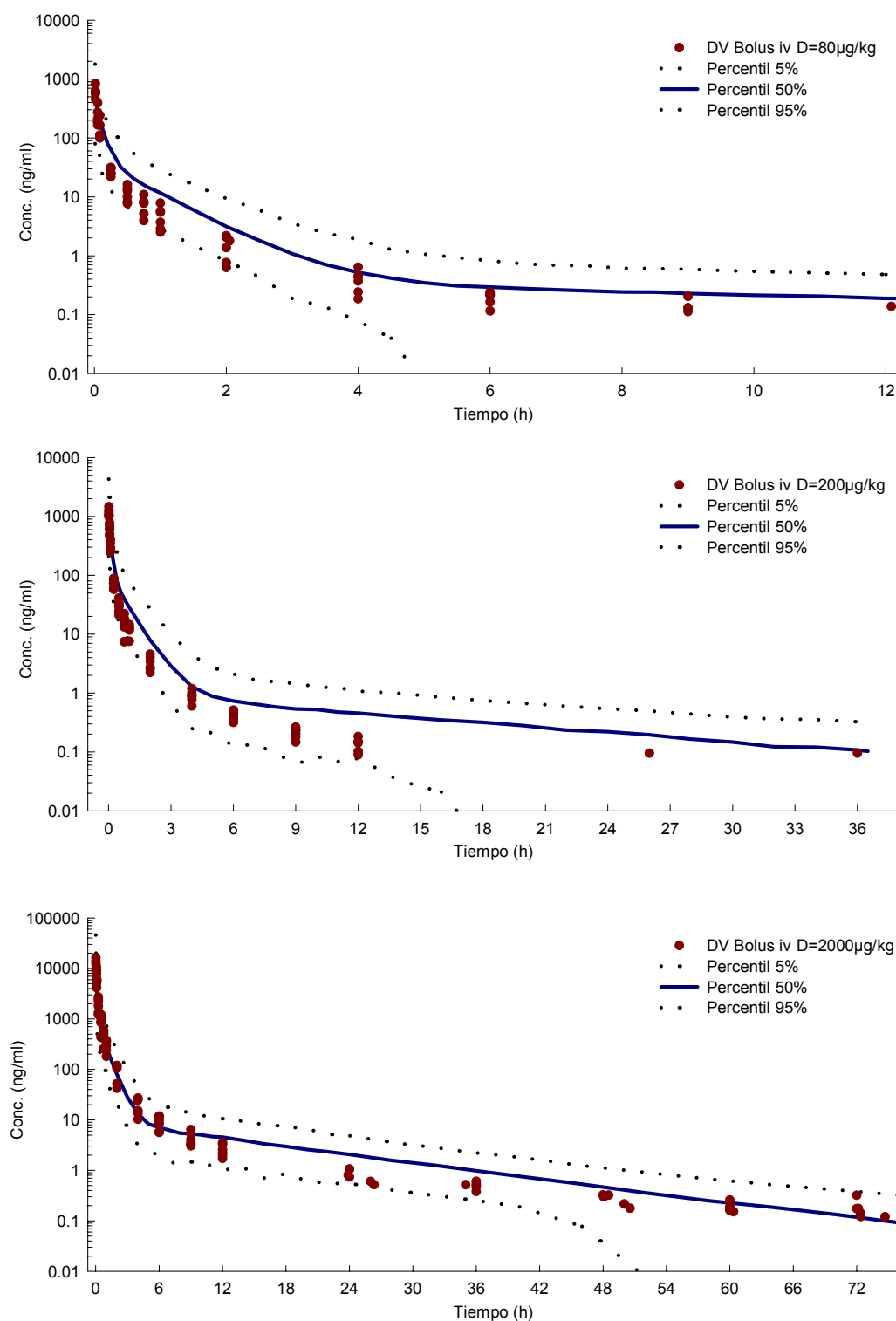


Figura 155. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, tras la administración de un bolus intravenoso a 3 dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg en el perro.

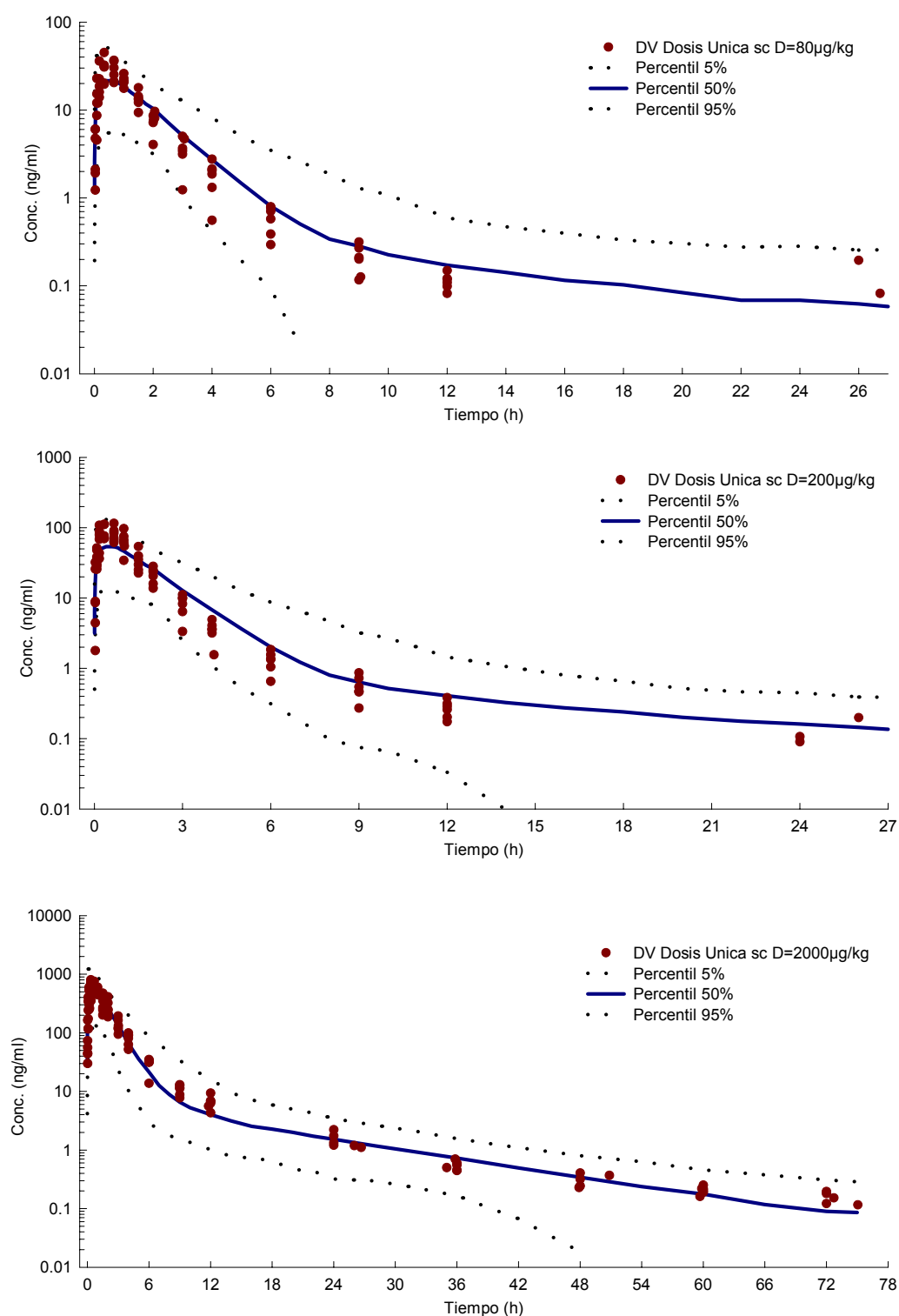


Figura 156. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, tras la administración de una solución subcutánea en régimen de dosis única (DU) a 3 dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg en el perro.

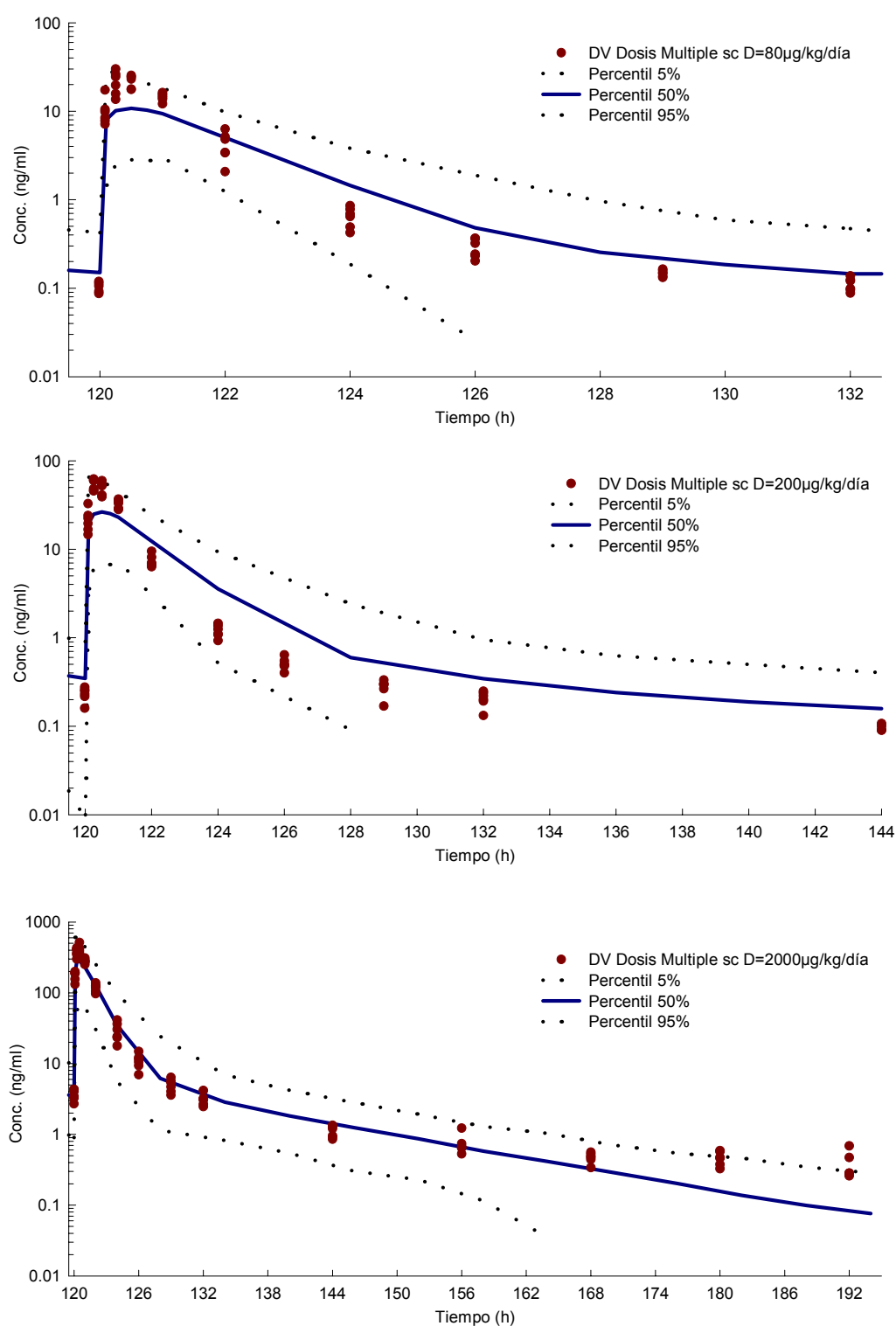


Figura 157. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, en la última dosis tras la administración de una solución subcutánea en régimen de dosis múltiple (DM) a 3 dosis teóricas de 80, 200 y 2000 µg/kg/día en el perro.

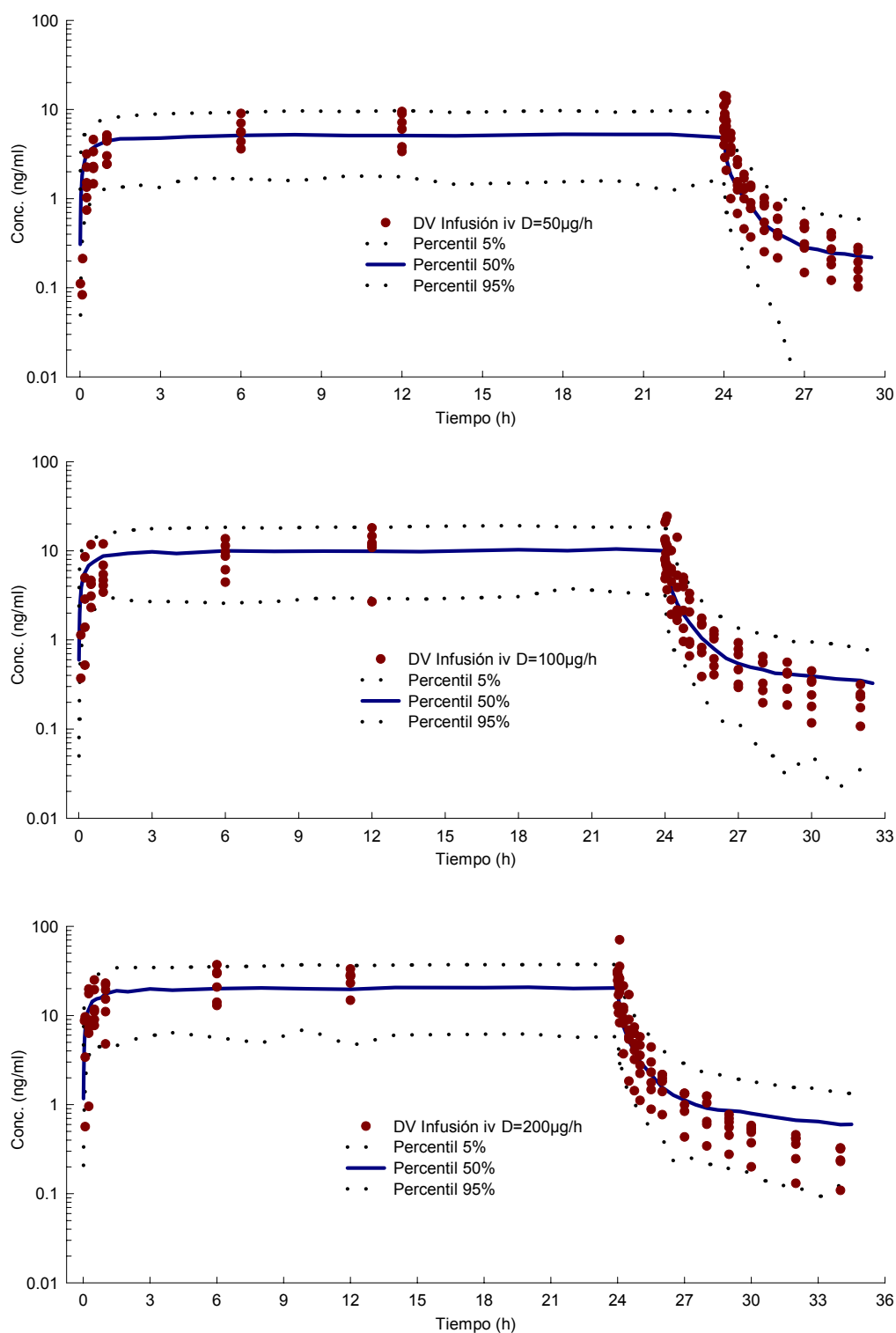


Figura 158. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, tras la administración de una infusión intravenosa durante 24 horas a 3 dosis teóricas de 100, 200 y 400 µg/kg en el perro.

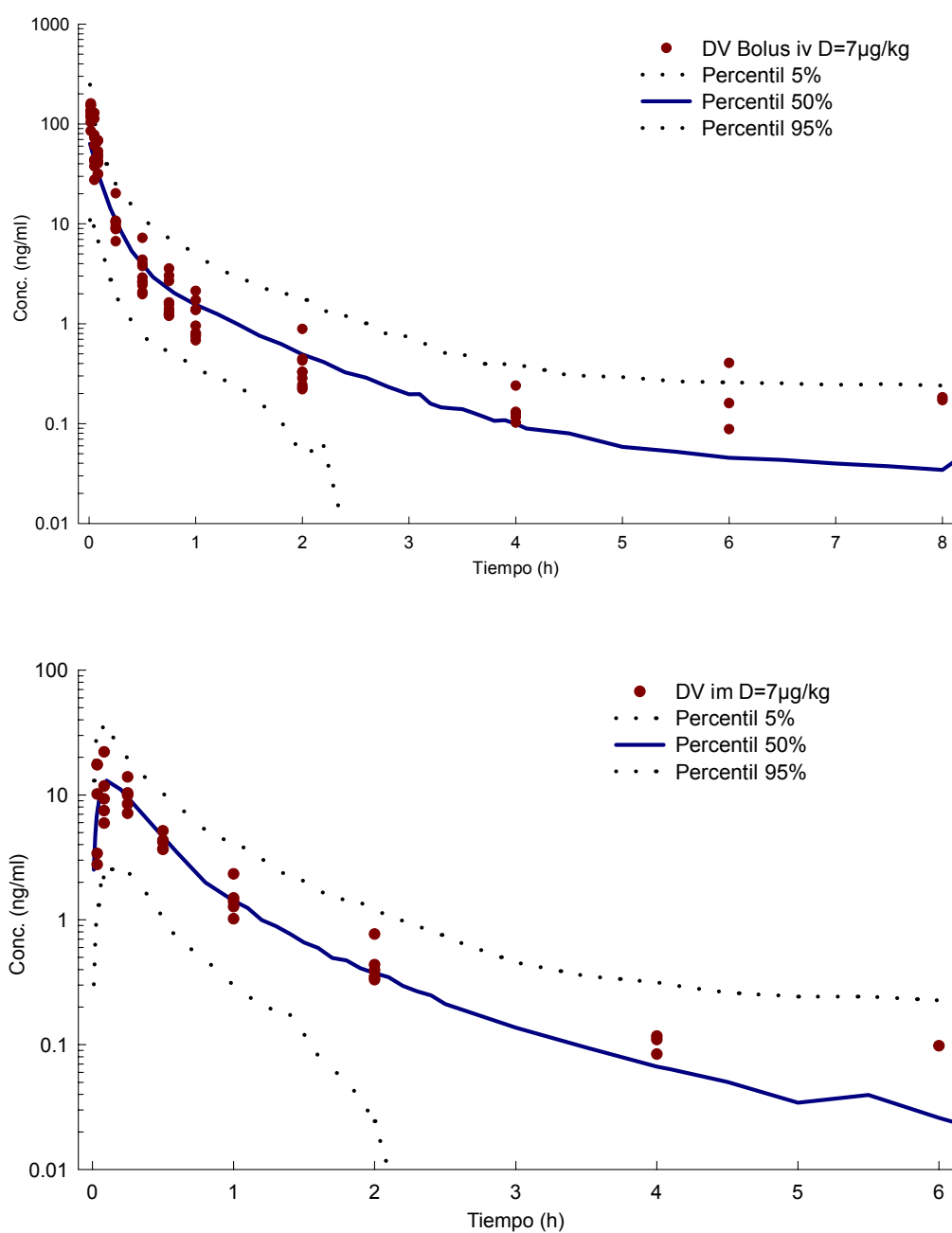


Figura 159. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, tras la administración intramuscular y de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 7 µg/kg en el cerdo.

3.2.5.1.5 *Predicción en el Hombre*

La capacidad de predicción en el hombre del modelo alométrico desarrollado se ha comprobado numérica y gráficamente.

En la Tabla 156, se muestran los valores de parámetros farmacocinéticos en el hombre determinados por el modelo alométrico final y por el modelo estructural básico. Además, se indica el error relativo (%) de estimación del parámetro farmacocinético del modelo alométrico respecto al modelo estructural básico (valor real del parámetro).

