

# Estimation des paramètres PK à partir de données animales ou *in vitro*

## I. APPROCHES ALLOMETRIQUES

1. Modèle allométrique de base
2. Performances prédictives pour la clairance
3. Facteurs de correction

## II. ESTIMATION NON-ALLOMETRIQUE DE CL

1. Extrapolation à partir de l'animal
2. Extrapolation à partir du métabolisme *in vitro*

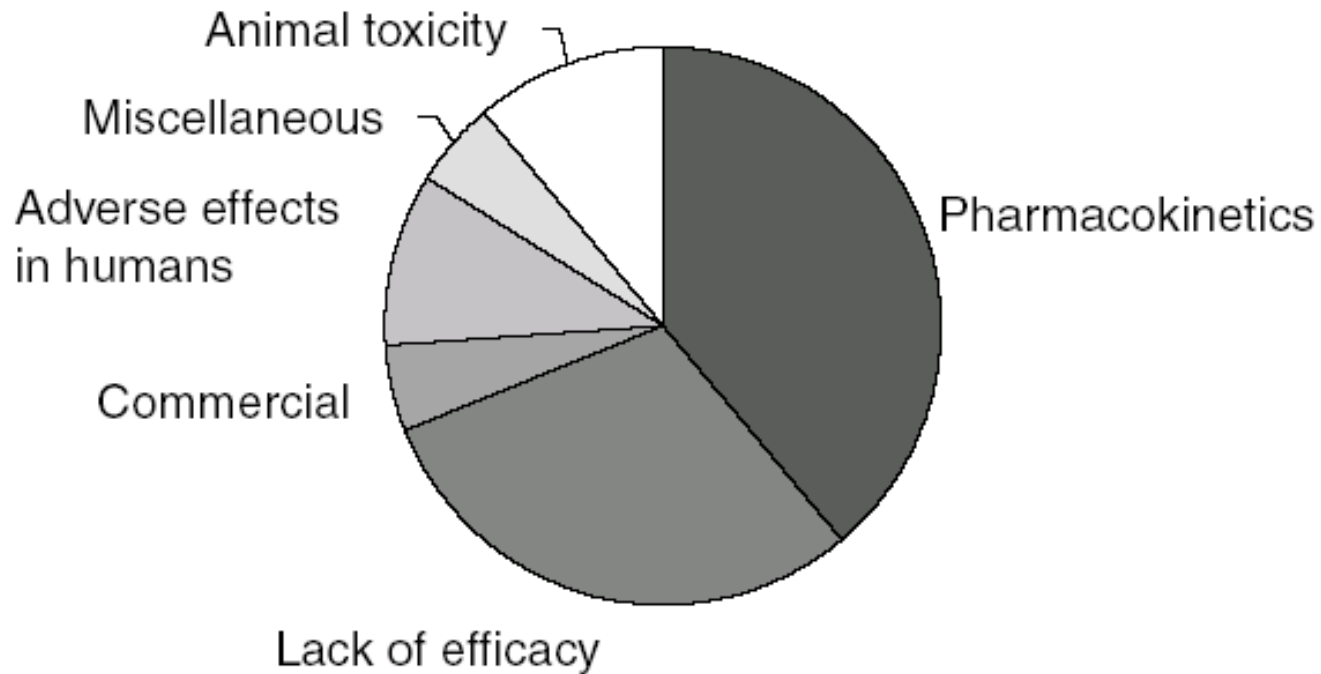
## III. ESTIMATION NON-ALLOMETRIQUE DU Vd

1. Extrapolation à partir de l'animal
2. Modèle PBPK

## IV. ESTIMATION DES AUTRES PARAMETRES

# Introduction

## Causes d'abandon des nouvelles molécules



# Introduction

## Causes d'abandon des nouvelles molécules

Les propriétés PK sont importantes pour le screening des molécules candidates. Causes de rejet:

- Demi-vie trop courte ou trop longue
- Biodisponibilité insuffisante
- Absence de pénétration dans le tissu-cible
- Risques toxiques liés à une pénétration tissulaire (cerveau, fœtus) ou à un polymorphisme génétique.

# Introduction

- Nécessité de disposer de techniques rapides de prédiction de la PK humaine.
- Historiquement, la première démarche = exploiter les similitudes chez les mammifères:
  - nature des organes
  - nombre et disposition des organes
  - nature des cellules
  - protéines et enzymes similaires
- Evolution vers les techniques *in vitro* ou *in silico*

