



# II Workshop en Modelización Farmacocinética y Farmacodinámica:

Aplicación de NONMEM para el desarrollo  
e interpretación de modelos FC/FD

Vitoria-Gasteiz  
22-23 Noviembre 2012

ISBN: 978-84-9860-769-7



© Euskal Herriko Unibertsitateko Argitalpen Zerbitzua  
Servicio Editorial de la Universidad del País Vasco

ISBN: 978-84-9860-769-7

---

# INSTITUCIONES COLABORADORAS

---



erman ta zabal zazu



Universidad del País Vasco    Euskal Herriko Unibertsitatea

ARABAKO CAMPUSEKO ERREKTOREORDETZA  
VICERRECTORADO DEL CAMPUS DE ÁLAVA



Arabako Foru Aldundia  
Diputación Foral de Álava







---

# COMITÉS

---

## Comité Organizador

Alicia Rodríguez Gascón

Arantxazu Isla Ruiz

M<sup>a</sup> Angeles Solinís Aspiazu

Ana del Pozo Rodríguez

Eduardo Asín Prieto

### Colaboradores

Paola Stephanie Apaolaza Gallegos

Ana Beloqui García

Aritz Pérez Ruiz de Garibay

Amaia Soraluze Olañeta

## Comité Científico

Alicia Rodríguez Gascón (Universidad del País Vasco, UPV/EHU)

Carlos Fernández Teruel (PharmaMar)

María Jesús Garrido (Universidad de Navarra)

Matilde Merino Sanjuán (Universidad de Valencia)

Dolores Santos Buelga (Universidad de Salamanca)

Belén Valenzuela (Hospital San Jaime, Alicante)

Marta Valle Cano (Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, Barcelona)



---

# **PROGRAMA CIENTÍFICO**

---



## Jueves, 22 de Noviembre de 2012

**9:00-9:30** **Entrega de documentación y sesión inaugural**  
Eugenio Ruiz Urrestarazu. Vicerrector del Campus de Álava UPV/EHU  
Mailo Virto Lekuona. Decana de la Facultad de Farmacia UPV/EHU

### SESIÓN 1

#### Modelos FC/FD: Desarrollo e interpretación de modelos

*Sesión de exposición teórica seguida de realización y evaluación práctica*

**9:30-11:30** **Introducción al análisis farmacocinético con NONMEM: construcción de una base de datos y archivos control**  
Carmen Navarro Fontestad. Universitat de València

**11:30-12:00** Pausa café

**12:00-14:00** **Introducción al análisis farmacocinético con NONMEM: exploración, evaluación y validación de resultados de los modelos**  
Víctor Mangas Sanjuán. Universidad Miguel Hernández de Elche

**14:00-16:00** Comida

### SESIÓN 2

#### Modelos FC/FD: Implementación de modelos farmacodinámicos en la modelización farmacocinética/farmacodinámica

*Sesión de exposición teórica seguida de realización y evaluación práctica*

**16:00-17:00** **Iniciación al Modelado de la Respuesta Farmacológica a través de NONMEM**  
Zinnia Parra-Guillén, Iñaki F. Trocóniz, M<sup>a</sup> Jesús Garrido.  
Universidad de Navarra

**17:00-17:30** Pausa café

**17:30-18:30** **Iniciación al Modelado de la Respuesta Farmacológica a través de NONMEM. SESIÓN PRÁCTICA**  
Zinnia Parra-Guillén, Iñaki F. Trocóniz, M<sup>a</sup> Jesús Garrido.  
Universidad de Navarra

**18:30-19:30** Asamblea

**21:00** Cena oficial

**Viernes, 23 de Noviembre de 2012**

**SESIÓN 3.**

**Modelos FC/FD: Aplicaciones prácticas**

**9:30-10:30**

**Modelos FC/FD para describir el efecto de antitumorales en el tamaño del tumor en modelos xenograft**

Carlos Fernández Teruel. PharmaMar

**10:30-11:30**

**Modelos FC/FD en antibioterapia. Aplicación en profilaxis quirúrgica y pacientes críticos sometidos a técnicas continuas de reemplazo renal**