Parámetros PK	Hombre			
	<i>Alo</i>	<i>Pob</i>	<i>Err%</i>	
Peso corporal medio (kg)	67.364			
CL (l/h)	1.18 W 0.810	35.7	18.8	90.0%
V2 (l)	0.148 W 0.896	6.43	3.59	79.2%
Q3 (l/h)	0.799 W 0.614	10.6	12.2	-13.1%
V3 (l)	0.316 W 0.712	6.33	4.65	36.2%
Q4 (l/h)	0.106 W 0.725	2.24	2.58	-13.0%
V4 (l)	1.48 W 0.753	35.2	42.6	-17.3%
KA (h⁻¹)	- - -	-	0.724	-
F1 (%)	- - -	65%	74%	-12.5%
Vss (l)		48.01	50.84	-5.6%

Alo : Parámetros estimados por el modelo alométrico final (#707)

Pob : Parámetros estimados por el modelo estructural básico

Err% : Error relativo de estimación (%) del parámetro farmacocinético por el modelo alométrico respecto al modelo estructural básico

Tabla 156. Comparación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales medios predichos por el modelo alométrico y por el modelo estructural básico en el hombre.

En esta tabla, se observa que los parámetros farmacocinéticos principales determinados por el modelo alométrico son en general similares a los parámetros farmacocinéticos determinados en el hombre. Se observa una tendencia del modelo alométrico a sobreestimar el CL y V2, aunque en ningún caso se obtiene un valor doble al parámetro "real".

El error relativo en el CL y volumen de distribución en estado estacionario (Vss) es de 90.0% y -5.6%, respectivamente. En el resto de los parámetros farmacocinéticos estimados por alometría el error relativo es inferior al 40%, con la excepción del V2 (79.2%).

En la Figura 160, se representa gráficamente el comportamiento farmacocinético medio de la lanreótida en el hombre predicho por el modelo alométrico tras la administración de distintas vías de administración a una misma dosis (7 µg/kg). Para realizar las tres simulaciones, se han utilizado los valores medios de peso y dosis administrada, calculados a partir de los datos obtenidos en cada uno de los estudios farmacocinéticos realizados en el hombre, tal y como se detallan en la Tabla 157.

Vía Administración	Grupo Dosis	Sexo	Peso (kg)	Dosis (µg)	Dosis (mg)
Bolus iv 7 µg/kg	11	Macho	70.892	496.24	0.496
sc 7 µg/kg	12	Macho	62.858	440.01	0.440
Infusion iv 7 µg/kg 20'	14	Macho	70.132	490.92	0.491

Tabla 157. Valor medio de peso y dosis utilizados para realizar las simulaciones del perfil farmacocinético medio en el hombre en las distintas vías de administración.

En estas gráficas, se representan los valores observados en el hombre (círculos granates) y los valores predichos del modelo alométrico mediante el proceso de simulación realizado para cada vía de administración ensayada (bolus iv, administración sc y infusión iv). Las líneas punteadas inferior y superior que cubren el 90% de las predicciones, fueron construidas calculando para cada tiempo el percentil 5% y 95% de las 1000 simulaciones realizadas. También se representa el percentil 50% (línea azul).

Para realizar la simulación del perfil cinético después de la administración subcutánea de lanreótida en el hombre, se fijó el valor de la constante de absorción (KA) al valor de dicha constante estimado en el modelo estructural básico (0.724 h⁻¹).

En estas gráficas, se puede observar como las observaciones en las tres vías de administración ensayadas en general se encuentran dentro del rango de predicciones, pero con tendencia a ser infravaloradas por las predicciones del modelo. También se observa que el modelo tiende a infravalorar más las observaciones correspondientes a los primeros tiempos de muestreo en las tres vías ensayadas.

Tanto los resultados numéricos como gráficos, confirman que el modelo alométrico, a pesar de las diferencias encontradas, permite obtener una aceptable estimación de los parámetros farmacocinéticos en el hombre. Además, este modelo permite simular con bastante precisión el perfil farmacocinético de la lanreótida en el hombre por tres vías de administración (bolus iv, administración sc y infusión iv).

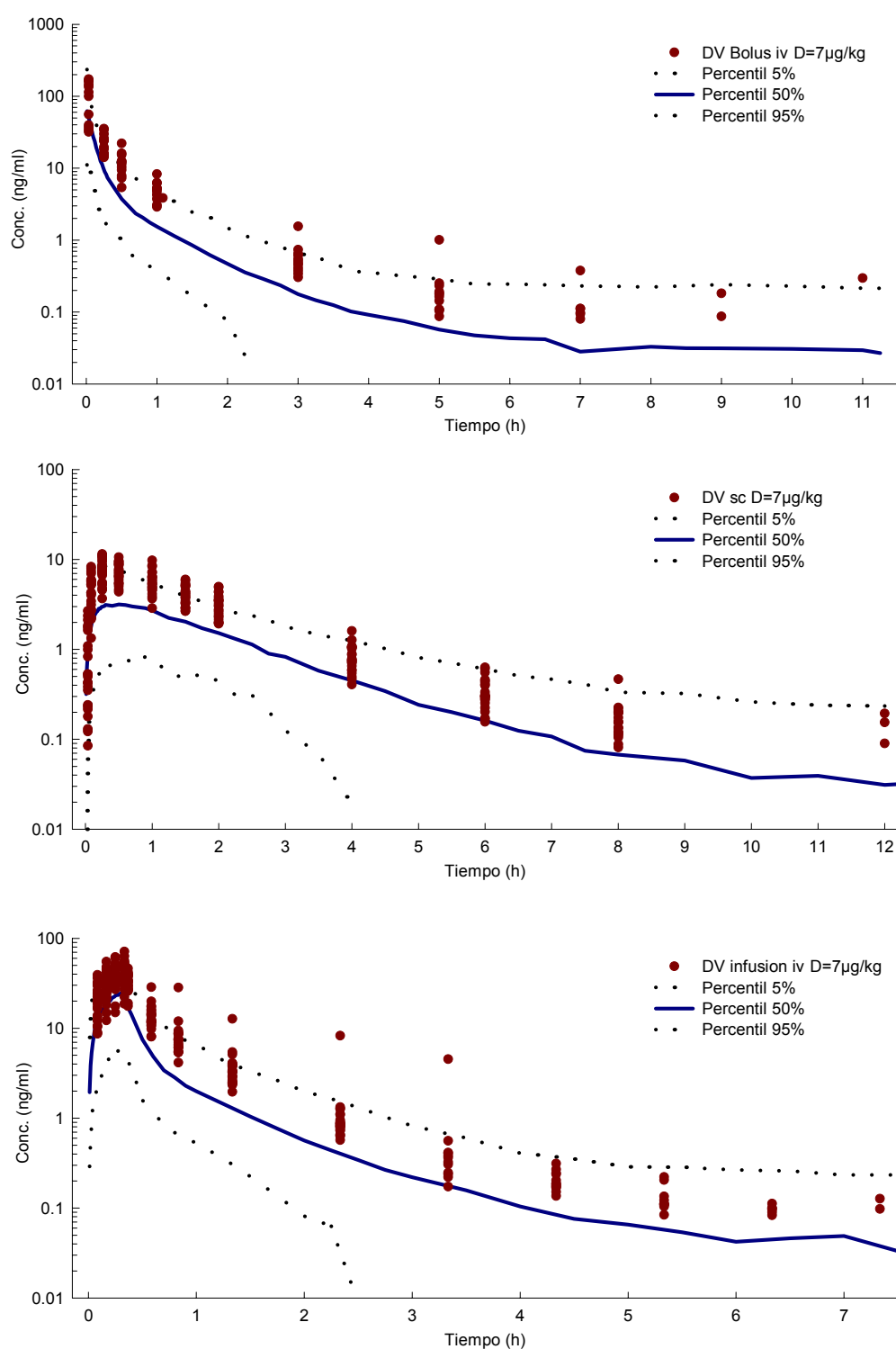


Figura 160. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas frente al tiempo, tras la administración de un bolus intravenoso, solución subcutánea e infusión intravenosa a la dosis de 7 µg/kg en el voluntario sano.

3.2.5.2 TIEMPOS FARMACOCINETICOS

A partir de los datos obtenidos en las tres especies animales distintas (rata, perro y cerdo), y con el objetivo de evaluar cual es la mejor unidad de tiempo farmacocinético que permite normalizar la representación gráfica del perfil cinético de la lanreótida, se han calculado las siguientes unidades de tiempos farmacocinéticos:

- Tiempo Cronológico
- Tiempo Equivalente
- Kallynochron
- Apolysichron

Para poder predecir directamente del modelo alométrico los parámetros farmacocinéticos en el hombre, cada unidad de tiempo animal fue convertida en tiempo humano (ver Material y Métodos).

No se han evaluado las unidades de tiempo denominadas Syndesichrons y Dienetichron, ya que ambas unidades de tiempo introducen el concepto de esperanza de vida máxima (MLP), y tal y como se ha observado en el apartado anterior (3.2.5.1), introduciendo el término de MLP se obtiene una peor ajustado de los datos alométricos.

Cada unidad de tiempo farmacocinético ha sido evaluada para encontrar el gráfico tiempo-concentración que mejor representa la disposición de la lanreótida en las tres especies animales ensayadas, y que permite predecir con mayor precisión el perfil farmacocinético de la lanreótida en el hombre.

El análisis alométrico utilizando los tiempos farmacocinéticos, se ha realizado utilizando sólo los datos farmacocinéticos obtenidos tras la administración de un bolus intravenoso de la lanreótida en las tres especies animales ensayadas: rata, perro y cerdo.

Los datos tras la administración de un bolus iv en el hombre se han utilizado como referencia, para comprobar la capacidad de predicción de los diferentes modelos desarrollados con las distintas unidades de tiempo farmacocinético.

El análisis alométrico, utilizando las distintas unidades de tiempo farmacocinético, se ha realizado en diferentes pasos:

3.2.5.2.1 Exploración de datos

En este apartado se han explorado los datos tras la administración de un bolus intravenoso de lanreótida utilizados para realizar el análisis alométrico con las distintas unidades de tiempo farmacocinético.

Estos datos no conforman un estudio balanceado ni el número de individuos ni el número total de observaciones entre especies.

De esta manera, el número de individuos y muestras incluidas en el análisis en cada especie es el siguiente:

- 18 ratas que proporcionaron un total de 168 observaciones
- 6 perros que proporcionaron un total de 235 observaciones
- 10 cerdos que proporcionaron un total de 89 observaciones

Para comprobar la capacidad de predicción de los modelos desarrollados, se ha utilizado como referencia los datos obtenidos tras la administración de un bolus intravenoso de lanreótida en el hombre (12 individuos que proporcionaron un total de 81 observaciones).

En la Figura 161, se representa las concentraciones predichas de lanreótida (obtenidas a partir de los parámetros típicos obtenidos con NONMEM al analizar cada especie por separado) tras la administración de un bolus iv de fármaco.

En el panel superior se representan dichas concentraciones en función del tiempo cronológico. En esta gráfica, se observa como en general, la lanreótida tiene un comportamiento similar en las tres especies animales hasta las 2 horas después de la administración. Transcurrido este tiempo, cada especie animal elimina el fármaco a distinta velocidad: la rata más rápido que el perro y el perro más rápido que el cerdo. Al representar el perfil farmacocinético del hombre, se observa que en una primera fase se comporta distinto a las tres especies, pero transcurridas 4 horas la curva se superpone a la curva del cerdo.

En el panel inferior se representa el gráfico "elemental de Dedrick", que utiliza como unidad de tiempo el tiempo equivalente, que corresponde al tiempo cronológico dividido por el peso corporal elevado a 0.25. En esta gráfica se observa como los perfiles de concentración predicha de lanreótida (NONMEM) en las distintas especies ensayadas tras la administración de un bolus intravenoso, tienden a colapsarse en una sola curva, con la excepción del perfil farmacocinético de la rata, que después de la fase inicial similar al resto de especies se observan unos valores superiores al resto de especies, y del perfil farmacocinético del perro, ya que tras 2 horas de la administración (fase terminal) se observan unos valores de concentración inferiores respecto a las otras especies. En esta gráfica, se observa que al utilizar el tiempo equivalente como unidad de tiempo, los perfiles cinéticos de las distintas especies tienden a colapsarse en una sola curva.

En base a estos resultados se ha optado por modelar las distintas unidades de tiempo farmacocinético utilizando modelos de efectos mixtos (NONMEM), para comprobar que unidad de tiempo farmacocinético permite un mejor ajustado para las tres especies ensayadas y una mejor predicción de los parámetros de lanreótida en el hombre.

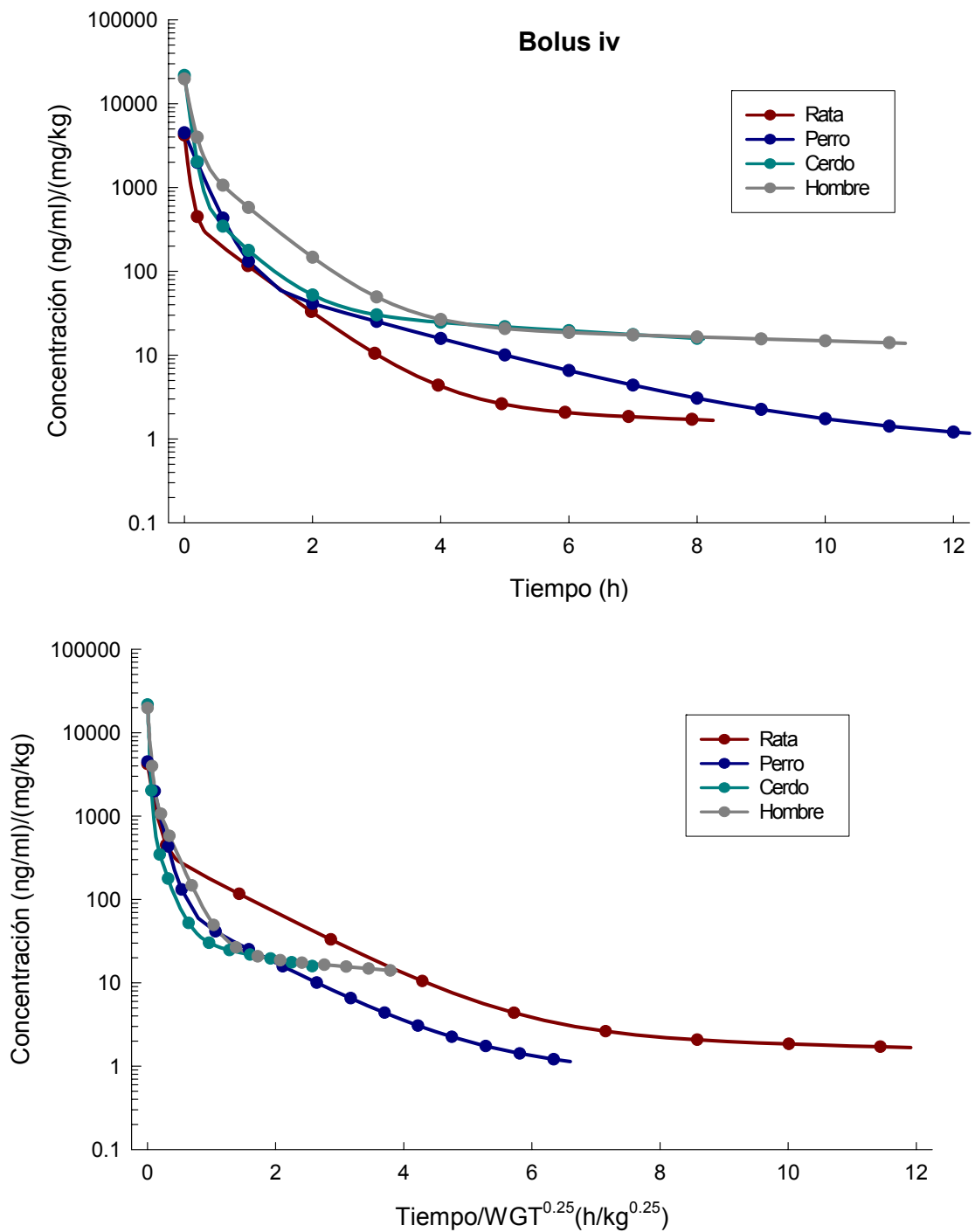


Figura 161. Representación gráfica de las concentraciones predichas de lanreótida normalizadas por la dosis y el peso tras la administración de un bolus intravenoso de lanreótida (obtenidas después del análisis con NONMEM en cada especie), frente al tiempo cronológico (panel superior) y frente al tiempo/peso^{0.25} (panel inferior, denominado gráfico "elemental de Dedrick").

3.2.5.2.2 *Tiempo cronológico*

El tiempo cronológico corresponde a la unidad de tiempo real sin transformar. Para realizar la modelización utilizando esta unidad de tiempo con NONMEM se han utilizado las siguientes variables:

- Variable independiente: el tiempo cronológico (tiempo real)
- Variable dependiente: las concentraciones de lanreótida observadas tras la administración de un bolus intravenoso en las tres especies ensayadas.
- Dosis administrada: la dosis real administrada, normalizada por el peso corporal de cada individuo (mg/kg).

En la Tabla 158, se detallan la totalidad de los modelos ajustados a los perfiles de concentración de la lanreótida en las tres especies ensayadas, para obtener el modelo alométrico final utilizando el tiempo cronológico, así como las hipótesis y tomas de decisión realizadas durante el proceso de modelización.

Durante esta modelización se ha decidido, en función de los resultados obtenidos en los anteriores ajustados, a empezar a modelar con un modelo farmacocinético de tres compartimentos (tricompartimental) con eliminación de primer orden. Al disponer de muchos datos para cada individuo, se utilizó en todos los modelos ensayados el método de estimación FOCEI.

En estos modelos no se ha explorado la inclusión de ninguna covariable, debido a la propia complejidad del modelo y a la falta de datos correspondientes a covariables relevantes en las tres especies ensayadas.

Los resultados obtenidos de los modelos #810 al #816 mostraron que las variabilidades interindividuales asociadas a CL, V2 y V4 eran altamente significativas. Con relación al resto de parámetros farmacocinéticos (Q3, V3 y Q4), la incorporación de más términos de variabilidad interindividual no estaba justificada.

En el modelo #817, se obtiene una mejora en la función objetiva ($\Delta\text{Obj}=-95.2$) al incluir la covarianza.

Durante todo el proceso de desarrollo del modelo utilizando el tiempo cronológico como unidad de tiempo, el error residual se ha modelado con un modelo mixto (aditivo + proporcional).

En base a los resultados obtenidos, se concluyó que el modelo #817 fue considerado como el modelo final utilizando el tiempo cronológico como unidad de tiempo. Las características principales del modelo seleccionado son:

- Modelo cinético tricompartimental con eliminación de primer orden, parametrizado en términos de aclaramientos y volúmenes de distribución.
- La variabilidad interindividual ha sido modelada en el CL, V2 y V4 utilizando un modelo proporcional (distribución log-normal).
- El modelo de error residual utilizado es el modelo aditivo + proporcional.
- El método de estimación utilizado es el FOCEI.

Estrategia	Modelo	Aspectos cuantitativos y cualitativos	Δ Obj	Respecto Modelo	Selección Modelo	Decisión
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V4 Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run810 Obj: 2290.2 1 Ajustado correcto	-	-	Run810	Incluir IIV en Q3
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, Q3, V4 Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run811 Obj: 2290.2 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run810 2 No puede estimar correctamente IIV en Q3	0.0	Run810	Run810	Incluir IIV en V3
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3, V4 Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run812 Obj: 2290.2 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run810 2 No puede estimar correctamente IIV en V3	0.0	Run810	Run810	Incluir IIV en Q4
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V4, Q4 Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run813 Obj: 2290.2 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run810 2 No puede estimar correctamente IIV en Q4	0.0	Run810	Run810	Excluir IIV en V4
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2 Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run814 Obj: 2298.1 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run810	7.8	Run810	Run810	Excluir IIV en V2
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V4 Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run815 Obj: 2324.4 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run810	34.1	Run810	Run810	Excluir IIV en CL
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental V2, V4 Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run816 Obj: 2464.1 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run810 2 Error de ajustado	173.8	Run810	Run810	Incluir covarianza
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V4 Aditivo + Proporcional FOCEI ETA _{CL} +ETA _{V2} +ETA _{V4} -	Run817 Obj: 2195.0 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run810	-95.2	Run810	Run817	-

Modelo PK: Modelo farmacocinético seleccionado

IIV: Parámetros con variabilidad interindividual

REM: Modelo del error residual

EM: Método de estimación. FO (First Order) o FOCEI (First Order Conditional Estimation with ε - η Interaction)

COV: Covarianza entre variabilidades interindividuales

COVAR: Covariables categóricas o continuas incluidas en el modelo

Obj: Valor de la función objetiva

Tabla 158. Desarrollo del modelo alométrico utilizando el tiempo cronológico.