# **Approches allométriques**

# Modèle allométrique de base

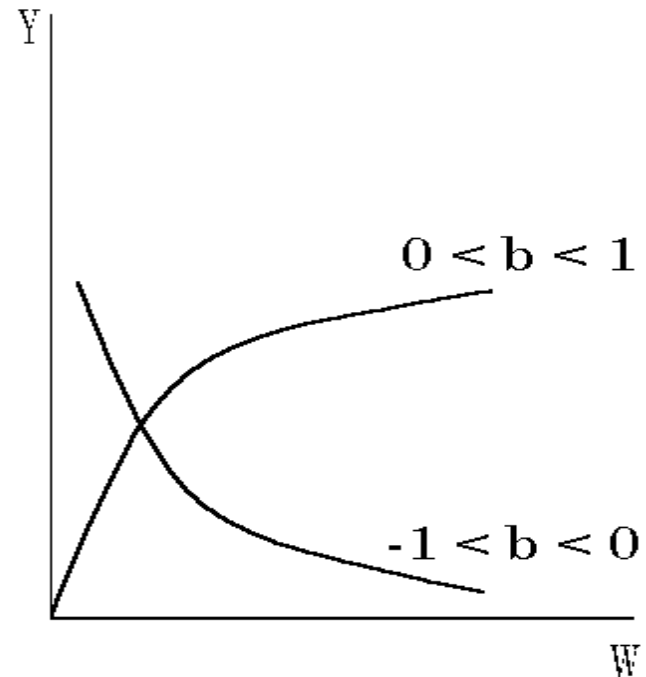
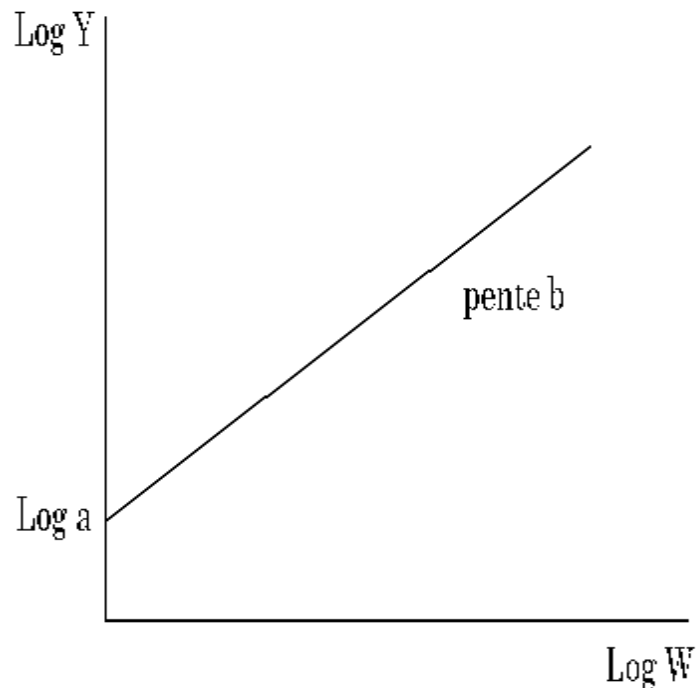
$$Y = a W^b \quad \text{et} \quad \text{Log } Y = \text{Log } a + b \text{ Log } W$$

Y = valeur du paramètre étudié

W = poids corporel

a = coefficient allométrique

b = exposant allométrique, compris entre -1 et +1



# Paramètres considérés en allométrie

Clairance totale:  $CL = CL_R + CL_H$

Volume de distribution:  $V_c, V_\beta, V_{ss}$

Demi-vie d'élimination:  $t_{1/2} = \text{Log}(2) V_\beta / CL$

- Les paramètres décrivant l'absorption ( $F, K_a$ ) ne sont pas décrits par des relations allométriques: seules les données IV peuvent être utilisées.

- A partir d'hypothèses très générales, il a été démontré que la valeur de  $b$  est de  $3/4$  pour la clairance et  $4/4$  pour le  $V_d$  (West, Science 1997, 1999).

# Valeurs de l'exposant allométrique

Table 1 Values of allometric exponents for variables of the mammalian cardiovascular and respiratory system predicted by the allometric model compared with empirical observations

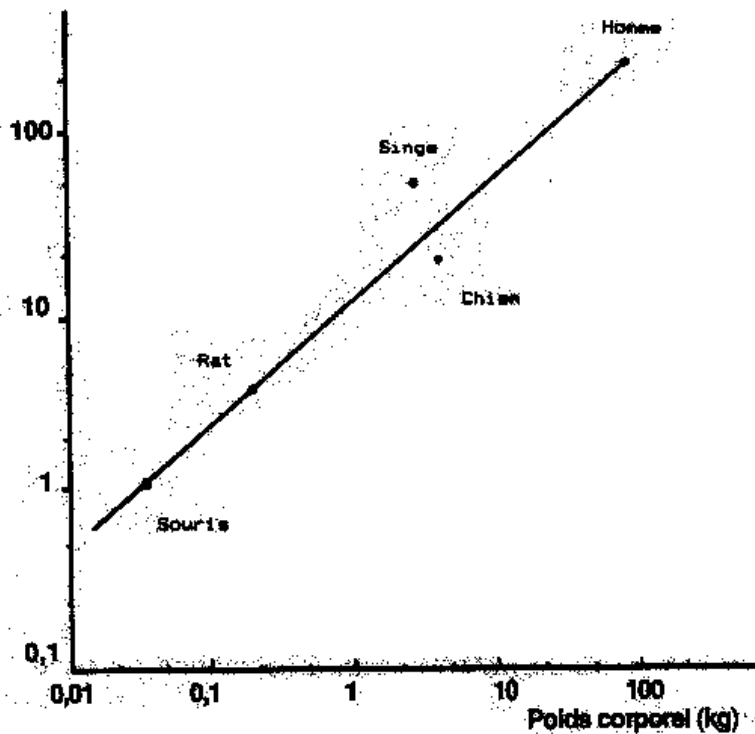
Variable	Predicted	Observed
Blood volume	1	1
Tidal volume	1	1.041
Skeletal mass	1	1.08
Cardiac stroke volume	1	1.03
Lung volume	1	1.05
Cardiac output	0.75	0.74
Metabolic rate	0.75	0.75
Volume flow to lung	0.75	0.8
Total lung resistance	-0.75	-0.7
O <sub>2</sub> consumption rate	0.75	0.76
Glucose turnover	0.75	0.75
Circulation time	0.25	0.25
Cardiac frequency	-0.25	-0.25
Respiratory frequency	-0.25	-0.26

Data taken from West et al. (30).

