

Simulación del comportamiento biofarmacéutico de una formulación de liberación controlada utilizando el programa SIMCYP

Autores: Pereira Díaz, L; Arévalo Pérez, R¹, Maderuelo Martín, C¹, Lanao, J. M¹.

¹Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca, Salamanca, 37007, España.

jmlanao@usal.es

[Objetivo]

Estudio y simulación del comportamiento *in vivo* de sistemas matriciales de liberación controlada a nivel del colon con diferente recubrimiento pelicular mediante el apoyo del software informático SimCyp (Modelo ADAM).

[Metodos]

Creación de una hoja de trabajo para el fármaco objeto de estudio en la biblioteca del software SimCyp® Simulator. A través del modelo ADAM se simularon *in vivo* los niveles plasmáticos de metronidazol como fármaco modelo en una población adulta, introduciendo los datos de la cinética de liberación *in vitro* obtenidos experimentalmente de formulaciones sin recubrir y con recubrimiento pH-dependiente y tiempo dependiente en distintas proporciones. Finalmente, se realizó una regresión lineal entre los datos obtenidos *in vitro* y los obtenidos de la simulación *in vivo*.

[Resultados y Discusión]

Los resultados de la simulación *in vivo* mostraron que tanto la fracción máxima absorbida como la máxima concentración plasmática de fármaco modelo son, respectivamente, 0,12-1,2 mg/L para el recubrimiento pH-dependiente y 0,16-1,46 mg/L para el recubrimiento tiempo dependiente, frente a aquellas formulaciones sin recubrir que mostraron un perfil de liberación inmediata en el que la absorción del fármaco es total o casi total. Los comprimidos recubiertos tanto con polímero pH-dependiente como tiempo dependiente mostraron unos perfiles similares, siendo la liberación de fármaco mayor cuanto menor es el porcentaje en incremento de peso de la cubierta. A pesar de esta similitud los mecanismos que rigen la liberación en ambas formulaciones son distintos como queda reflejado al comparar la fracción absorbida de fármaco en los distintos tramos del tracto gastrointestinal. El resultado de la regresión lineal de los datos *in vitro* frente a los obtenidos de la simulación *in vivo* muestra una correlación con valores de $R^2 > 0.90$ en todos los casos.

[Conclusiones]

1. Los datos de fracción absorbida y concentración plasmática de fármaco son menores en las formulaciones recubiertas que los obtenidos para una formulación de liberación inmediata.
2. El porcentaje de fármaco absorbido es tanto mayor cuanto menor es el porcentaje de recubrimiento.

3. Las formulaciones de liberación controlada presentan una liberación lenta que evita la liberación y absorción del fármaco modelo en la parte alta del tracto gastrointestinal.
4. Los resultados *in vivo* obtenidos tras la simulación presentan una buena correlación con los datos experimentales de disolución *in vitro*.

[Referencias]

1. Sumer, C., et al. Predictive performance of Simcyp default models of cytochrome P450 modulators in different clinical scenarios. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2019; 34(1): S69.
2. Certara: The Standard for Population-based Pharmacokinetic Modeling and Simulation [Internet]. Princeton, USA 2018.
3. Cherian, P.T., et al. Gastrointestinal localization of metronidazole by lactobacilli-inspired tetramic acid motif improves treatment outcomes in the hamster model of *clostridium difficile* infection. *Journal of Chemotherapy*. 2015; 70(11): 3061-3069.
4. Idkaidek, N.M., et al. Enhancement of oral absorption of metronidazole suspension in humans. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2009; 50(2): 213-216.