Los estimados de los parámetros farmacocinéticos poblacionales alométricos utilizando el tiempo cronológico aparecen representados en la Tabla 159:

- El aclaramiento total de la lanreótida (CL) y el volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario (V_{ss}) es de 1.04 l/h/kg y 1.206 l/kg.

- Todos los parámetros han sido determinados con una precisión inferior al 40%, con la excepción de V4, ETA_{V2} y W_{add} que no superan el 50%.
- Las variabilidades interindividuales determinadas sobre CL, V2 y V4 son del 56.2, 83.0 y 52.2% respectivamente, mientras que el término proporcional del error residual es de 43.9%.

Parámetro		Valor \pm	Prec (%)	IIV (%)	Res (%)
CL	l/h/kg	1.04 \pm	27.02	-	-
V2	l/kg	0.158 \pm	36.96	-	-
Q3	l/h/kg	0.0523 \pm	28.87	-	-
V3	l/kg	0.855 \pm	29.71	-	-
Q4	l/h/kg	0.28 \pm	23.71	-	-
V4	l/kg	0.193 \pm	41.92	-	-
F1	-	1 \pm	-	-	-
ETA_{CL}	-	0.316 \pm	39.56	56.21	-
ETA_{V2}	-	0.689 \pm	40.64	83.01	-
ETA_{V4}	-	0.272 \pm	28.71	52.15	-
W_{add}	ng/ml	0.0367 \pm	49.86	-	0.01
W_{pro}	-	0.439 \pm	6.61	-	43.90

Prec (%): Precisión expresada en coeficiente de variación (%)

IIV (%): Variabilidad interindividual expresada en coeficiente de variación (%)

Res (%): Variabilidad residual expresada en coeficiente de variación (%)

ETA: variabilidad interindividual

W_Prop: modelo de error residual proporcional

Tabla 159. Parámetros farmacocinéticos poblacionales alométricos utilizando el tiempo cronológico.

Finalmente, se ha realizado una exploración de las predicciones y los parámetros obtenidos por el modelo final (#817):

- Se comprueban los gráficos más significativos para valorar la bondad del ajustado (Figura 162); éstos indican que no existe una evidente especificación errónea en el modelo final:
 - ✓ La gráfica superior izquierda muestra las predicciones típicas de la población (PRED) vs la variable dependiente (DV). La línea de identidad cruza por el medio de los datos.
 - ✓ La gráfica superior derecha muestra las predicciones individuales (IPRED) vs la variable dependiente (DV). La línea de identidad cruza por el medio de los datos.
 - ✓ La gráfica inferior izquierda muestra los valores absolutos para los residuales individuales ponderados ($I IWRES I$) vs las predicciones individuales (IPRED). No se observan tendencias marcadas.
 - ✓ La gráfica inferior derecha muestra los residuales ponderados (WRES) vs la variable independiente (TIME). Indica que el modelo estructural es adecuado al no mostrar tendencias relevantes.

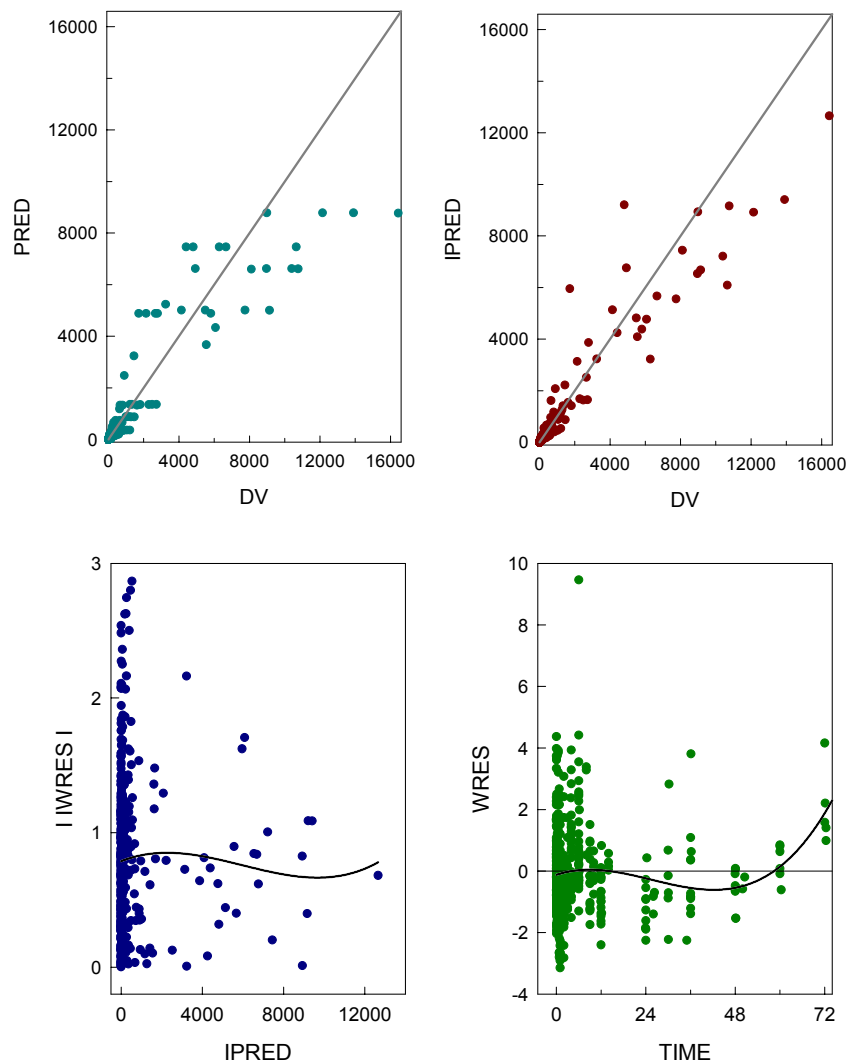


Figura 162. Gráficas de bondad de ajustado para el modelo alométrico utilizando el tiempo cronológico.

En los 4 paneles representados en la Figura 162, se muestran la totalidad de las observaciones correspondientes a cada individuo incluido en el análisis.

En la Figura 163, se puede observar distintas representaciones gráficas de los valores individuales predichos (IPRED) versus los valores observados (DV), por intervalos de concentración predicha. En estas gráficas se han representado todos los valores observados (DV) tras la administración del bolus intravenoso, para cada especie con un círculo de color distinto según la especie. Así el color del símbolo para cada especie es el siguiente: color granate para las observaciones obtenidas en la rata, color azul para las observaciones obtenidas en el perro y color verde para las observaciones obtenidas en el cerdo. De esta manera nos permite evaluar de una manera sencilla, si en estas gráficas existe alguna tendencia correspondiente a una especie animal en concreto a unos niveles de concentración específicos.

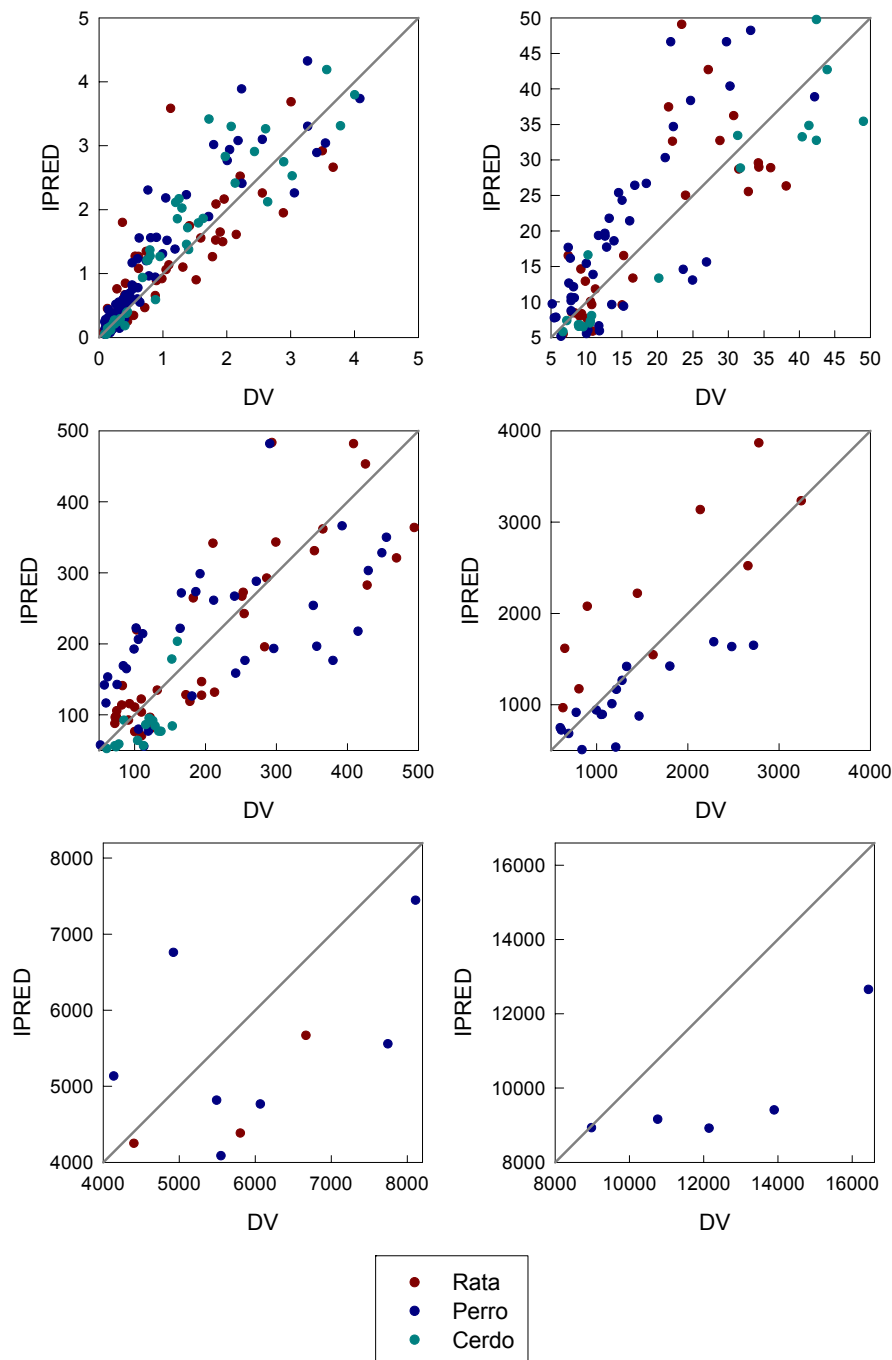


Figura 163. Representación gráfica de los valores individuales predichos (IPRED) frente los valores observados (DV), por intervalos de concentración predicha para el modelo alométrico utilizando el tiempo cronológico.

En estas gráficas, se observa que el ajustado del modelo final (#817) es correcto (la línea de identidad atraviesa por el medio de los datos) para la mayoría de las concentraciones. No se observa una tendencia marcada en función de la especie, con la excepción de los valores de concentración elevados (concentraciones superiores a 10000 ng/ml), donde se aprecia una tendencia a infravalorar por parte del modelo los niveles observados. El

número de concentraciones con niveles elevados es muy pequeño (4 observaciones) y sólo se consiguen tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis de 2000 µg/kg en el perro. Al disponer de poca información a estas concentraciones, estos datos tienen poco peso sobre el ajustado y no permiten que el modelo pueda ajustarlos correctamente.

Estos resultados confirman que el modelo farmacocinético (tricompartimental) y el modelo de error residual mixto con FOCEI utilizados son modelos razonables para estos datos. No se observan tendencias marcadas y todos los individuos están bien caracterizados.

- La distribución de los estimados Bayesianos de η_1 (ETA_{CL}), η_2 (ETA_{V2}) y η_3 (ETA_{V4}) se muestran en la Figura 164, revelando una distribución alrededor de cero en los estimados de estos parámetros.

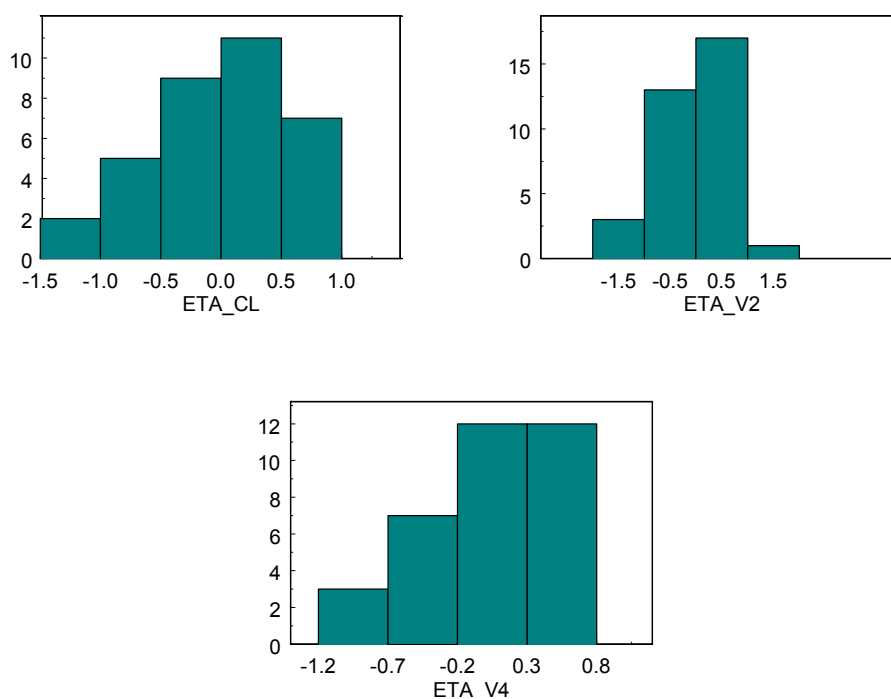


Figura 164. Distribución de los estimados Bayesianos individuales que conforman la variabilidad interindividual en CL (ETA_{CL}), V2 (ETA_{V2}) y V4 (ETA_{V4}) para el modelo alométrico utilizando el tiempo cronológico.

- Con el fin de comprobar la capacidad de predicción del modelo final (#817), se comparó sobre un individuo tipo, el efecto de las diferentes dosis sobre la cinética de la lanreótida en las tres especies ensayadas. Se simuló (en base a los estimados obtenidos en el modelo final) el perfil cinético de un individuo tipo administrado con bolus intravenoso a las dosis ensayadas y se comparó con los valores observados en las tres especies.

En la Figura 165 y en la Figura 166, se representan los valores observados y los valores predichos mediante el proceso de simulación para cada dosis ensayada. Las líneas punteadas inferior y superior que cubren el 90% de las predicciones, fueron construidas calculando para cada tiempo el percentil 5% y 95% de las 1000 simulaciones realizadas. También se representa el percentil 50%. En estas gráficas se observa una buena predicción de los niveles en las tres especies ensayadas. Sin embargo, al representar los valores observados en el hombre tras la administración de un bolus iv de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para comprobar la capacidad de predicción del modelo, se observa como el modelo tiende a infravalorar los valores de concentración durante todo el perfil farmacocinético.

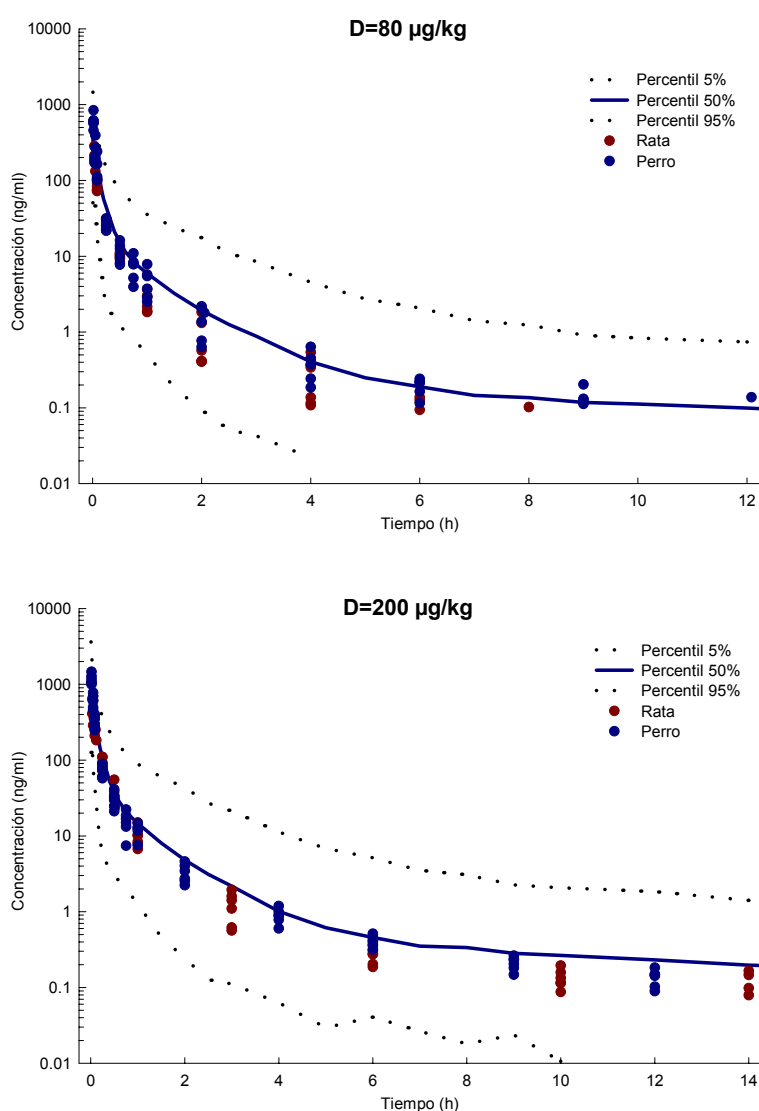


Figura 165. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida para cada una de las especies ensayadas y las concentraciones predichas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 80 y 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ frente al tiempo cronológico.

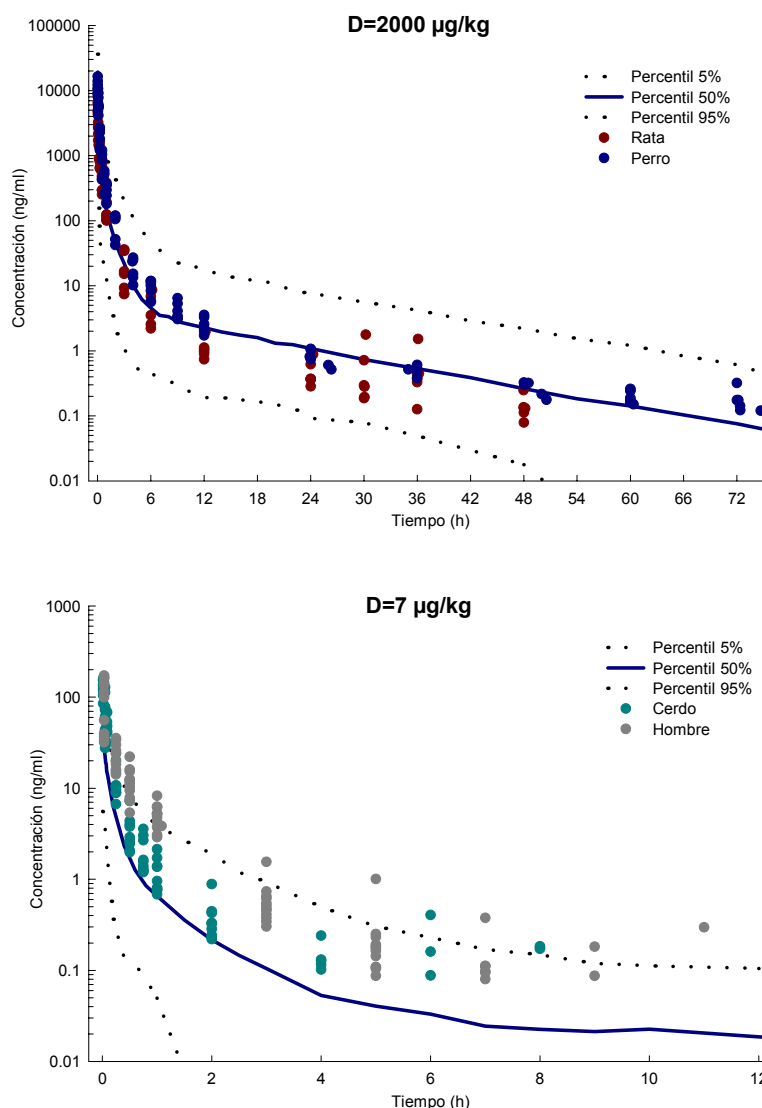


Figura 166. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida para cada una de las especies ensayadas y las concentraciones predichas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 2000 y 7 µg/kg frente al tiempo cronológico.