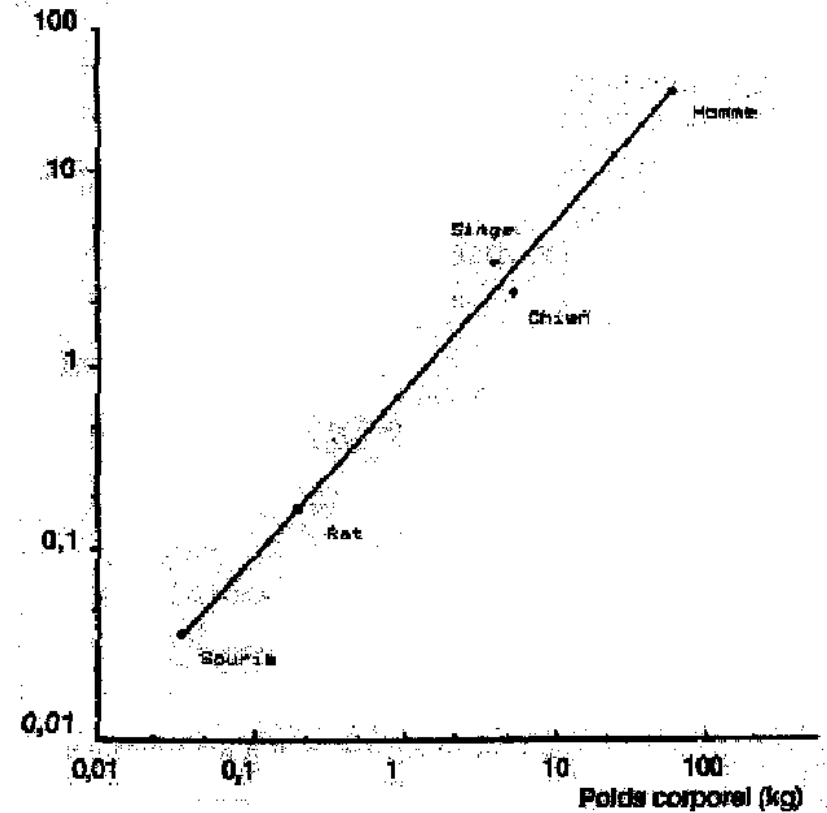


# Exemple du methotrexate

Clairance  
plasmatique  
(ml/min)



Volume de  
distribution  
(l)



Relation allométrique de la clairance totale plasmatique du méthotrexate chez 5 espèces animales.

D'après H. BOXENBAUM, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 10, N° 2, 1982

Relation allométrique du volume de distribution du méthotrexate chez 5 espèces animales.

# Exemple du methotrexate

- Clairance totale déterminée chez 5 espèces animales:

$$CL \text{ (ml/min)} = 10.9 W^{0.690}$$

- Clairance prédite chez l'homme:

$$CL = 10.9 \times 70^{0.690} = 204 \text{ ml/min}$$

- Volume de distribution:

$$V\beta \text{ (L)} = 0.859 W^{0.918}$$

- Volume prédit chez l'homme:

$$V\beta = 0.859 \times 70^{0.918} = 42 \text{ L}$$

- Demi-vie prédite chez l'homme:

$$t_{1/2} = \text{Log}(2) \times 42 / (0.204 \times 60) = 2.4 \text{ h}$$

# Remarques

- Estimation de la CL humaine à partir d'une seule CL animale

$$\text{CL homme} = \text{CL animal} \times (\text{W homme} / \text{W animal})^b$$

- La clairance est le paramètre unique qui relie la posologie à la concentration plasmatique moyenne  $C_{ss}$  :

$$\text{Posologie (mg/h)} = \text{CL} \times C_{ss}$$

- La clairance permet donc de calculer la posologie nécessaire pour atteindre la  $C_{ss}$  désirée (mise en évidence chez l'animal).
- La méthode fonctionne si les processus de clairance sont semblables entre l'homme et l'animal.

# Performances prédictives de l'allométrie pour la clairance

- Mesure de la CL de 103 médicaments chez le rat, le chien, le singe et l'homme.
- Prédiction de la CL humaine par allométrie basée sur 2 ou 3 espèces animales.
- Critère de jugement: % de prédiction correcte (= compris entre 0.5 fois et 2 fois la valeur vraie).

Espèces considérées	% prédiction correcte
Rat, Chien, Singe	53
Rat, Chien	45
Rat, Singe	36
Chien, Singe	18

Conclusion:  
performances  
médiocres

# Facteurs de correction de l'allométrie pour la clairance (1)

La clairance prédite chez l'homme est souvent très supérieure à la valeur mesurée:

MOLÉCULE	CL mesurée L/h	CL prédite L/h	Rapport
Cisplatine	6.0	23.2	3.9
Cycloposphamide	12.0	37.6	3.1
Cyclosporine	16.4	43.1	2.6
Erythromycine	29.5	86.7	2.9
Diazepam	1.6	51.7	32.3
Warfarine	0.24	2.64	11.0
Acide valproïque	0.65	12.5	19.2

# Facteurs de correction de l'allométrie pour la clairance (2)

- Le poids du cerveau (BW: Brain Weight) de l'homme est 3.4 fois plus élevé que sa valeur prédite par allométrie.
- La durée de vie de l'homme (MLP : Maximum Life span Potential) est 2.2 fois plus élevée que sa valeur prédite par allométrie.
- Deux types de facteurs de correction:
  1. Liés à l'évolution de l'espèce:
    - BW, MLP
  2. Liés à la voie d'élimination:
    - rénale: débit de filtration glomérulaire (GFR)
    - métabolique: BW, MLP
    - biliaire: débit biliaire et activité de l'UDPGT

# Facteurs de correction de l'allométrie pour la clairance (3)

Relation allométrique modifiée avec un facteur de correction (Fac):

$$CL.Fac = a W^b$$

où Fac = BW, MLP, GFR, Qbile, UDPGT de l'espèce considérée.

% de prédiction correcte de CL humaine à partir  
de CL rat, chien, singe, selon Fac

Aucun	MLP	BW	GFR
53	38	45	52

Conclusion: pas d'amélioration

# **Estimation non-allométrique de la clairance**



# Extrapolation à partir de la clairance animale

- Extrapolation basée sur le débit sanguin hépatique Qh:  
$$CL \text{ humaine} = CL \text{ animale} \times (Qh \text{ homme} / Qh \text{ animal})$$
- Valeur de Qh en ml/min/kg :  
Rat 85, Chien 30, Singe 45, Homme 21.

