

## **Validación de la técnica de modelado virtual multinivel en PBPK con la herramienta PhysPK Biosimulation Software**

Reig-López, J<sup>1,2</sup>, Mangas-Sanjuán, V<sup>1,2</sup>, Merino-Sanjuán, M<sup>1,2</sup>, Prado-Velasco, M<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universitat de València, Burjassot, València, 46100, Spain; <sup>2</sup>Instituto Interuniversitario de Reconocimiento Molecular y Desarrollo Tecnológico, Burjassot, València, 46100, Spain; <sup>3</sup>Grupo de Modelado Multinivel en Bioingeniería, Departamento de Ingeniería Gráfica, Escuela Técnica Superior de Ingeniería, Universidad de Sevilla, Sevilla, 41092, Spain.

**[Objetivo]** Evaluar la capacidad predictiva de PhysPK Biosimulation Software (PhysPK) frente a NONMEM e identificar los procesos que condicionan las diferencias farmacocinéticas entre una aproximación fisiológica y una semi-fisiológica.

**[Metodos]** Partiendo de un modelo teórico con administración oral, disolución limitada por la solubilidad, incorporación de tránsito intestinal, expresión variable de transportadores de secreción intestinales, metabolismo intestinal y hepático, distribución del fármaco (PD) a un compartimento periférico y excreción renal de los metabolitos primario (PM) y secundario (SM), se desarrollaron diferentes versiones para llevar a cabo una serie de comparativas a nivel de a) software (PhysPK vs NONMEM), b) aproximaciones metabólicas (aclaramiento intrínseco vs tasas de extracción) y c) abordajes (modelado plano basado en sistemas de ecuaciones vs modelado virtual multinivel). Una batería de 32 escenarios con 24 pacientes cada uno fue ensayada en cada comparación. Los valores calculados de AUC y  $C_{max}$  fueron sometidos a evaluación por medio del Error Relativo (RE), Error Medio Absoluto (MAE) y Raíz cuadrada del Error Cuadrático Medio (RMSE). También se correlacionaron las concentraciones plasmáticas ( $C_p$ ) de cada versión en cada comparativa.

**[Resultados y Discusión]** Comparativa de software (NONMEM como referencia): los valores medios de RE para PD, PM y SM fueron 3.96, 6.61 y 5.81 %, respectivamente, para AUC y 0.16, 2.92, 1.53 %, respectivamente, para  $C_{max}$ . Las diferencias encontradas se atribuyen a la propagación de un error local del método de integración ligado a la precisión exigida a la herramienta de simulación. Comparativa de aproximaciones metabólicas (tasa de extracción como referencia): los resultados obtenidos al comparar dos versiones planas del modelo teórico con diferente aproximación de los procesos metabólicos para PD, PM y SM fueron -4.80, 3.81, 3.85 %, respectivamente, para AUC y -5.36, 4.55 y 4.46 %, respectivamente, para  $C_{max}$ . Las diferencias encontradas señalan

al metabolismo como el proceso crítico de nuestro modelo y ponen de manifiesto que la aproximación elegida puede condicionar los valores obtenidos de AUC y  $C_{max}$ . Comparativa de abordajes (modelado plano basado en sistemas de ecuaciones como referencia): las diferencias en AUC y  $C_{max}$  para PD de la comparativa anterior coinciden con las diferencias halladas al comparar una versión fisiológica multicapa con una versión plana basada en tasas de extracción. Sin embargo, la comparación con la versión plana basada en aclaramientos intrínsecos muestra una correlación perfecta entre ambos abordajes con diferencias inexistentes para los valores de AUC y  $C_{max}$  de PD. Estos resultados señalan al abordaje basado en aclaramientos intrínsecos como una aproximación más fidedigna a un modelo fisiológico.

**[Conclusiones]** PhysPK se presenta como un software válido para el modelado PBPK y que presenta la facilidad del modelado virtual multinivel para crear modelos fisiológicos sin necesidad de implementar explícitamente las ecuaciones que definen los procesos farmacocinéticos. La aproximación al metabolismo en los modelos planos basados en sistemas de ecuaciones es crucial ya que pueden condicionar el resultado de los parámetros de exposición AUC y  $C_{max}$ .