3.2.5.2.3 *Tiempo equivalente*

El tiempo equivalente corresponde a la unidad tiempo cronológico (t) dividido por el peso corporal elevado a 0.25 ($WGT^{0.25}$). Para realizar la modelización con NONMEM utilizando esta unidad de tiempo farmacocinético se han utilizado las siguientes variables:

- Variable independiente: el tiempo equivalente (cada unidad de tiempo animal fue convertida en tiempo humano)
- Variable dependiente: las concentraciones de lanreótida observadas tras la administración de un bolus iv en las tres especies ensayadas.

- Dosis administrada: la dosis real administrada, normalizada por el peso corporal de cada individuo (mg/kg).

En la Tabla 160, se detallan la totalidad de los modelos ajustados a los perfiles de concentración de la lanreótida en las tres especies ensayadas, para obtener el modelo alométrico final utilizando el tiempo equivalente, así como las hipótesis y tomas de decisión realizadas durante el proceso de modelización.

Estrategia	Modelo	Aspectos cuantitativos y cualitativos	Δ Obj	Respecto Modelo	Selección Modelo	Decisión
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V4 Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run820 Obj: 2261.0 1 Ajustado correcto	-	-	Run820	Incluir IIV en Q3
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, Q3, V4 Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run821 Obj: 2404.1 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run820 2 Error de ajustado	143.1	Run820	Run820	Incluir IIV en V3
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3, V4 Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run822 Obj: 2238.5 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run820	-22.5	Run820	Run822	Incluir IIV en Q4
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3, V4, Q4 Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run823 Obj: 2238.5 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run822 2 No puede estimar correctamente IIV en Q4	0.0	Run822	Run822	Excluir IIV en V4
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3 Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run824 Obj: 2248.9 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run822	10.4	Run822	Run822	Excluir IIV en V2
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V3, V4 Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run825 Obj: 2268.1 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run822	29.6	Run822	Run822	Excluir IIV en CL
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental V2, V3, V4 Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run826 Obj: 2363.8 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run822 2 Error de ajustado	125.3	Run822	Run822	Incluir covarianza
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3, V4 Aditivo + Proporcional FOCEI ETA _{CL,V2, V3, V4} -	Run827 Obj: 2199.5 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run822 2 Error de ajustado	-39.0	Run822	Run822	-

Modelo PK: Modelo farmacocinético seleccionado

IIV: Parametros con variabilidad interindividual

REM: Modelo del error residual

EM: Método de estimación. FO (First Order) o FOCEI (First Order Conditional Estimation with ϵ - η Interaction)

COV: Covarianza entre variabilidades interindividuales

COVAR: Covariables categóricas o contínuas incluidas en el modelo

Obj: Valor de la función objetiva

Tabla 160. Desarrollo del modelo alométrico utilizando el tiempo equivalente.

Durante esta modelización se ha decidido, en función de los resultados obtenidos en los anteriores ajustados, a empezar a modelar con un modelo farmacocinético de tres compartimentos (tricompartimental) con eliminación de primer orden.

En estos modelos no se ha explorado la inclusión de ninguna covariable, debido a la propia complejidad del modelo y a la falta de datos correspondientes a covariables relevantes en las tres especies ensayadas.

Los resultados obtenidos de los modelos #820 al #826 mostraron que las variabilidades interindividuales asociadas a CL, V2, V3 y V4 eran altamente significativas. Con relación al resto de parámetros farmacocinéticos (Q3 y Q4), la incorporación de más términos de variabilidad interindividual no estaba justificada.

Al incluir la covarianza en el modelo #827, se obtiene una mejora en la función objetiva ($\Delta\text{Obj}=-39.0$), pero el modelo termina con un error de ajustado. Por este motivo se desestimó la inclusión de la covarianza en el modelo.

Al disponer de muchos datos para cada individuo, se utilizó en todos los modelos ensayados el método de estimación FOCEI.

Durante todo el proceso de desarrollo del modelo utilizando el tiempo equivalente como unidad de tiempo, el error residual se ha modelado con un modelo mixto (aditivo + proporcional).

En base a los resultados obtenidos, se concluyó que el modelo #822 fue considerado como el modelo final utilizando el tiempo equivalente como unidad de tiempo. Las características principales del modelo seleccionado son las siguientes:

- Modelo cinético tricompartimental con eliminación de primer orden, parametrizado en términos de aclaramientos y volúmenes de distribución.
- La variabilidad interindividual ha sido modelada en el CL, V2, V3 y V4 utilizando un modelo proporcional (distribución log-normal).
- El modelo de error residual utilizado es el modelo mixto (aditivo + proporcional).
- El método de estimación utilizado es el FOCEI.

Los estimados de los parámetros farmacocinéticos poblacionales alométricos utilizando el tiempo cronológico aparecen representados en la Tabla 161:

- El aclaramiento total de la lanreótida (CL) y el volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario (V_{ss}) es de 0.483 l/h/kg y 1.29 l/kg.
- Todos los parámetros han sido determinados con una precisión inferior al 40%, con la excepción de ETA_{V3} y ETA_{V4} que no superan el 50% y 70%, respectivamente.
- Las variabilidades interindividuales determinadas sobre CL, V2, V3 y V4 son del 22.6, 57.9, 26.6 y 29.1% respectivamente, mientras que el término proporcional del error residual es de 43.7%.

Parámetro		Valor ±	Prec (%)	IIV (%)	Res (%)
CL	l/h/kg	0.483 ±	5.45	-	-
V2	l/kg	0.141 ±	15.96	-	-
Q3	l/h/kg	0.0264 ±	12.69	-	-
V3	l/kg	0.881 ±	12.71	-	-
Q4	l/h/kg	0.192 ±	15.52	-	-
V4	l/kg	0.268 ±	11.57	-	-
F1	-	1 ±	-	-	-
ETA _{CL}	-	0.051 ±	37.65	22.58	-
ETA _{V2}	-	0.335 ±	25.67	57.88	-
ETA _{V3}	-	0.0706 ±	46.88	26.57	-
ETA _{V4}	-	0.0846 ±	69.74	29.09	-
W _{add}	ng/ml	0.0345 ±	30.43	-	0.01
W _{pro}	-	0.437 ±	4.94	-	43.70

Prec (%): Precisión expresada en coeficiente de variación (%)

IIV (%): Variabilidad interindividual expresada en coeficiente de variación (%)

Res (%): Variabilidad residual expresada en coeficiente de variación (%)

ETA: variabilidad interindividual

W_Prop: modelo de error residual proporcional

Tabla 161. Parámetros farmacocinéticos poblacionales alométricos utilizando el tiempo equivalente.

Finalmente, se ha realizado una exploración de las predicciones y los parámetros obtenidos por el modelo final (#822):

- Se comprueban los gráficos más significativos para valorar la bondad del ajustado (Figura 167); éstos indican que no existe una evidente especificación errónea en el modelo final:
 - ✓ La gráfica superior izquierda muestra las predicciones típicas de la población (PRED) vs la variable dependiente (DV= valores de concentración observados). La línea de identidad cruza por el medio de los datos.
 - ✓ La gráfica superior derecha muestra las predicciones individuales (IPRED) vs la variable dependiente (DV). La línea de identidad cruza por el medio de los datos.
 - ✓ La gráfica inferior izquierda muestra los valores absolutos para los residuales individuales ponderados (| IWRES |) vs las predicciones individuales (IPRED). No se observan tendencias marcadas.
 - ✓ La gráfica inferior derecha muestra los residuales ponderados (WRES) vs la variable independiente (TIME). Esta gráfica da información acerca del modelo de error residual y permite diagnosticar el ajustado, indicando que el modelo estructural es adecuado al no mostrar tendencias relevantes.

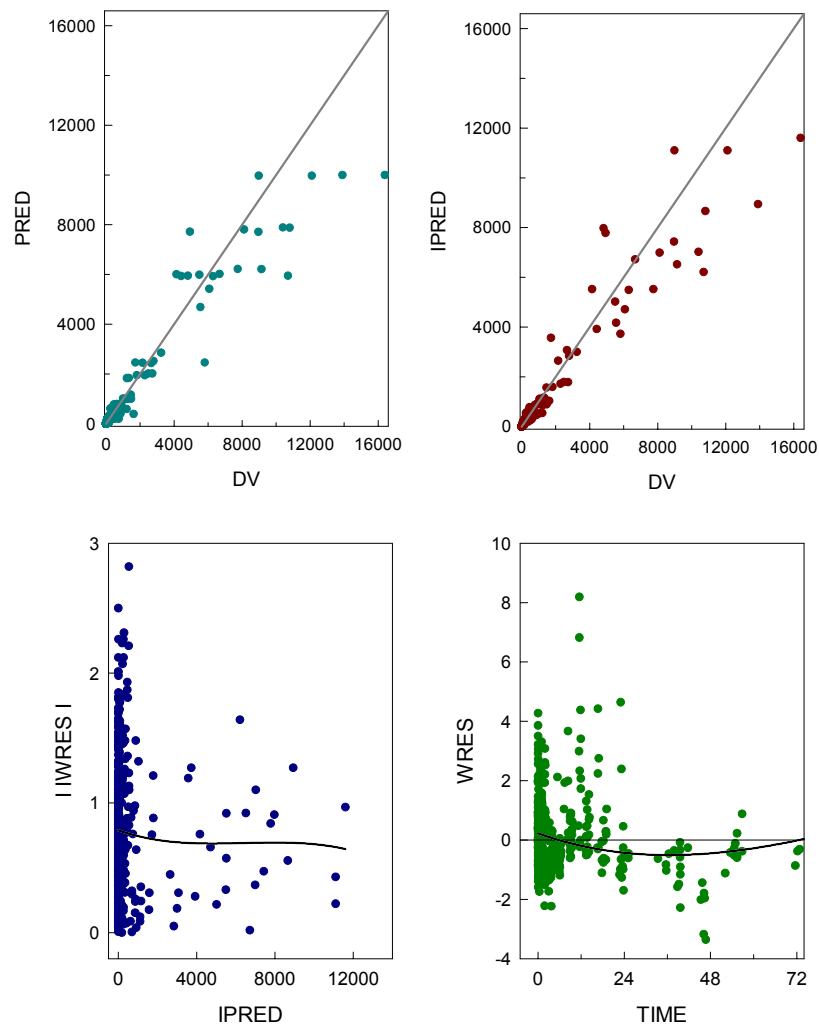


Figura 167. Gráficas de bondad de ajustado para el modelo alométrico utilizando el tiempo equivalente.

En los 4 paneles representados en la Figura 167, se muestran la totalidad de las observaciones correspondientes a cada individuo incluido en el análisis. En la Figura 168, se puede observar distintas representaciones gráficas de los valores individuales predichos (IPRED) frente a los valores observados (DV), por intervalos de concentración predicha. En estas gráficas se han representado todos los valores observados (DV) para cada especie con un círculo de color distinto según la especie. Así el color del símbolo para cada especie es el siguiente: color granate para las observaciones obtenidas en la rata, color azul para las observaciones obtenidas en el perro y color verde para las observaciones obtenidas en el cerdo. En estas gráficas se observa que el ajustado del modelo #822 es correcto (la línea de identidad atraviesa por el medio de los datos) para la mayoría de las concentraciones. No se observa una tendencia marcada en función de la especie, con la excepción de los valores de concentración elevados (concentraciones > 10000 ng/ml), donde se aprecia una tendencia a infravalorar por parte del modelo los

niveles observados. El número de concentraciones con niveles elevados es muy pequeño (4 observaciones) y corresponden a la administración de un bolus iv a la dosis de 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en el perro. Al disponer de poca información a estas concentraciones, estos datos tienen poco peso sobre el ajustado y no permiten que el modelo pueda ajustarlos correctamente.

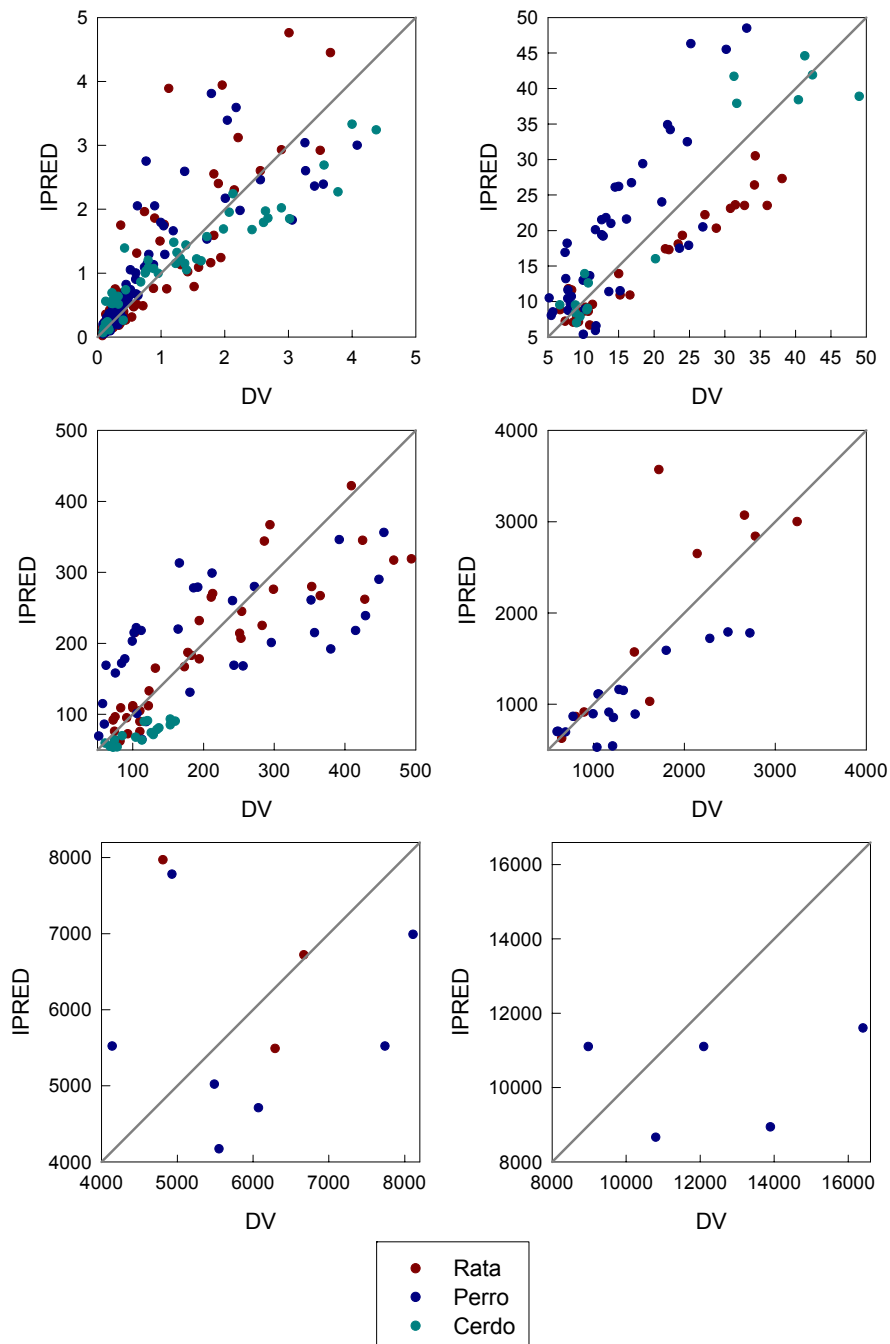


Figura 168. Representación gráfica de los valores individuales predichos (IPRED) frente los valores observados (DV), por intervalos de concentración predicha para el modelo alométrico utilizando el tiempo equivalente.

Estos resultados confirman que el modelo farmacocinético (tricompartimental) y el modelo de residual mixto con FOCEI utilizados son modelos razonables para estos datos. No se observan tendencias marcadas y todos los individuos están bien caracterizados.

- La distribución de los estimados Bayesianos de η_1 (ETA_{CL}), η_2 (ETA_{V2}), η_3 (ETA_{V3}) y η_4 (ETA_{V4}) se muestran en la Figura 169, revelando una distribución alrededor de cero en los estimados de estos parámetros.

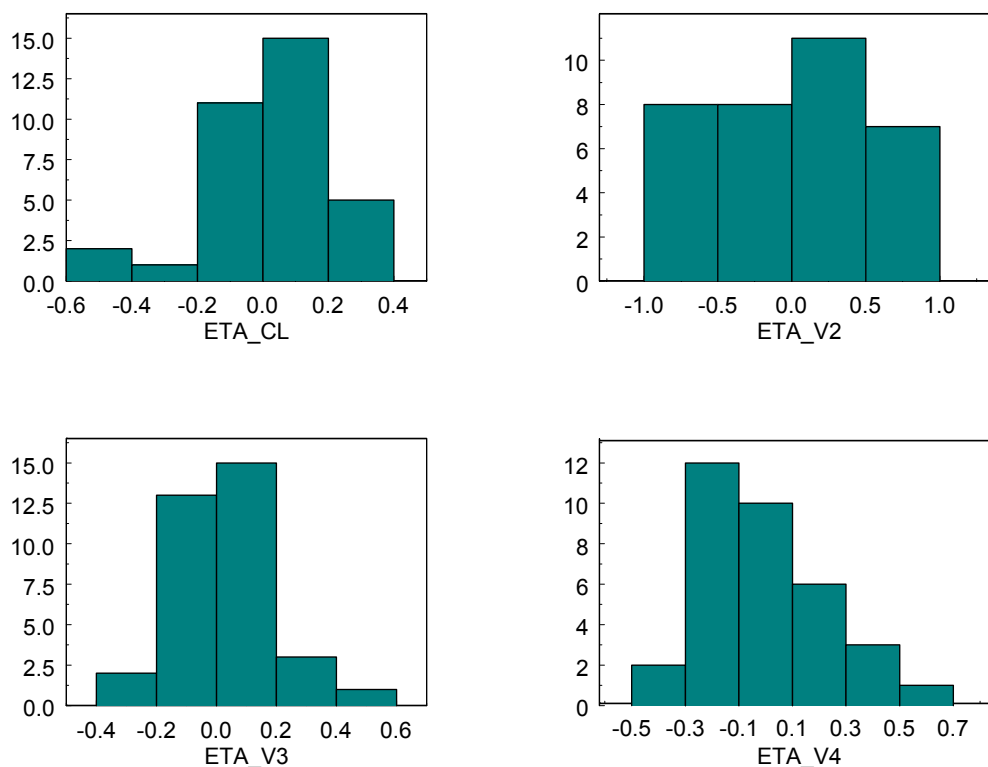


Figura 169. Distribución de los estimados Bayesianos individuales que conforman la variabilidad interindividual en CL (ETA_{CL}), V2 (ETA_{V2}), V3 (ETA_{V3}) y V4 (ETA_{V4}) para el modelo alométrico utilizando el tiempo equivalente.

- Con el fin de comprobar la capacidad de predicción del modelo final (#822), se comparó sobre un individuo tipo, el efecto de las diferentes dosis sobre la cinética de la lanreótida en las tres especies ensayadas. Se simuló (en base a los estimados obtenidos en el modelo final) el perfil cinético de un individuo tipo administrado con bolus iv a las dosis ensayadas y se comparó con los valores observados en las tres especies.

En la Figura 170 y en la Figura 171, se representan los valores observados y los valores predichos mediante el proceso de simulación para cada dosis ensayada. Las líneas punteadas inferior y superior que cubren el 90% de las predicciones, fueron construidas calculando para cada tiempo el percentil 5% y 95% de las 1000 simulaciones realizadas. También se representa el percentil 50% (línea azul). En estas gráficas se ha incluido los valores observados tras la administración de un bolus intravenoso de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en el hombre, para comprobar la capacidad de predicción del modelo.