% de prédiction correcte de CL humaine à partir de CL rat, chien, singe. 103 médicaments (*Ward KW, 2005*)

Rat	Chien	Singe
43.7	48.5	68

Conclusion: la clairance mesurée chez le singe permet une prédiction correcte pour 2/3 des molécules

# Extrapolation de la clairance

## à partir du métabolisme *in vitro*

1. Mesurer  $CL_i$  *in vitro* sur microsomes ou hépatocytes:

$$CL_i = V_m / K_m \quad \text{en } \mu\text{L}/\text{min}/\text{mg de protéine}$$

ou  $\mu\text{L}/\text{min}/10^6$  hépatocytes

2. Calculer  $CL_i$  *in vivo* en ml/min:

Quantité de microsomes	60 mg / g de foie
Nombre d'hépatocytes	$1.09 \cdot 10^8$ /g de foie
Poids du foie (g)	$37.0 W^{0.87}$

3. Calculer  $CL_h$  par un modèle de clairance:

$$CL_h = f_u \cdot Q \cdot CL_i / (Q + f_u \cdot CL_i) \text{ (modèle well-stirred)}$$

Débit hépatique  $Q$  (mL/min) chez l'Homme:

$$Q_{\text{sang}} = 1800, Q_{\text{plasma}} = 1000$$

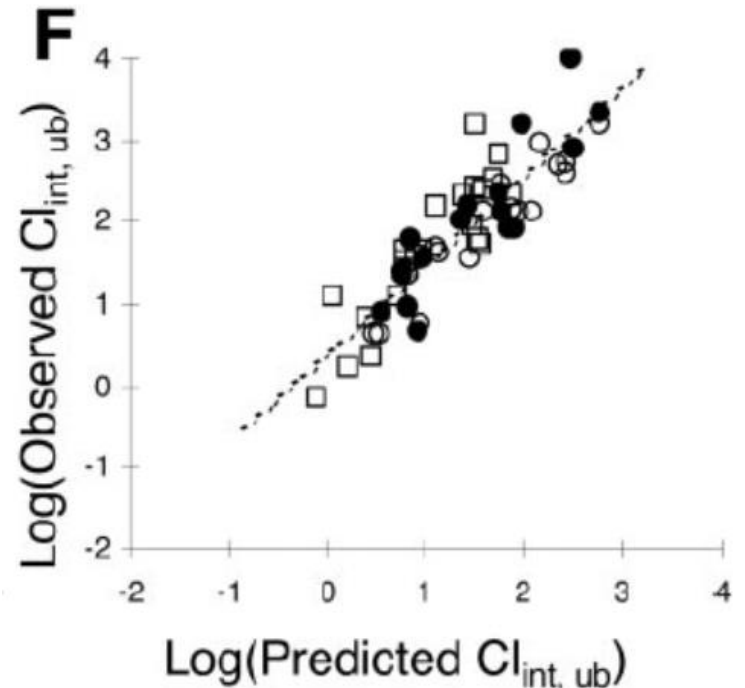
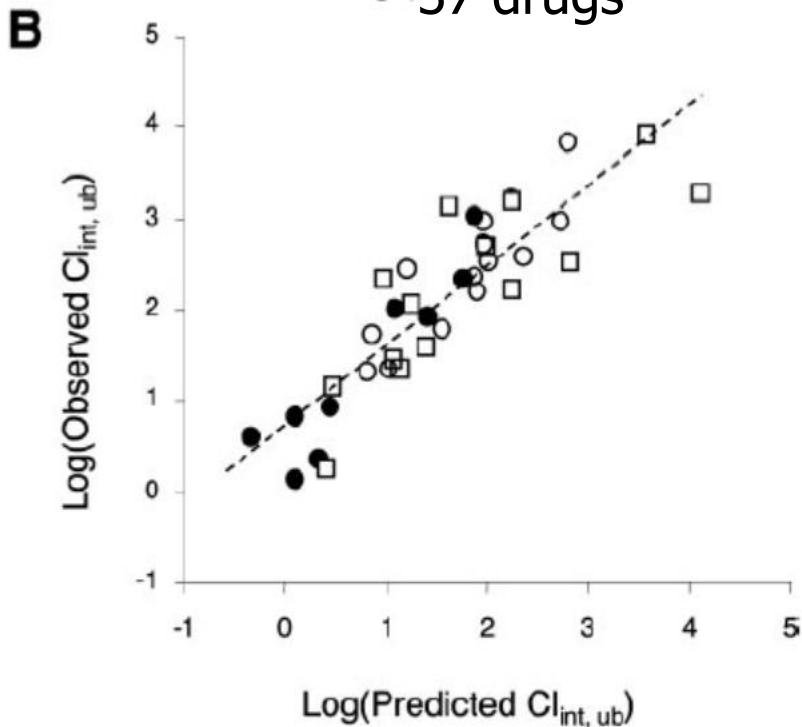
4. Calculer  $CL$  totale = somme des clairances

# Extrapolation de la clairance

à partir du métabolisme *in vitro*

With human microsomes  
- 37 drugs

With human hepatocytes  
57 drugs



# Extrapolation de la clairance

## exemple du diazépam

CL sanguine prédite chez l'homme par allométrie: 860 ml/min

	Rat Microsome	Rat Hépatocyte	Homme Microsome
CLi in vitro μL/min	80 / mg prot	80 / 10 <sup>6</sup> cell	30 / mg prot
Facteurs de conversion	60 mg/g, 11 g	1.1 x 10 <sup>8</sup> cell/g, 11 g	60 mg/g, 1500 g
CLi foie entier, ml/min	53	97	2700
fub	0.22	0.22	0.034
Qh ml/min	17	17	1800
<b>CLh prédite</b>	<b>7</b>	<b>9.5</b>	<b>87</b>
<b>CLh mesurée</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>48</b>

# Causes d'erreur dans la mesure des clairances in vitro (1)

## 1. Liaisons non spécifiques :

- Le contenu en protéines et en phospholipides influencent  $f_u$  et donc l'affinité mesurée.

## 2. Cinétiques non-michaeliennes :

- autoactivation : amitriptyline, carbamazépine, diazépam, nifédipine
- autoinhibition : midazolam, nifédipine, terfénadine

# Causes d'erreur dans la mesure des clairances *in vitro* (2)

3. Sources artéfactuelles de cinétique non-michaelienne :

Déplétion excessive de substrat, métabolisme séquentiel, liaison non-spécifique saturable, transport actif saturable dans les hépatocytes, solubilité limitée dans le milieu d'incubation.

4. Phénomène d'hétéroactivation :

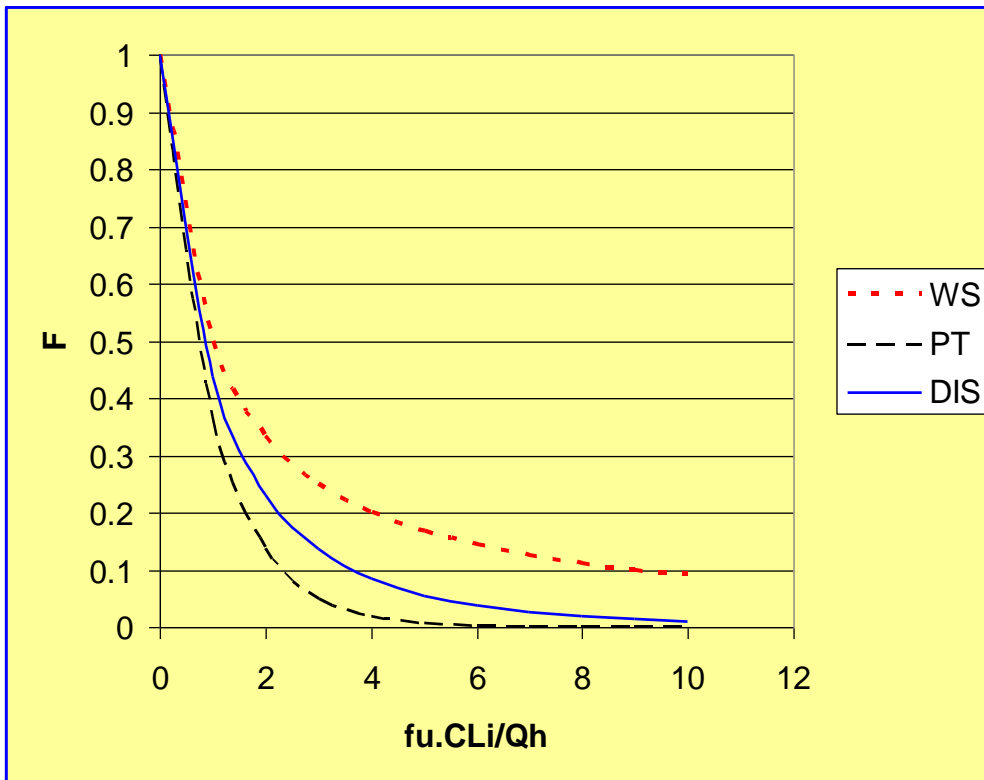
- *in vivo*, la clairance augmente en présence d'une hormone.
- ex : diazépam / testostérone

Nombreuses sources de biais qui expliquent en partie les discordances avec la valeur mesurée *in vivo*.

# Causes d'erreur dans l'extrapolation

## modèle de clairance hépatique

- Il existe différents modèles de clairance hépatique pour relier  $Q_h$ ,  $f_u$  et  $CL_i$  à  $CL_h$
- Leurs prédictions divergent pour les médicaments fortement métabolisés



- modèle "well-stirred" (WS)
- modèle "parallel tubes" (PT)
- modèles de dispersion (DIS)

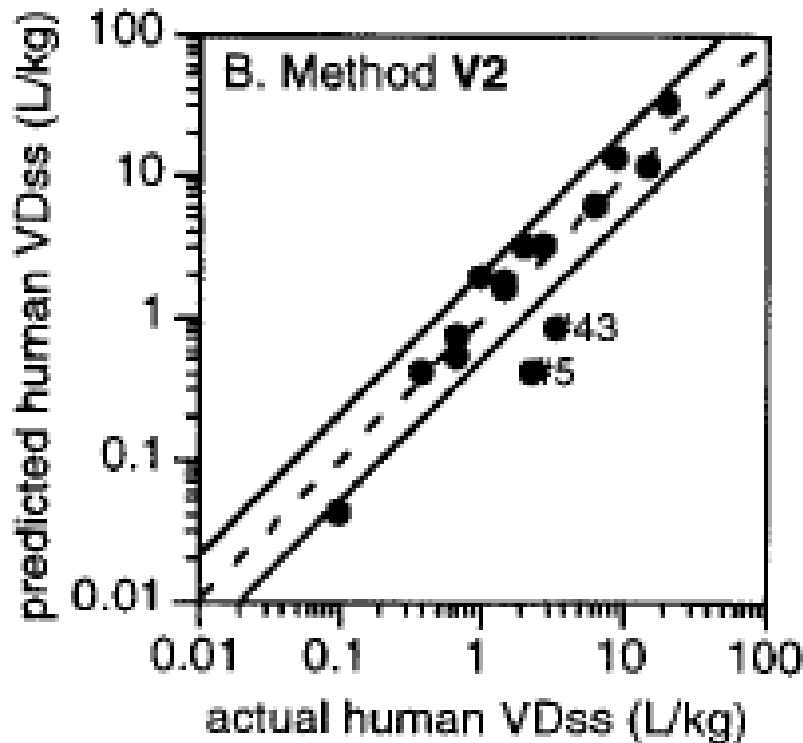
# **Estimation non-allométrique du volume de distribution**



# Extrapolation à partir du Vd animal

$Vd_{\text{humain}} = Vd_{\text{animal}} \times (fu_{\text{homme}} / fu_{\text{animal}})$  en L/kg