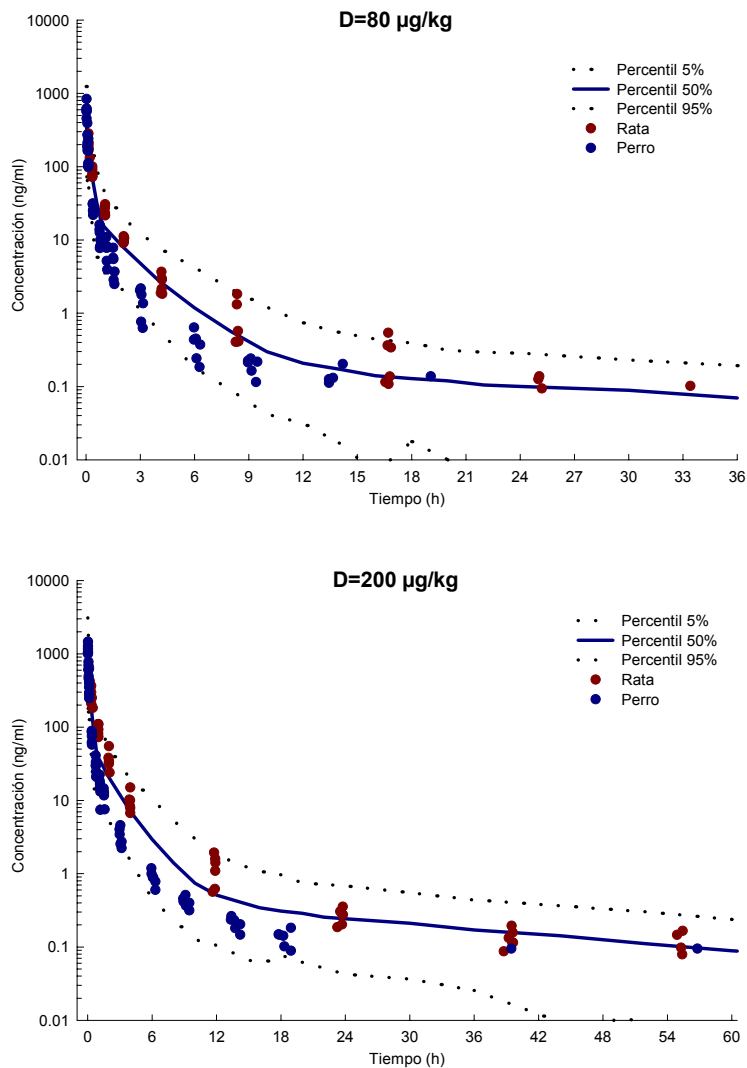


Figura 170. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida para cada una de las especies ensayadas y las concentraciones predichas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teóricas de 80 y 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ frente al tiempo equivalente.

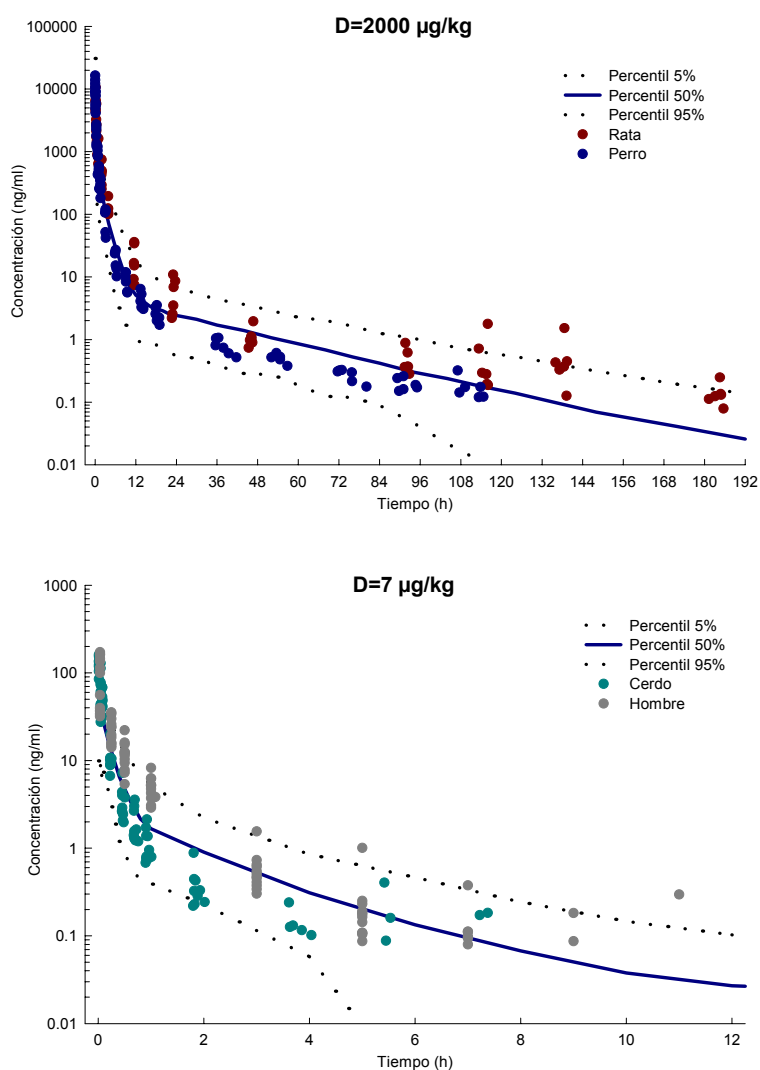


Figura 171. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida para cada una de las especies ensayadas y las concentraciones predichas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teóricas de 2000 y 7 µg/kg frente al tiempo equivalente.

En estas gráficas se observa una buena predicción de los niveles en las tres especies ensayadas. Al representar los valores observados en el hombre, se observa como en la primera fase (hasta 1 hora) el modelo infravalora las concentraciones, y a partir de este tiempo hasta la eliminación total del producto, el modelo parece predecir correctamente el comportamiento cinético.

3.2.5.2.4 *Kallynochron*

El tiempo cronológico (t) fue convertido a Kallynochrons dividiendo el tiempo por el peso corporal elevado a "1-x" ($WGT^{(1-x)}$), donde x es el exponente alométrico del aclaramiento (CL). Para realizar la modelización con NONMEM utilizando esta unidad de tiempo farmacocinético se han utilizado las siguientes variables:

- Variable independiente: kallynochron (cada unidad de tiempo animal fue convertida en tiempo humano).

- Variable dependiente: las concentraciones de lanreótida observadas tras la administración de un bolus intravenoso en las tres especies ensayadas.
- Dosis administrada: la dosis real administrada, normalizada por el peso corporal de cada individuo (mg/kg).

En la Tabla 162, se detallan la totalidad de los modelos ajustados a los perfiles de concentración de la lanreótida en las tres especies ensayadas, para obtener el modelo alométrico final utilizando Kallynochron como unidad de tiempo, así como las hipótesis y tomas de decisión realizadas durante el proceso de modelización.

Estrategia	Modelo	Aspectos cuantitativos y cualitativos	ΔObj	Respecto Modelo	Selección Modelo	Decisión
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V4 Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run830 Obj: 2229.8 1 Ajustado correcto	-	-	Run830	Incluir IIV en Q3
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, Q3, V4 Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run831 Obj: 2227.4 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run830	-2.3	Run830	Run830	Incluir IIV en V3
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3, V4 Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run832 Obj: 2222.9 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run830	-6.9	Run830	Run832	Incluir IIV en Q4
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3, V4, Q4 Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run833 Obj: 2222.9 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run832 2 No puede estimar correctamente IIV en Q4	0.0	Run832	Run832	Excluir IIV en V4
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3 Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run834 Obj: 2230.5 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run832	7.6	Run832	Run832	Excluir IIV en V2
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V3, V4 Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run835 Obj: 2251.9 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run832	29.0	Run832	Run832	Excluir IIV en CL
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental V2, V3, V4 Aditivo + Proporcional FOCEI - -	Run836 Obj: 2317.8 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run832 2 Error de ajustado	94.9	Run832	Run832	Incluir covarianza
Modelo PK IIV REM EM COV COVAR	Tricompartimental CL, V2, V3, V4 Aditivo + Proporcional FOCEI ETA _{CL,V2, V3, V4} -	Run837 Obj: 2299.2 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run832 2 Error de ajustado	76.3	Run832	Run832	-

Modelo PK: Modelo farmacocinético seleccionado

IIV: Parametros con variabilidad interindividual

REM: Modelo del error residual

EM: Método de estimación. FO (First Order) o FOCEI (First Order Conditional Estimation with ϵ - η Interaction)

COV: Covarianza entre variabilidades interindividuales

COVAR: Covariables categóricas o continuas incluidas en el modelo

Obj: Valor de la función objetiva

Tabla 162. Desarrollo del modelo alométrico utilizando "kallynochron" como unidad de tiempo.

Durante esta modelización se ha decidido, en función de los resultados obtenidos en los anteriores ajustados, a empezar a modelar con un modelo farmacocinético de tres compartimentos (tricompartimental) con eliminación de primer orden.

En estos modelos no se ha explorado la inclusión de ninguna covariable, debido a la propia complejidad del modelo y a la falta de datos correspondientes a covariables relevantes en las tres especies ensayadas.

Los resultados obtenidos de los modelos #830 al #836 mostraron que las variabilidades interindividuales asociadas a CL, V2, V3 y V4 eran altamente significativas. Con relación al resto de parámetros farmacocinéticos (Q3 y Q4), la incorporación de más términos de variabilidad interindividual no estaba justificada.

Al incluir la covarianza en el modelo #837, no se obtiene una mejora en la función objetiva ($\Delta\text{Obj}=76.3$), y además el modelo termina con un error de ajustado. Por este motivo se desestimó la inclusión de la covarianza en el modelo.

Al disponer de muchos datos para cada individuo, se utilizó en todos los modelos ensayados el método de estimación FOCEI.

Durante todo el proceso de desarrollo del modelo utilizando kallynochron como unidad de tiempo, el error residual se ha modelado con un modelo mixto (aditivo + proporcional).

En base a los resultados obtenidos, se concluyó que el modelo #832 fue considerado como el modelo final utilizando kallynochron como unidad de tiempo.

Las características principales del modelo seleccionado son las siguientes:

- Modelo cinético tricompartimental con eliminación de primer orden, parametrizado en términos de aclaramientos y volúmenes de distribución.
- La variabilidad interindividual ha sido modelada en el CL, V2, V3 y V4 utilizando un modelo proporcional (distribución log-normal).
- El modelo de error residual utilizado es el modelo mixto (aditivo + proporcional).
- El método de estimación utilizado es el FOCEI.

Los estimados de los parámetros farmacocinéticos poblacionales alométricos utilizando "kallynochron" como unidad de tiempo aparecen representados en la Tabla 163:

- El aclaramiento total de la lanreótida (CL) y el volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario ($V_{ss}=V2+V3+V4$) es de 0.566 l/h/kg y 1.219 l/kg.
- Todos los parámetros han sido determinados con una precisión inferior al 50%, con la excepción de ETA_{V3} y ETA_{V4} que no superan el 75%.
- Las variabilidades interindividuales determinadas sobre CL, V2, V3 y V4 son del 19.4, 49.4, 17.5 y 24.0% respectivamente, mientras que el término proporcional del error residual es de 44.4%.

Parámetro		Valor ±	Prec (%)	IIV (%)	Res (%)
CL	l/h/kg	0.566 ±	5.58	-	-
V2	l/kg	0.132 ±	14.85	-	-
Q3	l/h/kg	0.0302 ±	12.85	-	-
V3	l/kg	0.842 ±	12.59	-	-
Q4	l/h/kg	0.211 ±	15.31	-	-
V4	l/kg	0.245 ±	11.59	-	-
F1	-	1 ±	-	-	-
ETA _{CL}	-	0.0378 ±	36.51	19.44	-
ETA _{V2}	-	0.244 ±	28.69	49.40	-
ETA _{V3}	-	0.0307 ±	74.59	17.52	-
ETA _{V4}	-	0.0575 ±	73.04	23.98	-
W _{add}	ng/ml	0.0305 ±	49.51	-	0.01
W _{pro}	-	0.444 ±	4.82	-	44.40

Prec (%): Precisión expresada en coeficiente de variación (%)

IIV (%): Variabilidad interindividual expresada en coeficiente de variación (%)

Res (%): Variabilidad residual expresada en coeficiente de variación (%)

ETA: variabilidad interindividual

W_Prop: modelo de error residual proporcional

Tabla 163. Parámetros farmacocinéticos poblacionales alométricos utilizando kallynochron como unidad de tiempo.

Finalmente, se ha realizado una exploración de las predicciones y los parámetros obtenidos por el modelo final (#832):

- Se comprueban los gráficos más significativos para valorar la bondad del ajustado (Figura 172); éstos indican que no existe una evidente especificación errónea en el modelo final:
 - ✓ La gráfica superior izquierda muestra las predicciones típicas de la población (PRED) vs la variable dependiente (DV= valores de concentración observados). La línea de identidad cruza por el medio de los datos.
 - ✓ La gráfica superior derecha muestra las predicciones individuales (IPRED) vs la variable dependiente (DV). La línea de identidad cruza por el medio de los datos.
 - ✓ La gráfica inferior izquierda muestra los valores absolutos para los residuales individuales ponderados (| IWRES |) vs las predicciones individuales (IPRED). No se observan tendencias marcadas.
 - ✓ La gráfica inferior derecha muestra los residuales ponderados (WRES) vs la variable independiente (TIME). Esta gráfica da información acerca del modelo de error residual y permite diagnosticar el ajustado, indicando que el modelo estructural es adecuado al no mostrar tendencias relevantes.

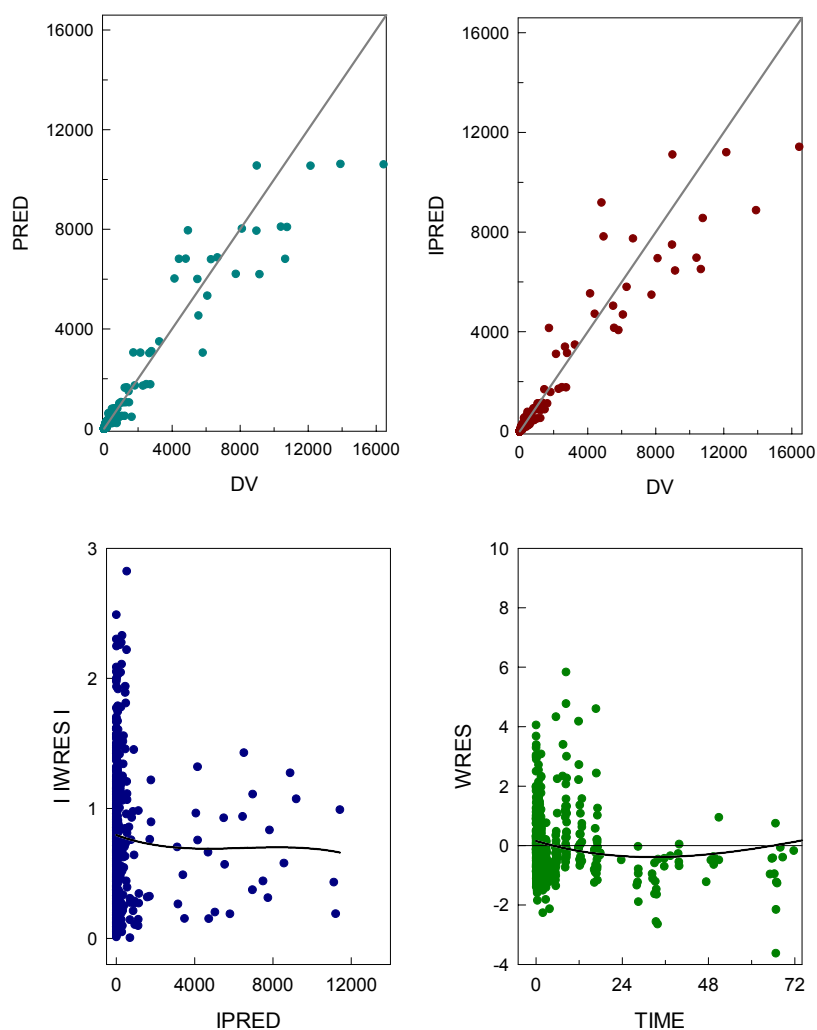


Figura 172. Gráficas de bondad de ajustado para el modelo alométrico utilizando kallynochron como unidad de tiempo.

En los 4 paneles representados en la Figura 172, se muestran la totalidad de las observaciones correspondientes a cada individuo incluido en el análisis.

En la Figura 173, se puede observar distintas representaciones gráficas de los valores individuales predichos (IPRED) frente a los valores observados (DV), por intervalos de concentración predicha. En estas gráficas se han representado todos los valores observados (DV) para cada especie con un círculo de color distinto según la especie. Así el color del símbolo para cada especie es el siguiente: color granate para las observaciones obtenidas en la rata, color azul para las observaciones obtenidas en el perro y color verde para las observaciones obtenidas en el cerdo. En estas gráficas se observa que el ajustado del modelo #832 es correcto (la línea de identidad atraviesa por el medio de los datos) para la mayoría de las concentraciones. No se observa una tendencia marcada en función de la especie, con la excepción de los valores de concentración elevados (concentraciones > 10000 ng/ml),

donde se aprecia una tendencia a infravalorar por parte del modelo los niveles observados. El número de concentraciones con niveles elevados es muy pequeño (4 observaciones) y corresponden tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis de 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en el perro. Al disponer de poca información a estas concentraciones, estos datos tienen poco peso sobre el ajustado y no permiten que el modelo pueda ajustarlos correctamente.

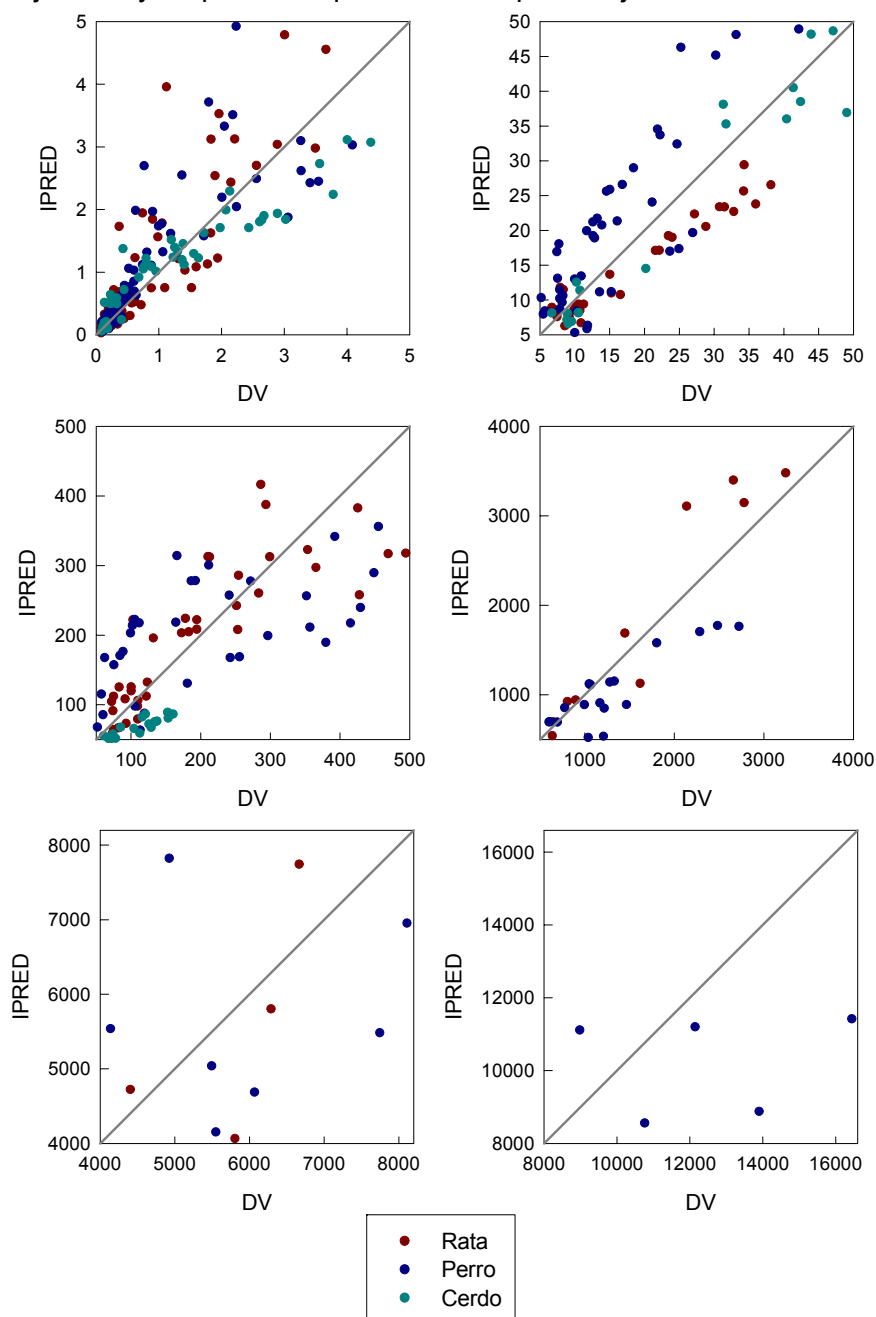


Figura 173. Representación gráfica de los valores individuales predichos (IPRED) frente los valores observados (DV), por intervalos de concentración predicha para el modelo alométrico utilizando kallynochron como unidad de tiempo.