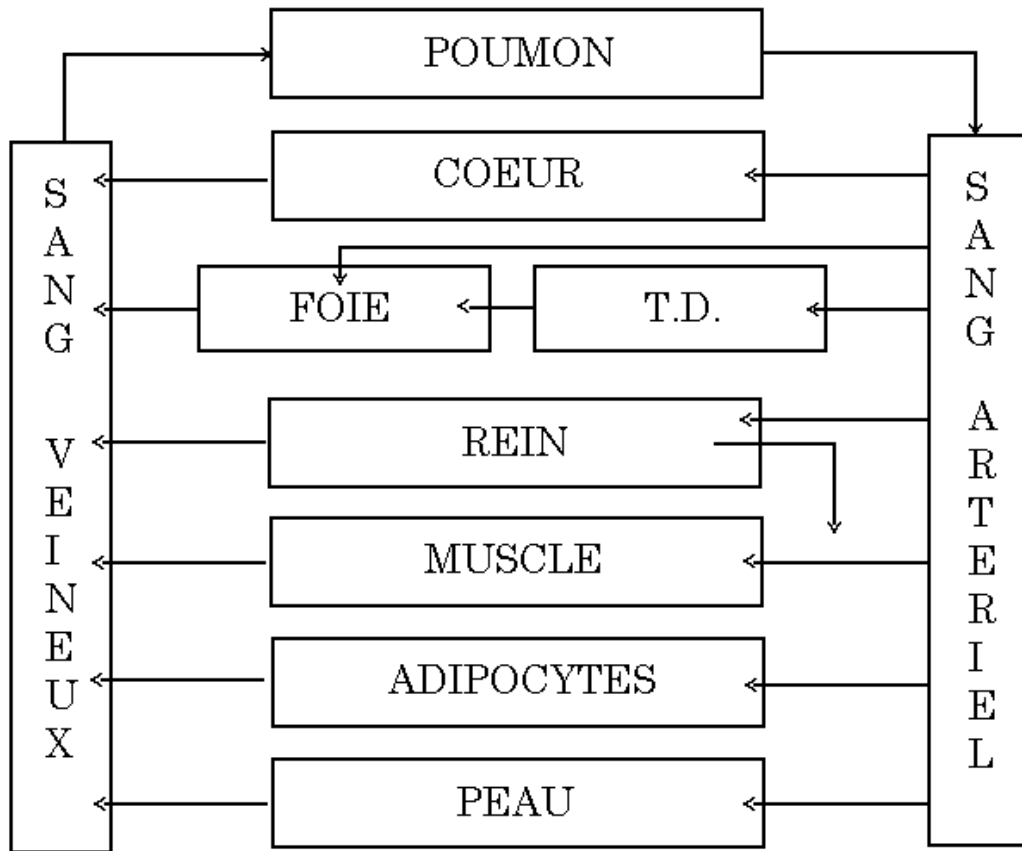
Extrapolation basée sur le Vdss mesuré chez le chien par voie IV sur 16 médicaments :



Les traits pleins  
représentent une erreur  
d'un facteur 2.

Cette méthode suppose que les liaisons tissulaires sont comparables chez l'animal et chez l'homme.

# Extrapolation du Vd basée sur un modèle Physiologically-Based Pharmacokinetic



Exemple de  
modèle PBPK

# Caractéristiques des modèles PBPK

## Physiologically-Based Pharmacokinetic

- Modèles compartimentaux
- 1 organe est représenté par 1, 2 ou 3 compartiments (sang, extravasculaire, intracellulaire)
- Les compartiments sont connectés selon l'anatomie
- Les clairances de transfert sont égales au débits sanguins physiologiques
- Les volumes des compartiments sont égaux aux volumes liquidiens physiologiques
- Les transferts sont décrits par un système d'équations différentielles
- Le modèle permet de simuler la concentration dans tous les compartiments

# Extrapolation du Vd basée sur un modèle PBPK

## Principe

1. Déterminer les coefficients de partage dans les n organes:

$$Kp_i = C_{ss \text{ dans tissu } i} / C_{ss \text{ artériel}}$$

2. Utiliser les valeurs des volumes physiologiques des organes  $V_i$  et du plasma  $V_p$ .

3. Calculer le volume de distribution

$$V = V_p + \sum(V_i * Kp_i)$$

# Extrapolation du Vd basée sur un modèle PBPK

## Détermination des coefficients de partage

1. Méthode expérimentale: perfusion à l'équilibre chez un animal

$$K_p = C_{ss} \text{ dans tissu} / C_{ss} \text{ artériel}$$

2. Méthodes semi-expérimentales:

A. Surcharge ex-vivo d'un homogénat tissulaire

B. Détermination:

- du rapport  $C_{\text{sanguine}} / C_{\text{plasmatique}}$ ,

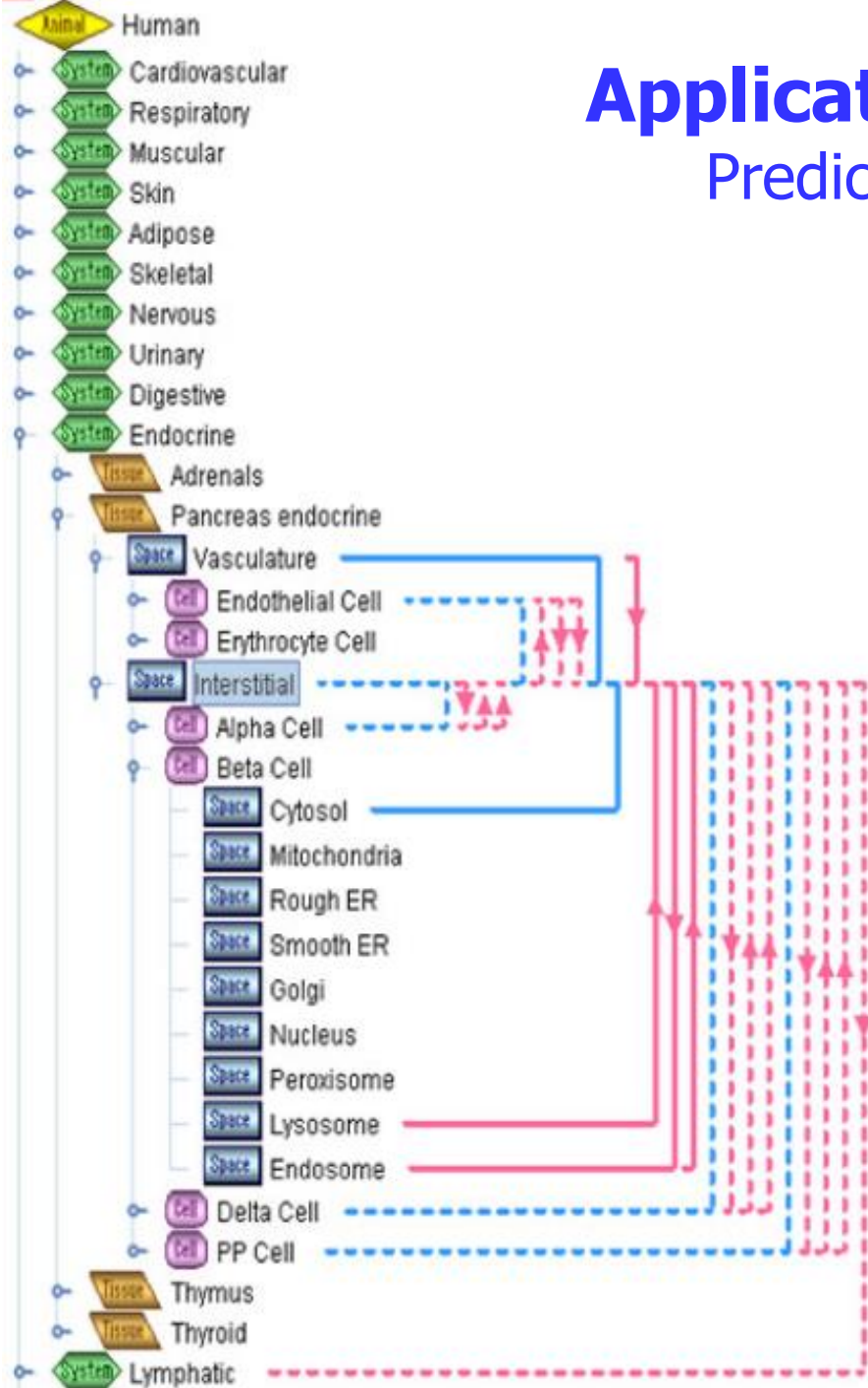
- de la fraction libre  $f_u$ ,

- du pKa et des coeff. de partage huile/eau et octanol/eau (*in silico*)

puis calcul des  $K_p$  tissulaires par un modèle physiologique basé sur la teneur en phospholipides et/ou des protéines des tissus.

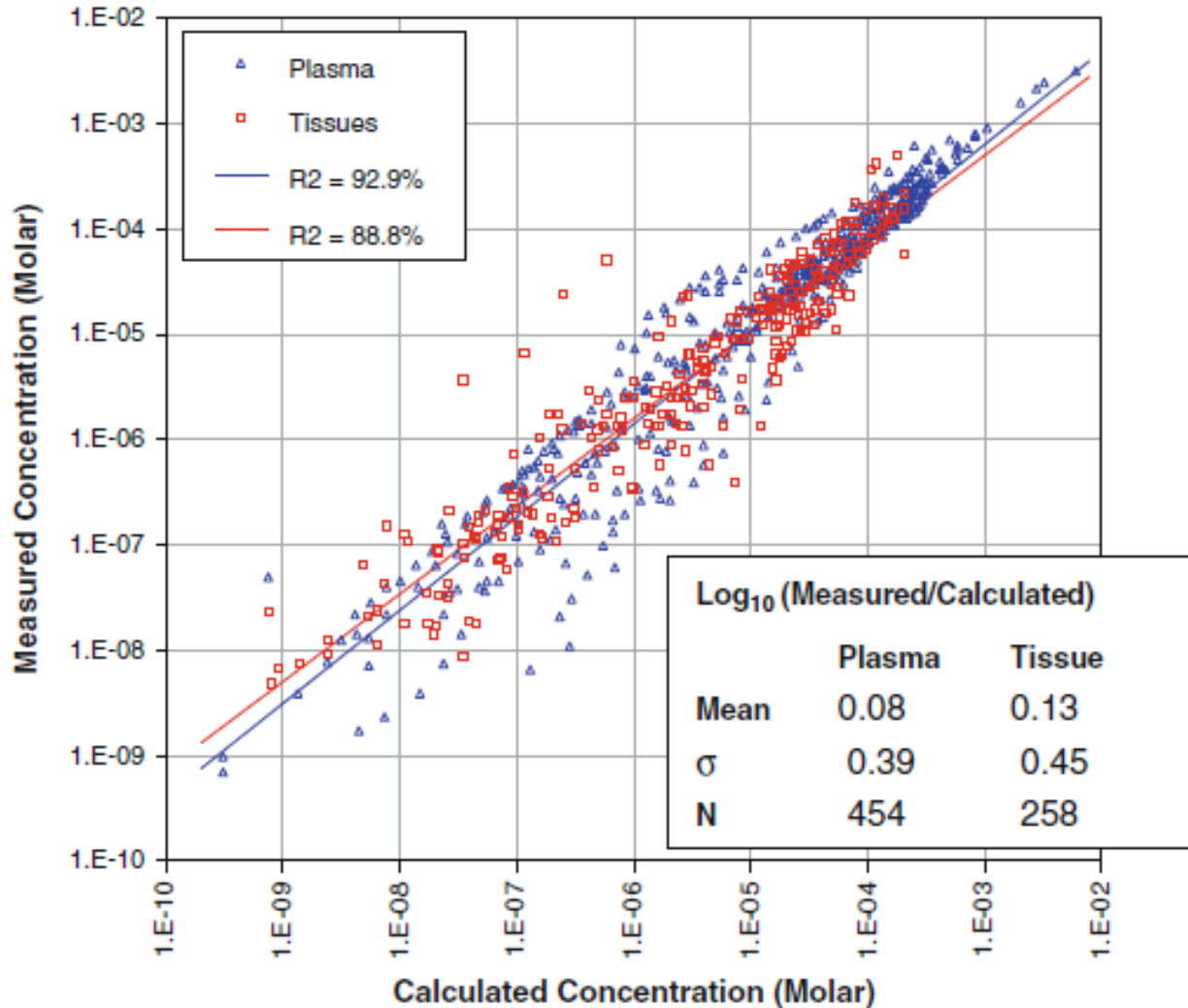
# Applications des modèles PBPK

## Prediction in silico avec BioDMET



# Applications des modèles PBPK

Prediction in silico avec BioDMET



26 drugs

IV administration

3 species

(human, mouse, rat)