Estos resultados confirman que el modelo farmacocinético (tricompartimental) y el modelo de residual mixto con FOCEI utilizados son modelos razonables para estos datos. No se observan tendencias marcadas y todos los individuos están bien caracterizados.

- La distribución de los estimados Bayesianos de η_1 (ETA_{CL}), η_2 (ETA_{V2}), η_3 (ETA_{V3}) y η_4 (ETA_{V4}) se muestran en la Figura 174, revelando una distribución alrededor de cero en los estimados de estos parámetros.

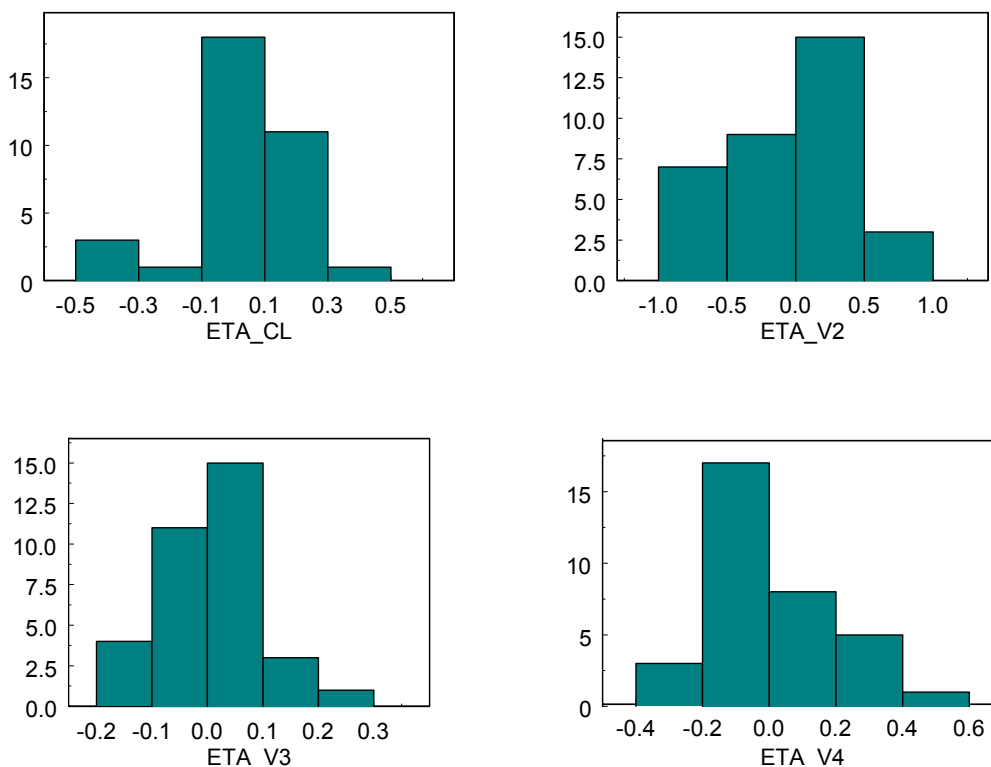


Figura 174. Distribución de los estimados Bayesianos individuales que conforman la variabilidad interindividual en CL (ETA_{CL}), V2 (ETA_{V2}), V3 (ETA_{V3}) y V4 (ETA_{V4}) para el modelo alométrico utilizando kallynochron como unidad de tiempo.

- Con el fin de comprobar la capacidad de predicción del modelo final (#832), se comparó sobre un individuo tipo, el efecto de las diferentes dosis sobre la cinética de la lanreótida en las tres especies ensayadas. Se simuló (en base a los estimados obtenidos en el modelo final) el perfil cinético de un individuo tipo administrado con bolus iv a las dosis ensayadas y se comparó con los valores observados en las tres especies.

En la Figura 175 y en la Figura 176, se representan los valores observados y los valores predichos mediante el proceso de simulación para cada dosis ensayada. Las líneas punteadas inferior y superior que cubren el 90% de las predicciones, fueron construidas calculando para cada tiempo el percentil 5% y 95% de las 1000 simulaciones realizadas. También se representa el percentil 50% (línea azul). En estas gráficas se ha incluido los valores observados tras la administración de un bolus iv de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en el hombre, para comprobar la capacidad de predicción del modelo.

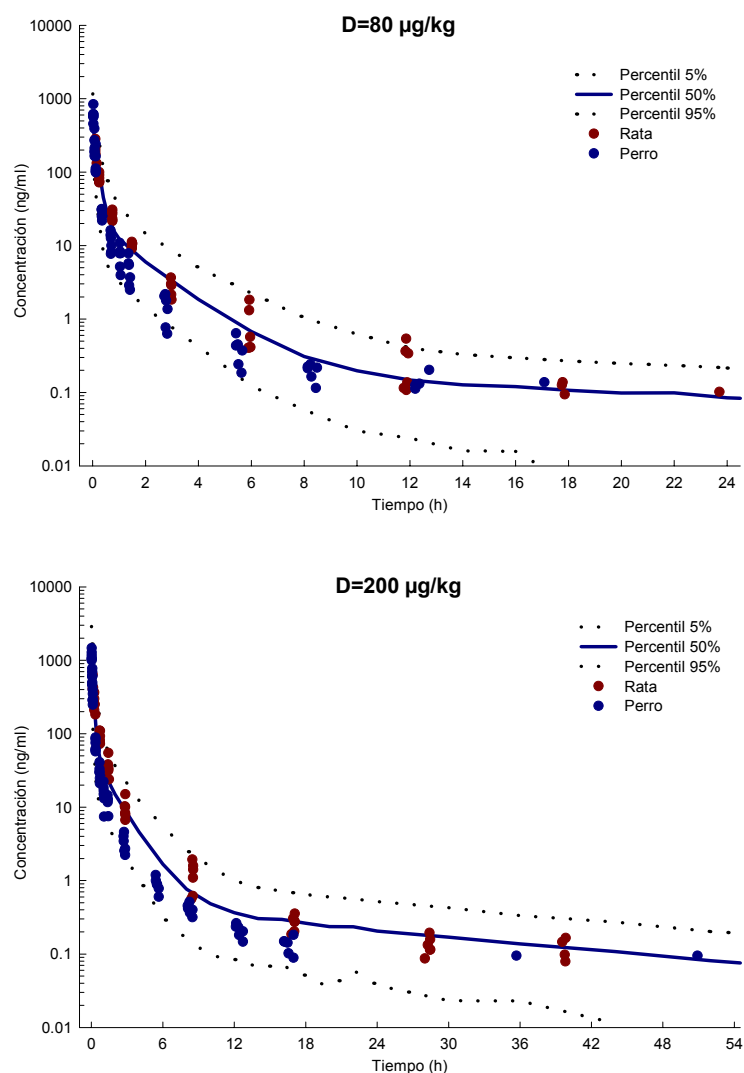


Figura 175. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida para cada una de las especies ensayadas y las concentraciones predichas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 80 y 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ frente al tiempo (kallynochron).

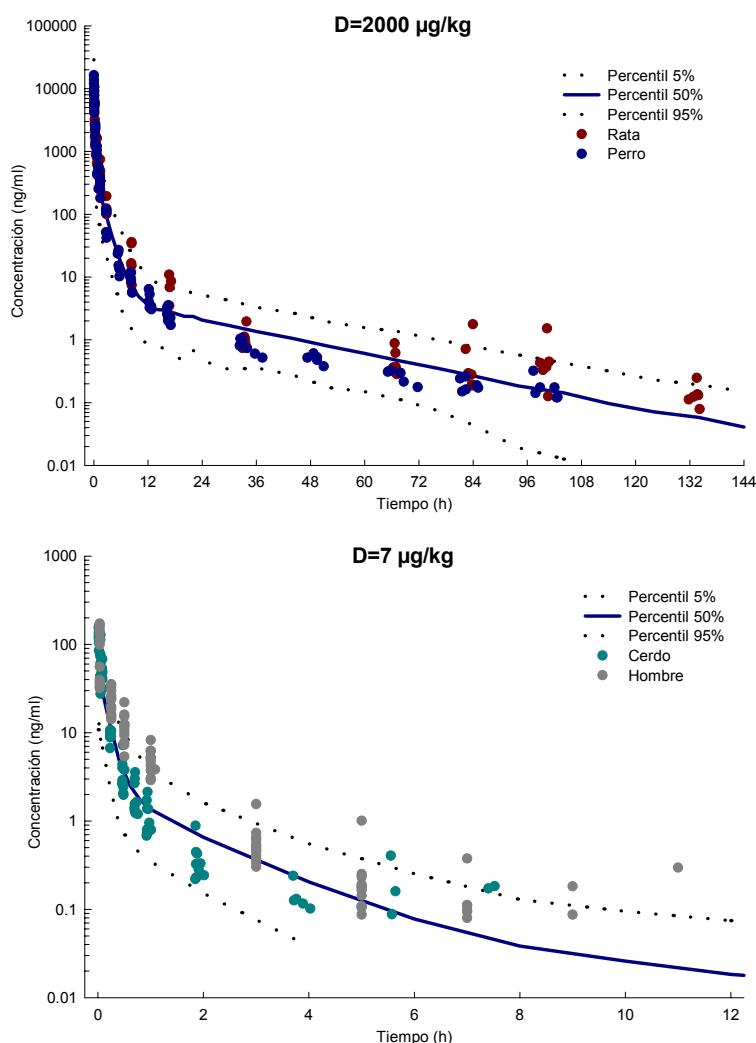


Figura 176. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida para cada una de las especies ensayadas y las concentraciones predichas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 2000 y 7 µg/kg frente al tiempo (kallynochron).

En estas gráficas se observa una buena predicción en las tres especies ensayadas, mientras que en el hombre, se observa una infravaloración de las concentraciones en la primera fase (hasta 1 hora); de 1 hasta 5 horas después de la administración, el modelo predice correctamente el perfil cinético; mientras que en la fase terminal, el modelo vuelve a infravalorar las observaciones.

3.2.5.2.5 Apolysichron

El tiempo cronológico (t) fue convertido a Apolysichron dividiendo el tiempo por el peso corporal elevado a "y-x" ($WGT^{(y-x)}$), donde "x" e "y" corresponden a los exponentes alométricos del aclaramiento y el volumen de distribución, respectivamente. Para realizar la modelización con NONMEM utilizando esta unidad de tiempo farmacocinético se han utilizado las siguientes variables:

- Variable independiente: Apolysichron (cada unidad de tiempo animal fue convertida en tiempo humano).

- Variable dependiente: las concentraciones de lanreótida observadas tras la administración de un bolus intravenoso en las tres especies ensayadas.
- Dosis administrada: la dosis real administrada, normalizada por el peso corporal de cada individuo elevado a "y" (mg/kg^y).

En la Tabla 164, se detallan la totalidad de los modelos ajustados a los perfiles de concentración de la lanreótida en las tres especies ensayadas, para obtener el modelo alométrico final utilizando Apolysichron como unidad de tiempo, así como las hipótesis y tomas de decisión realizadas durante el proceso de modelización.

Estrategia		Modelo	Aspectos cuantitativos y cualitativos	ΔObj	Respecto Modelo	Selección Modelo	Decisión
Modelo PK	Tricompartimental	Run840	Obj: 2177.6 1 Ajustado correcto 2 Precisión en IIV V3 muy elevada	-	-	Run840	Excluir IIV en V3
IIV	CL, V2, V3, V4						
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FOCEI						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricompartimental	Run841	Obj: 2179.5 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run840	2.0	Run840	Run841	Incluir IIV en Q3
IIV	CL, V2, V4	MODELO FINAL					
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FOCEI						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricompartimental	Run842	Obj: 2179.5 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run841 2 No puede estimar correctamente IIV en Q3 3 Error de ajustado	0.0	Run841	Run841	Incluir IIV en Q4
IIV	CL, V2, Q3, V4						
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FOCEI						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricompartimental	Run843	Obj: 2179.5 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run841 2 No puede estimar correctamente IIV en Q4	0.0	Run841	Run841	Excluir IIV en V4
IIV	CL, V2, Q4, V4						
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FOCEI						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricompartimental	Run844	Obj: 2186.4 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run841	6.8	Run841	Run841	Excluir IIV en V2
IIV	CL, V2						
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FOCEI						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricompartimental	Run845	Obj: 2195.8 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run841	16.2	Run841	Run841	Excluir IIV en CL
IIV	CL, V4						
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FOCEI						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricompartimental	Run846	Obj: 2270.1 1 No disminución significativa de la Obj respecto Run841	90.6	Run841	Run841	Incluir covarianza
IIV	V2, V4						
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FOCEI						
COV	-						
COVAR	-						
Modelo PK	Tricompartimental	Run847	Obj: 2162.1 1 Disminución significativa de la Obj respecto Run841 2 Error de ajustado	-17.4	Run841	Run841	-
IIV	CL, V2, V4						
REM	Aditivo + Proporcional						
EM	FOCEI						
COV	ETA _{CL,V2,V4}						
COVAR	-						

Modelo PK: Modelo farmacocinético seleccionado

IIV: Parámetros con variabilidad interindividual

REM: Modelo del error residual

EM: Método de estimación. FO (First Order) o FOCEI (First Order Conditional Estimation with ϵ - η Interaction)

COV: Covarianza entre variabilidades interindividuales

COVAR: Covariables categóricas o continuas incluidas en el modelo

Obj: Valor de la función objetiva

Tabla 164. Desarrollo del modelo alométrico utilizando "Apolysichron" como unidad de tiempo.

Durante esta modelización se ha decidido, en función de los resultados obtenidos en los anteriores ajustados, a empezar a modelar con un modelo farmacocinético de tres compartimentos (tricompartimental) con eliminación de primer orden.

En estos modelos no se ha explorado la inclusión de ninguna covariable, debido a la propia complejidad del modelo y a la falta de datos correspondientes a covariables relevantes en las tres especies ensayadas.

Los resultados obtenidos de los modelos #840 al #846 mostraron que las variabilidades interindividuales asociadas a CL, V2 y V4 eran altamente significativas. Con relación al resto de parámetros farmacocinéticos (Q3, V3 y Q4), la incorporación de más términos de variabilidad interindividual no estaba justificada.

Al incluir la covarianza en el modelo #847, se obtiene una mejora en la función objetiva ($\Delta\text{Obj}=-17.4$), pero el modelo termina con un error de ajustado. Por este motivo se desestimó la inclusión de la covarianza en el modelo.

Al disponer de muchos datos para cada individuo, se utilizó en todos los modelos ensayados el método de estimación FOCEI.

Durante todo el proceso de desarrollo del modelo utilizando apolysichron como unidad de tiempo, el error residual se ha modelado con un modelo mixto (aditivo + proporcional).

En base a los resultados obtenidos, se concluyó que el modelo #841 fue considerado como el modelo final utilizando apolysichron como unidad de tiempo.

Las características principales del modelo seleccionado son las siguientes:

- Modelo cinético tricompartimental con eliminación de primer orden, parametrizado en términos de aclaramientos y volúmenes de distribución.
- La variabilidad interindividual ha sido modelada en el CL, V2 y V4 utilizando un modelo proporcional (distribución log-normal).
- El modelo de error residual utilizado es el modelo mixto (aditivo + proporcional).
- El método de estimación utilizado es el FOCEI.

Los estimados de los parámetros farmacocinéticos poblacionales alométricos utilizando apolysichron como unidad de tiempo aparecen representados en la Tabla 165:

- El aclaramiento total de la lanreótida (CL) y el volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario ($V_{ss}=V2+V3+V4$) es de 0.902 l/h/kg y 1.401 l/kg.
- Todos los parámetros han sido determinados con una precisión inferior al 40%, con la excepción de ETA_{V4} y W_{Add} que no superan el 75%.
- Las variabilidades interindividuales determinadas sobre CL, V2 y V4 son del 18.8, 33.9 y 24.0% respectivamente, mientras que el término proporcional del error residual es de 44.1%.

Parámetro		Valor ±	Prec (%)	IIV (%)	Res (%)
CL	l/h/kg	0.902 ±	5.37	-	-
V2	l/kg	0.171 ±	9.71	-	-
Q3	l/h/kg	0.0448 ±	15.74	-	-
V3	l/kg	0.957 ±	13.58	-	-
Q4	l/h/kg	0.289 ±	21.38	-	-
V4	l/kg	0.273 ±	11.25	-	-
F1	-	1 ±	-	-	-
ETA _{CL}	-	0.0352 ±	37.78	18.76	-
ETA _{V2}	-	0.115 ±	32.87	33.91	-
ETA _{V4}	-	0.0575 ±	73.04	23.98	-
W_add	ng/ml	0.0253 ±	71.94	-	0.01
W_pro	-	0.441 ±	4.72	-	44.10

Prec (%): Precisión expresada en coeficiente de variación (%)

IIV (%): Variabilidad interindividual expresada en coeficiente de variación (%)

Res (%): Variabilidad residual expresada en coeficiente de variación (%)

ETA: variabilidad interindividual

W_Prop: modelo de error residual proporcional

Tabla 165. Parámetros farmacocinéticos poblacionales alométricos utilizando apolysichron como unidad de tiempo.

Finalmente, se ha realizado una exploración de las predicciones y los parámetros obtenidos por el modelo final (#841):

- Se comprueban los gráficos más significativos para valorar la bondad del ajustado (Figura 177); éstos indican que no existe una evidente especificación errónea en el modelo final:
 - ✓ La gráfica superior izquierda muestra las predicciones típicas de la población (PRED) vs la variable dependiente (DV= valores de concentración observados). La línea de identidad cruza por el medio de los datos.
 - ✓ La gráfica superior derecha muestra las predicciones individuales (IPRED) vs la variable dependiente (DV). La línea de identidad cruza por el medio de los datos.
 - ✓ La gráfica inferior izquierda muestra los valores absolutos para los residuales individuales ponderados (| IWRES |) vs las predicciones individuales (IPRED). No se observan tendencias marcadas.
 - ✓ La gráfica inferior derecha muestra los residuales ponderados (WRES) vs la variable independiente (TIME). Esta gráfica da información acerca del modelo de error residual y permite diagnosticar el ajustado, indicando que el modelo estructural es adecuado al no mostrar tendencias relevantes.