454 points in plasma

258 points in tissues

# Extrapolation basée sur un modèle PBPK

## Ceftazidime

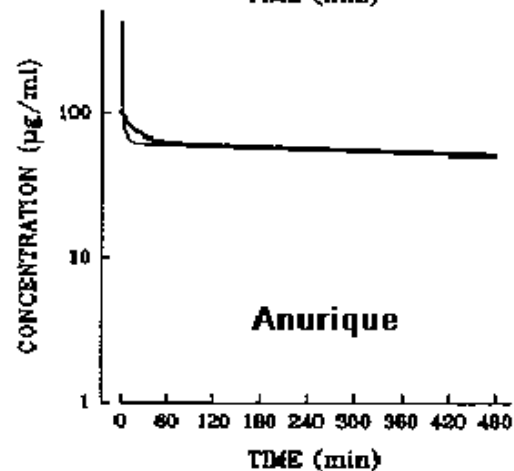
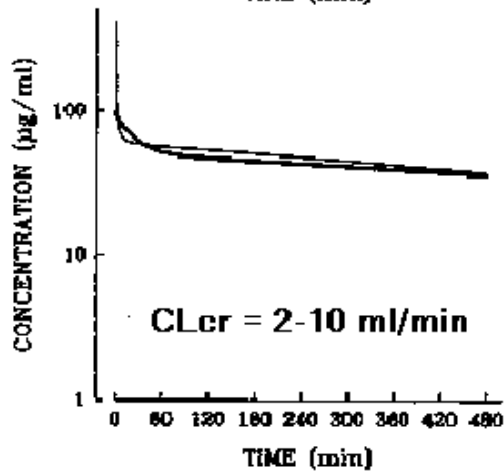
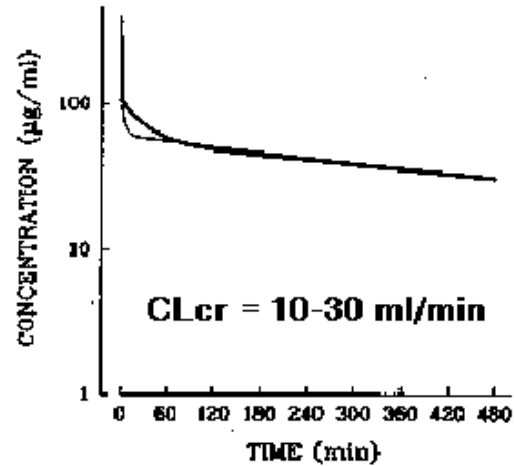
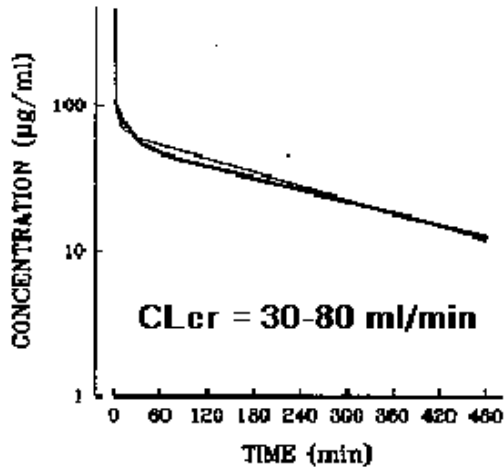
- Ceftazidime IV, extrapolation rat-homme.
- Modèle tissulaire :  
poumon-cœur-muscle-peau-os-intestin-foie-rein
- Modèle allométrique pour la clairance
- Prédiction de la cinétique plasmatique chez l'homme en fonction de  $CL_{creat}$



# Extrapolation basée sur un modèle PBPK

## Ceftazidime

Ceftazidime 15 mg/kg IVB Homme



Le modèle PBPK permet aussi la prédiction en situation pathologique

— Modèle bicompartimental sur données réelles  
- - - Prédiction modèle physiologique à partir du rat

# Extrapolation basée sur un modèle PBPK

## Remarques

- Approche PBPK est beaucoup plus puissante que les autres techniques
- Mais la mise en œuvre est beaucoup plus longue et complexe
- La partie logiciel / programmation est résolue : PKSIM, SIMCYP, ...
- L'estimation des  $K_p$  *in silico* est en progrès.

# **Estimation des autres paramètres**

# Estimation des autres paramètres

## Demi-vie et Biodisponibilité

- Détermination de la demi-vie

$$T_{1/2} \text{ prédite} = 0.693 \times V \text{ prédite} / CL \text{ prédite}$$

L'erreur de prédiction est plus importante que sur chacun des paramètres isolés.

- Détermination de la biodisponibilité

$$F = F_{abs} \times [ 1 - (CL_h/Q_h) ]$$

$F_{abs}$  = fraction de la dose passant dans la veine porte

$CL_h$  = clairance hépatique prédite chez l'homme

$Q_h$  = débit sanguin hépatique chez l'homme

Problème : détermination de  $F_{abs}$  ...

# Conclusions

1. L'allométrie n'est plus une approche recommandée (sauf pour la phase I): trop peu précise, trop coûteuse expérimentalement.
2. Prédiction de CL sera basée sur CL *in vitro* associée à un modèle de clairance.
3. Prédiction du Vd sera basée sur l'affinité pour les protéines et les lipides associée à un modèle de Kp.
4. Une prédiction est considérée comme correcte si elle est juste à un facteur 2 près.
5. De nombreux problèmes méthodologiques sur ces approches sont en cours d'évaluation.
6. Développement des méthodes *in silico* pour arriver à des relations "structure-propriétés" (Quantitative Structure Property Relationship) en PK.