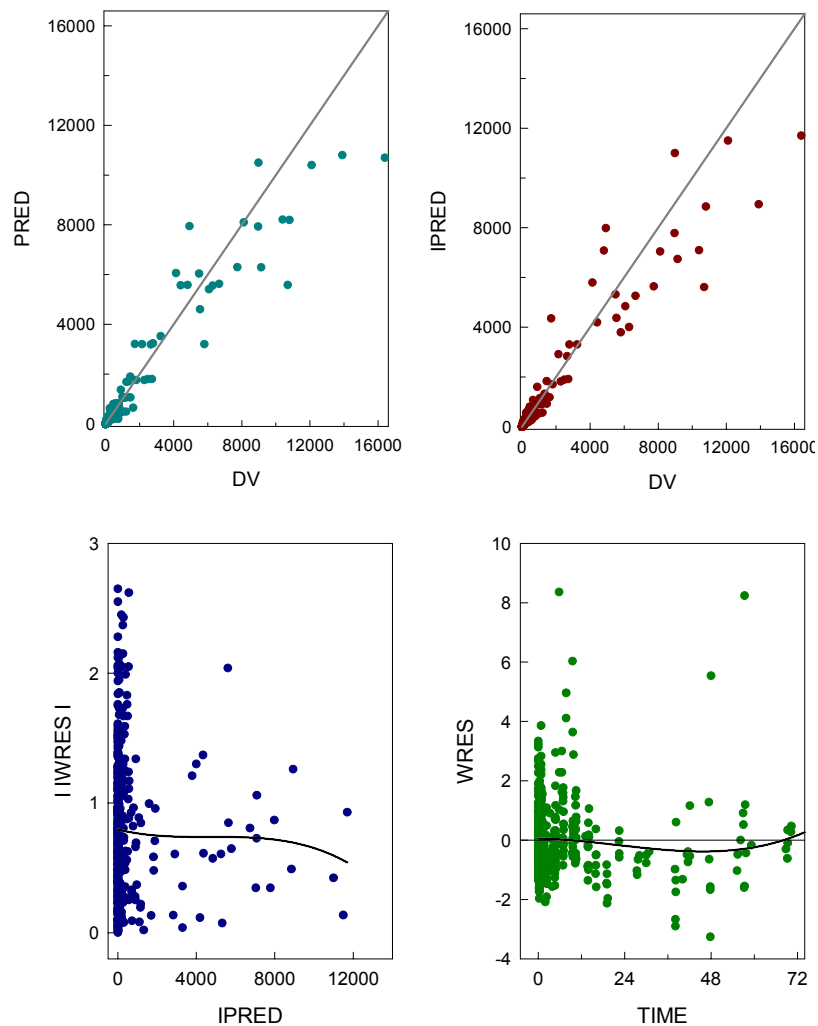


Figura 177. Gráficas de bondad de ajustado para el modelo alométrico utilizando apolysinchron como unidad de tiempo.

En los 4 paneles representados en la Figura 177, se muestran la totalidad de las observaciones correspondientes a cada individuo incluido en el análisis.

En la Figura 178, se puede observar distintas representaciones gráficas de los valores individuales predichos (IPRED) frente a los valores observados (DV), por intervalos de concentración predicha. En estas gráficas se han representado todos los valores observados (DV) para cada especie con un círculo de color distinto según la especie. Así el color del símbolo para cada especie es el siguiente: color granate para las observaciones obtenidas en la rata, color azul para las observaciones obtenidas en el perro y color verde para las observaciones obtenidas en el cerdo. En estas gráficas se observa que el ajustado del modelo #841 es correcto (la línea de identidad atraviesa por el medio de los datos) para la mayoría de las concentraciones. No se observa una tendencia marcada en función de la especie, con la excepción de los valores de concentración elevados (concentraciones > 10000 ng/ml),

donde se aprecia una tendencia a infravalorar por parte del modelo los niveles observados. El número de concentraciones con niveles elevados es muy pequeño (4 observaciones) y corresponde a la administración de un bolus intravenoso a la dosis de 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en el perro. Al disponer de poca información a estas concentraciones, estos datos tienen poco peso sobre el ajustado y no permiten que el modelo pueda ajustarlos correctamente.

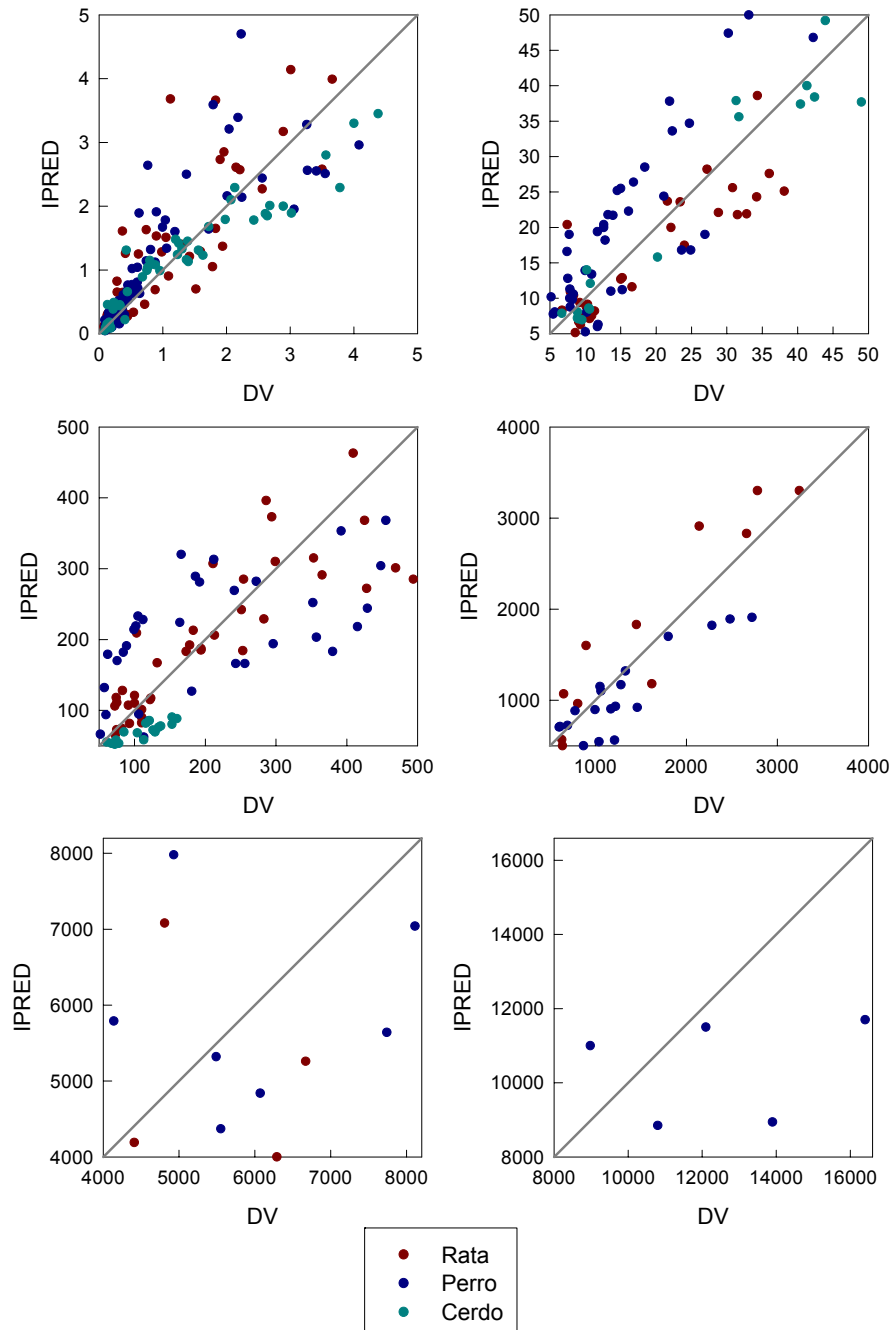


Figura 178. Representación gráfica de los valores individuales predichos (IPRED) frente los valores observados (DV), por intervalos de concentración predicha para el modelo alométrico utilizando apolysichron como unidad de tiempo.

Estos resultados confirman que el modelo farmacocinético (tricompartimental) y el modelo de residual mixto con FOCEI utilizados son modelos razonables para estos datos. No se observan tendencias marcadas y todos los individuos están bien caracterizados.

- La distribución de los estimados Bayesianos de η_1 (ETA_{CL}), η_2 (ETA_{V2}) y η_3 (ETA_{V4}) se muestran en la Figura 179, revelando una distribución alrededor de cero en los estimados de estos parámetros.

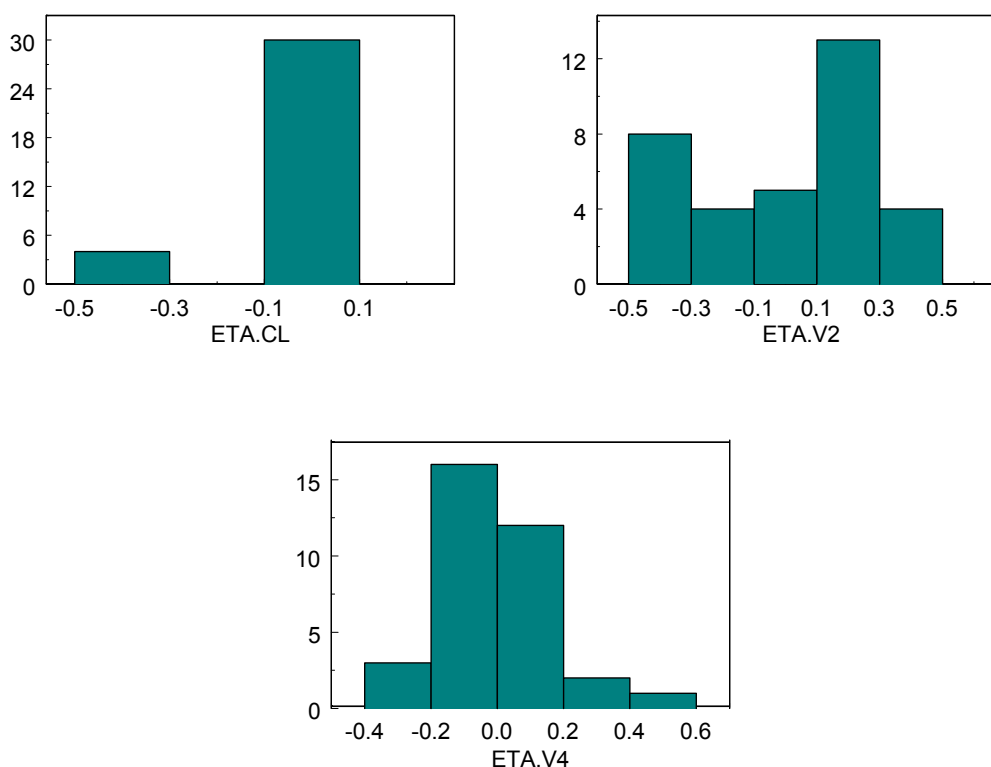


Figura 179. Distribución de los estimados Bayesianos individuales que conforman la variabilidad interindividual en CL (ETA_CL), V2 (ETA_V2) y V4 (ETA_V4) para el modelo alométrico utilizando apolysichron como unidad de tiempo.

- Con el fin de comprobar la capacidad de predicción del modelo final (#841), se comparó sobre un individuo tipo, el efecto de las diferentes dosis sobre la cinética de la lanreótida en las tres especies ensayadas. Se simuló (en base a los estimados obtenidos en el modelo final) el perfil cinético de un individuo tipo administrado con bolus intravenoso a las dosis ensayadas y se comparó con los valores observados en las tres especies.

En la Figura 180 y en la Figura 181, se representan los valores observados y los valores predichos mediante el proceso de simulación para cada dosis ensayada. Las líneas punteadas inferior y superior que cubren el 90% de las predicciones, fueron construidas calculando para cada tiempo el percentil 5% y 95% de las 1000 simulaciones realizadas. También se representa el percentil 50% (línea azul). En estas gráficas se ha incluido los valores observados tras la administración de un bolus iv de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en el hombre, para comprobar la capacidad de predicción del modelo.

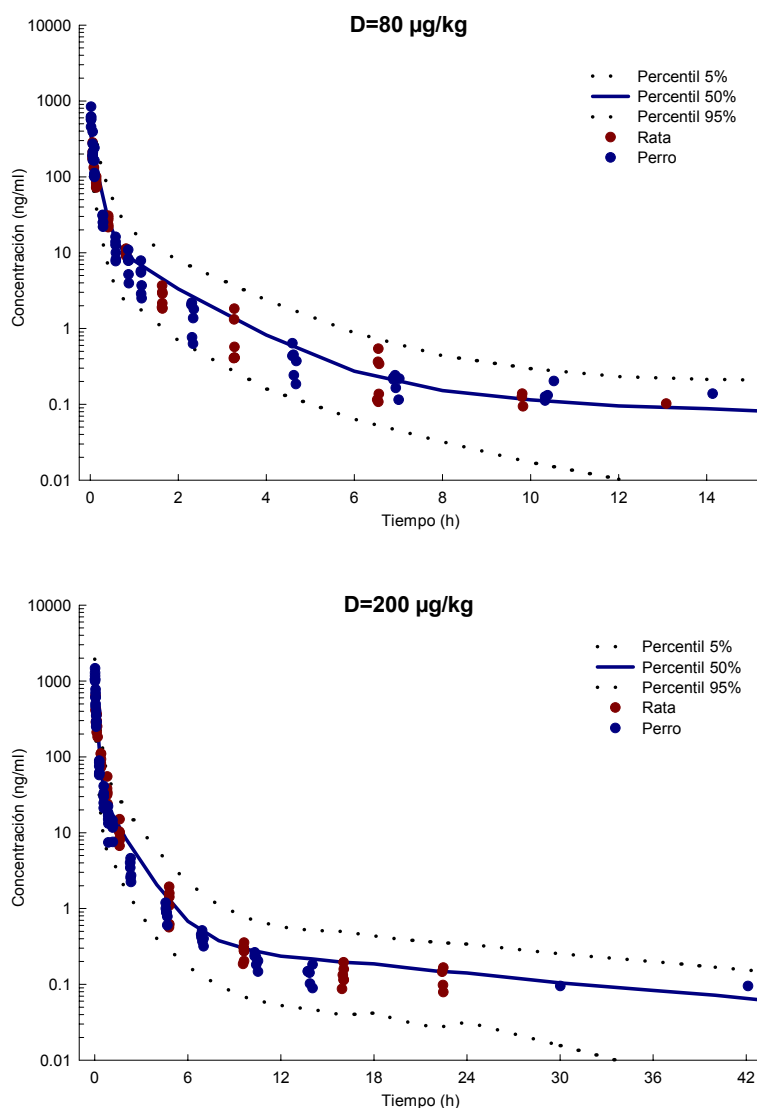


Figura 180. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida para cada una de las especies ensayadas y las concentraciones predichas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 80 y 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ frente al tiempo (apolsichron).

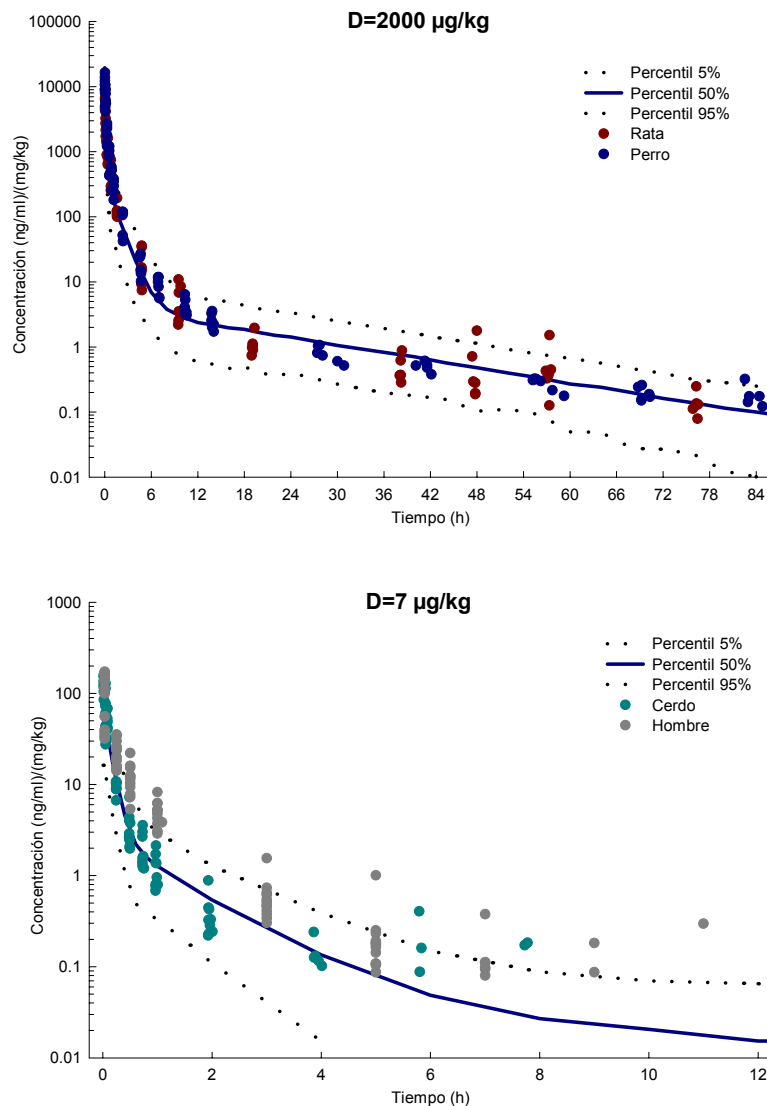


Figura 181. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida para cada una de las especies ensayadas y las concentraciones predichas tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 2000 y 7 µg/kg frente al tiempo (apolysichron).

En estas gráficas se observa una buena predicción de los niveles en las tres especies ensayadas. Sin embargo, al representar los valores observados en el hombre (círculos grises), se observa como el modelo infravalora los valores de concentración durante todo el perfil farmacocinético en el hombre.

3.2.5.2.6 Selección Tiempo Farmacocinético

Los cuatro modelos finales correspondientes a cada uno de los diferentes tiempos farmacocinéticos ensayados (tiempo cronológico, equivalente, Kallynochron y Apolysichron), son en general correctos y permiten un ajustado aceptable en las tres especies ensayadas.

De estos cuatro modelos finales (un modelo final para cada tiempo farmacocinético ensayado) se selecciona la unidad de tiempo farmacocinético que permite obtener un ajustado aceptable en las tres especies ensayadas y además unas razonables predicciones del perfil farmacocinético en el hombre. Esta selección de la unidad de tiempo farmacocinético se ha realizado en dos etapas: exploración gráfica de los perfiles farmacocinéticos y comparación de los parámetros farmacocinéticos.

- **Exploración gráfica**

En las gráficas donde se representan los valores predichos por el modelo junto con los valores observados para cada tiempo farmacocinético en las tres especies ensayadas: rata, perro y cerdo (ver Figura 165 - Figura 166; Figura 170 - Figura 171; Figura 175 -Figura 176; Figura 180 - Figura 181), se aprecia que las observaciones correspondientes a éstas tres especies ensayadas, se encuentran en general dentro de los límites de predicción de los cuatro modelos finales. Esto indica que cualquiera de los cuatro modelos predice con bastante exactitud el perfil farmacocinético de la lanreótida en las tres especies, obteniéndose una mejor predicción al utilizar el modelo con apolysichron como unidad de tiempo (Figura 180 y Figura 181).

En la Figura 182, se representan los perfiles típicos para un voluntario sano (PRED) tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$, para cada uno de los modelos realizados (cronológico, equivalente, kallynochron, apolysichron y estructural básico en el hombre).

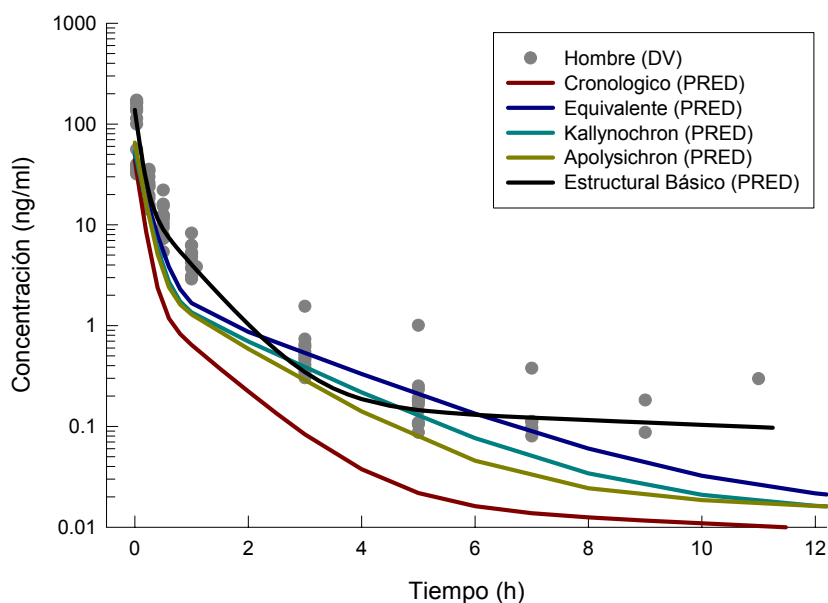


Figura 182. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida obtenidas para el hombre y los perfiles típicos de un individuo para cada tiempo farmacocinético, tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ frente al tiempo.

Al representar los datos observados en el hombre (DV), se observa que el modelo que permite predecir con mayor precisión los valores observados y se asemeja más al perfil descrito por el modelo estructural básico en el hombre, es el modelo que utiliza el tiempo equivalente como unidad de tiempo.

- **Comparación de los parámetros farmacocinéticos**

Se comprueba que los parámetros farmacocinéticos obtenidos por los modelos utilizando diferentes tiempos farmacocinéticos y los obtenidos por el modelo estructural básico para cada una de las especies ensayadas, presentan un elevado grado de similitud.

En la Tabla 166, se muestran los valores de los parámetros farmacocinéticos predichos en el hombre por todos los modelos. En esta tabla, se han utilizado como referencia los parámetros farmacocinéticos obtenidos en el hombre por el modelo estructural básico (#527), normalizados por el peso medio del hombre (67.634 kg). Indicar que las observaciones obtenidas en el hombre no han sido incluidas en ninguno de los análisis alométricos ensayados.

PREDICCIÓN EN EL HOMBRE						
Parametro	Unidades	Cronológico	Equivalente	Kallynochron	Apolysichron	Poblacional
Modelo	-	#817	#822	#832	#841	#527
CL	<i>l/h/kg</i>	1.040	0.483	0.566	0.902	0.278
V2	<i>l/kg</i>	0.158	0.141	0.132	0.171	0.053
Q3	<i>l/h/kg</i>	0.0523	0.0264	0.0302	0.0448	0.1804
V3	<i>l/kg</i>	0.855	0.881	0.842	0.957	0.069
Q4	<i>l/h/kg</i>	0.280	0.192	0.211	0.289	0.038
V4	<i>l/kg</i>	0.193	0.268	0.245	0.273	0.630
CL	<i>l/h/kg</i>	1.040	0.483	0.566	0.902	0.278
Vss	<i>l/kg</i>	1.206	1.290	1.219	1.401	0.752
R_CL	-	3.7	1.7	2.0	3.2	1.0
R_Vss	-	1.6	1.7	1.6	1.9	1.0

R_CL: corresponde al valor de CL de cualquier modelo dividido por el CL obtenido por el modelo #527

R_Vss: corresponde al valor de Vss de cualquier modelo dividido por el Vss obtenido por el modelo #527

Tabla 166. Parámetros farmacocinéticos alométricos utilizando las diferentes unidades de tiempo y los parámetros farmacocinéticos poblacionales en el hombre.

En esta tabla, se observa que en general todos los modelos alométricos ensayados tienden a sobrevalorar los principales parámetros farmacocinéticos en el hombre. El modelo alométrico que utiliza el tiempo equivalente como unidad de tiempo, es el modelo que consigue una mejor predicción de los principales parámetros farmacocinéticos (CL y Vss) en el hombre. Se obtiene una relación del CL y Vss respecto al modelo estructural básico de 1.7 para ambos parámetros.

En función de los resultados obtenidos, se ha decidido por seleccionar el modelo que utiliza el tiempo equivalente como unidad de tiempo (#822). Los principales motivos para su selección son los siguientes:

- A pesar de no ser el modelo que mejor predice los parámetros farmacocinéticos en la rata y el perro, las predicciones obtenidas no son muy distintas a las obtenidas por el mejor modelo (apolysichron).
- Modelo que mejor predice los parámetros farmacocinéticos en el cerdo.
- Modelo que permite obtener una buena predicción del perfil farmacocinético en las tres especies ensayadas (rata, perro y cerdo).
- Modelo que ha predicho con mayor precisión los parámetros farmacocinéticos en el hombre.
- Modelo que permite describir mejor el perfil farmacocinético tras la administración de un bolus iv en el hombre.

3.2.5.3 COMPARACION METODOS ALOMETRICOS

Durante el análisis alométrico se han realizado tres análisis poblacionales, que han permitido la determinación de los parámetros farmacocinéticos en el hombre. Los tres modelos utilizados han sido los siguientes:

- Modelo estructural básico (#527): modelo que ha permitido estimar los parámetros farmacocinéticos en el hombre analizando sólo los datos obtenidos por el hombre, y proporcionado los valores de referencia.
- Modelo alométrico simple (#707): modelo que ha permitido predecir los parámetros farmacocinéticos en el hombre utilizando la ecuación alométrica: $Y=aW^b$. En este modelo los datos obtenidos en el hombre no se han incluido en el análisis.
- Modelo alométrico tiempo equivalente (#822): modelo que ha permitido predecir los parámetros farmacocinéticos en el hombre utilizando como unidad de tiempo el tiempo equivalente. Al igual que en el modelo anterior, los datos obtenidos en el hombre no se han incluido en el análisis.

En Figura 183, se representan los perfiles típicos para un individuo (PRED) tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 7 µg/kg, para cada uno de los modelos realizados (estructural básico, alométrico y equivalente en el hombre). Al representar los datos observados en el hombre (DV), se observa que el modelo que permite predecir con mayor precisión los valores observados (DV) es el modelo que utiliza el tiempo equivalente como unidad de tiempo. Sin embargo, el modelo que se asemeja más al perfil descrito por el modelo estructural básico en el hombre, es el modelo alométrico, a pesar de infravalorar casi a todos los tiempos las predicciones. Con respecto al perfil farmacocinético descrito por el modelo equivalente, si que obtiene unas buenas predicciones, pero las fases de disposición obtenidas son bastante distintas al modelo estructural básico, sobretodo durante la fase terminal de disposición.

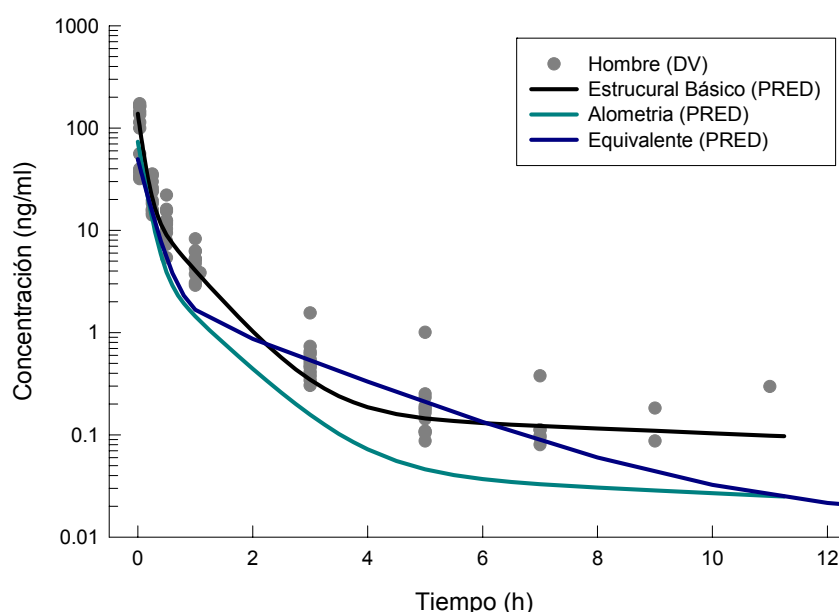


Figura 183. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida obtenidas para el hombre y los perfiles típicos de un individuo para cada tiempo farmacocinético, tras la administración de un bolus intravenoso a la dosis teórica de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ frente al tiempo.

En la Tabla 167, se muestra un resumen de los parámetros farmacocinéticos en el hombre estimados por los distintos análisis poblacionales realizados. Para uniformizar las unidades de los parámetros de los tres modelos, se han multiplicado los parámetros que se encuentran expresados por unidad de peso (kg), correspondientes al modelo alométrico utilizando el tiempo equivalente (#822), por el peso medio en el hombre (67.364 kg).

Parámetros	Hombre		
	Poblacional	Alometría	Equivalente
CL (l/h)	18.8	35.7	32.5
Vss (l)	50.8	48.0	86.9

Poblacional: Parámetros estimados por el modelo estructural básico (#527)

Alometría: Parámetros estimados por el modelo alométrico final (#707)

Equivalente: Parámetros estimados por el modelo alométrico utilizando como unidad de tiempo el tiempo equivalente (#822)

Tabla 167. Tabla comparativa de los parámetros farmacocinéticos en el hombre estimados por el modelo poblacional estructural básico, el modelo alométrico y el modelo alométrico utilizando el tiempo equivalente como unidad de tiempo.

Esta tabla nos permite comparar los parámetros farmacocinéticos obtenidos por alometría simple o por alometría utilizando como unidad de tiempo el tiempo equivalente, respecto a los parámetros poblacionales determinados en el hombre.

Se observa que ninguno de los dos modelos alométricos permite estimar correctamente el aclaramiento (CL), ya que el valor estimado por el modelo estructural básico es de 18.8 l/h, mientras que los valores obtenidos por el modelo alométrico simple y el modelo alométrico utilizando el tiempo equivalente (35.7 y 32.5 l/h, respectivamente) son muy similares entre si, pero casi el doble que el valor estimado por el modelo estructural básico. Respecto al volumen de distribución en estado estacionario (Vss), el modelo alométrico simple obtiene una predicción muy similar al estimado por el modelo estructural básico (48.0 y 50.8 l, respectivamente), mientras que el modelo alométrico utilizando el tiempo equivalente obtiene un valor de Vss casi el doble que el estimado por el modelo estructural básico (86.9 l).

Con estos resultados se concluye que el mejor modelo de predicción de los parámetros farmacocinéticos en el hombre es el modelo alométrico simple.

3.2.5.4 ALOMETRIA CON DOS ESPECIES

En las primeras fases de investigación de un fármaco, normalmente solo se dispone de información farmacocinética en dos especies animales, normalmente ratón o rata y perro o mono. Por este motivo y con el fin de simular las condiciones normales de desarrollo de un fármaco, se ha evaluado un modelo alométrico de la lanreótida utilizando sólo dos especies animales (rata y perro), con la finalidad de poder comprobar la capacidad de predicción en el hombre al utilizar sólo dos especies animales utilizadas habitualmente en los estudios preclínicos.

Durante el proceso de validación del modelo alométrico simple (ver apartado 3.2.5.1.3) se ha realizado el análisis alométrico utilizando solamente los datos obtenidos en la rata y en el perro (modelo #753). Los estimados de los parámetros farmacocinéticos poblacionales alométricos para la lanreótida obtenidos a partir de los datos obtenidos en dos especies animales (rata y perro), aparecen representados en la Tabla 168.

La capacidad de predicción en el hombre del modelo alométrico utilizando dos especies se ha comprobado numéricamente y gráficamente. En la Tabla 169 se muestran los valores de parámetros farmacocinéticos en el hombre determinados por el modelo alométrico con dos especies (Alo2), por el modelo estructural básico (Pob) y por el modelo alométrico completo (Alo). En esta tabla se observa que los parámetros farmacocinéticos principales (CL y Vss) determinados por los dos modelos alométricos (modelo alométrico con dos especies y modelo alométrico completo) son en general muy similares entre sí, obteniéndose unos valores de aclaramiento de 36.8 y 35.7 l/h, respectivamente y unos valores para el volumen de distribución en estado estacionario de 52.55 y 48.01 l, respectivamente. El modelo alométrico en dos especies, obtiene una buena predicción del Vss en el hombre (52.55 y 50.84 l, en el modelo alométrico y en el modelo estructural básico, respectivamente), mientras que sobreestima el valor del aclaramiento (36.8 y 18.8 l/h, en el modelo alométrico y en el modelo estructural básico, respectivamente).

Parámetros		Ecuación alométrica				IIV (%)		Res. (%)		
CL	(l/h)	1.19	(6.5%)	W	0.815	(2.6%)	16.2%	(20.2%)	-	-
V2	(l)	0.152	(19.1%)	W	1.06	(6.9%)	68.0%	(38.9%)	-	-
Q3	(l/h)	0.717	(19.4%)	W	0.447	(20.8%)	-	-	-	-
V3	(l)	0.296	(10.4%)	W	0.642	(9.0%)	-	-	-	-
Q4	(l/h)	0.105	(13.0%)	W	0.710	(9.7%)	19.4%	(60.1%)	-	-
V4	(l)	1.48	(13.2%)	W	0.751	(7.2%)	-	-	-	-
KA^s	(h ⁻¹)	-	-	-	-	-	48.7%	(21.2%)	-	-
F1	-	0.657	(6.6%)	-	-	-	-	-	-	-
W_Add	%	-	-	-	-	-	-	-	0.07%	(19.1%)
W_Prop	%	-	-	-	-	-	-	-	43.8%	(6.1%)

IIV (%): Variabilidad interindividual expresada en coeficiente de variación (%)

Res (%): Variabilidad residual expresada en coeficiente de variación (%)

W_Add: modelo de error residual aditivo expresado en coeficiente de variación (%)

W_Prop: modelo de error residual proporcional expresado en coeficiente de variación (%)

^s: Se obtiene un valor de KA (h⁻¹) distinto para cada especie (rata y perro): 0.445 (7.0 %) y 0.790 (8.2 %), respectivamente.

Tabla 168. Parámetros farmacocinéticos poblacionales alométricos utilizando sólo dos especies animales (rata y perro).

Parámetros PK	Hombre		
	Alo 2	Pob	Alo
Peso corporal medio (kg)	67.364		
CL (l/h)	36.8	18.8	35.7
V2 (l)	13.18	3.59	6.43
Q3 (l/h)	4.7	12.2	10.6
V3 (l)	4.42	4.65	6.33
Q4 (l/h)	2.09	2.58	2.24
V4 (l)	34.9	42.6	35.2
KA (h⁻¹)	-	0.724	-
F1 (%)	65%	74%	65%
Vss (l)	52.55	50.84	48.01

Alo 2: Parámetros estimados por el modelo alométrico utilizando dos especies (#753)

Pob: Parámetros estimados por el modelo estructural básico (#527)

Alo: Parámetros estimados por el modelo alométrico final (#707)

Tabla 169. Comparación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales medios predichos por el modelo alométrico en dos especies, por el modelo estructural básico y por el modelo alométrico completo en el hombre.

En la Figura 184, se representa gráficamente el comportamiento farmacocinético medio de la lanreótida en el hombre predicho por el modelo alométrico con dos especies tras la administración de distintas vías de administración a una misma dosis (7 µg/kg). Para realizar las tres simulaciones, se han utilizado los valores medios de peso y dosis administrada, calculados a partir de los datos obtenidos en cada uno de los estudios farmacocinéticos realizados en el hombre, tal y como se detallan en la Tabla 157.

En estas gráficas, se representan los valores observados en el hombre (círculos granates) y los valores predichos del modelo alométrico con dos especies mediante el proceso de simulación realizado para cada vía de administración ensayada (bolus iv, administración sc y infusión iv). Las líneas punteadas inferior y superior que cubren el 90% de las predicciones, fueron construidas calculando para cada tiempo el percentil 5% y 95% de las 1000 simulaciones realizadas. También se representa el percentil 50% (línea azul).

Para realizar la simulación del perfil cinético después de la administración subcutánea de lanreótida en el hombre, se fijó el valor de la constante de absorción (KA) al valor de dicha constante estimado en el modelo estructural básico (0.724 h^{-1}).

En estas gráficas, se puede observar como las observaciones en las tres vías de administración ensayadas, en general, se encuentran dentro del rango de predicciones, pero con tendencia a ser infravalorado por parte del modelo. También se observa que el modelo alométrico con dos especies tiende a infravalorar más las observaciones correspondientes a los primeros tiempos de muestreo en las tres vías ensayadas.

Tanto los resultados numéricos como gráficos, confirman que el modelo alométrico con dos especies, a pesar de las diferencias encontradas, permite obtener una aceptable estimación de los parámetros farmacocinéticos en el hombre y que se obtienen unos resultados similares a los obtenidos con el modelo alométrico completo (tres especies). Además, este modelo permite simular con bastante precisión el perfil farmacocinético de la lanreótida en el hombre por tres vías de administración (bolus iv, administración sc y infusión iv).

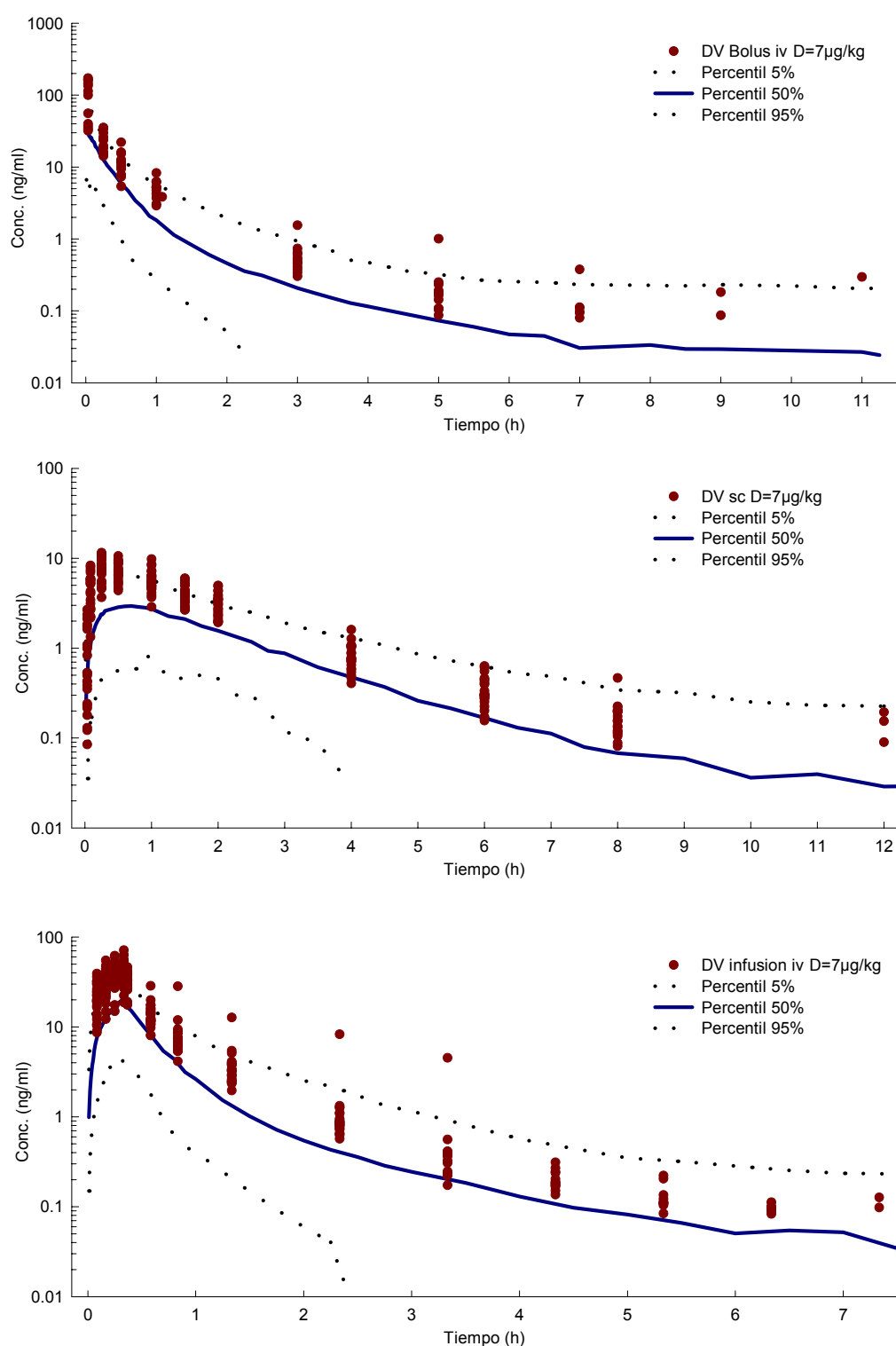


Figura 184. Representación gráfica de las concentraciones de lanreótida observadas (DV) y las concentraciones predichas por el proceso de simulación del modelo alométrico con dos especies, tras la administración de un bolus iv, solución sc e infusión iv a la dosis de 7 µg/kg en el voluntario sano.

3.3 REFERENCIAS

- ¹ Boxenbaum H. Interspecies scaling, allometry, physiological time, and the ground plan of pharmacokinetics. *J.Pharmacokinet.Biopharm.* 10 (2):201-225, 1982
- ² Mahmood I. Interspecies scaling: predicting clearance of anticancer drug in humans. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics* 21 (3): 275-278, 1996.