Arantxa Isla. Universidad del País Vasco UPV/EHU

**11:30-12:00**

Pausa café

**12:00-13:00**

**Modelos FC/FD antihistamínicos. Caso práctico bilastina.**

Ignacio Ortega. FAES FARMA

**13:00-13:30**

Clausura

**13:30**

Comida

---

# ÍNDICE DE PONENCIAS

---

## SESIÓN 1

### Modelos FC/FD: Desarrollo e interpretación de modelos

Introducción al análisis farmacocinético con NONMEM: construcción de una base de datos y archivos control (Carmen Navarro) ..... **13**

Introducción al análisis farmacocinético con NONMEM: exploración, evaluación y validación de resultados de los modelos (Víctor Mangas). **55**

## SESIÓN 2

### Modelos FC/FD: Implementación de modelos farmacodinámicos en la modelización farmacocinética/farmacodinámica

Iniciación al Modelado de la Respuesta Farmacológica a través de NONMEM (Zinnia Parra-Guillén, Iñaki F. Trocóniz, M<sup>a</sup> Jesús Garrido) ..... **77**

## SESIÓN 3.

### Modelos FC/FD: Aplicaciones prácticas

Modelos FC/FD para describir el efecto de antitumorales en el tamaño del tumor en modelos xenograft (Carlos Fernández) ..... **115**

Modelos FC/FD en antibioterapia. Aplicación en profilaxis quirúrgica y pacientes críticos sometidos a técnicas continuas de reemplazo renal (Arantxa Isla) ..... **135**

Modelos FC/FD antihistamínicos. Caso práctico bilastina (Ignacio Ortega) ..... **171**





# **SESIÓN 1**

**Modelos FC/FD: Desarrollo e  
interpretación de modelos**



# **Introducción al análisis farmacocinético con NONMEM: construcción de una base de datos y archivos control**

---

**CARMEN NAVARRO FONTESTAD**  
Universitat de Valencia

---

**Carmen Navarro** cursó la Licenciatura de Farmacia en la Universidad de Valencia, finalizando sus estudios en el año 2003. Inició sus estudios en el Programa de Doctorado en la misma universidad, bajo la dirección de los profesores Marival Bermejo, Isabel González y Vicente G. Casabó, y obteniendo el Título de Doctor en 2010. Es coautora de diferentes publicaciones en revistas internacionales del ámbito del modelado farmacocinético, y ha participado en cursos y congresos, tanto nacionales como internacionales, relacionados con el modelado farmacocinético-farmacodinámico. Actualmente trabaja con el mismo grupo de investigación, ocupando una plaza de Técnico de Investigación en la Universidad de Valencia.





VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

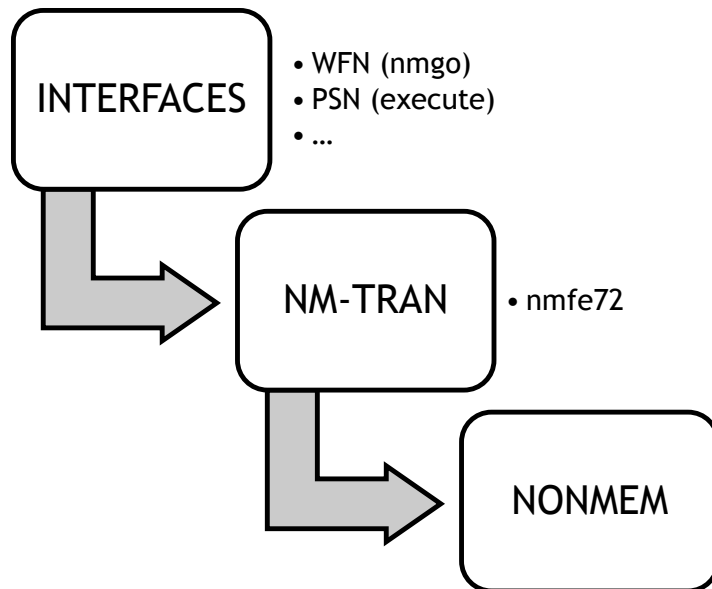
# INTRODUCCIÓN AL ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO CON NONMEM: BASE DE DATOS Y ARCHIVO CONTROL

Carmen Navarro  
Universidad de Valencia

## GENERALIDADES

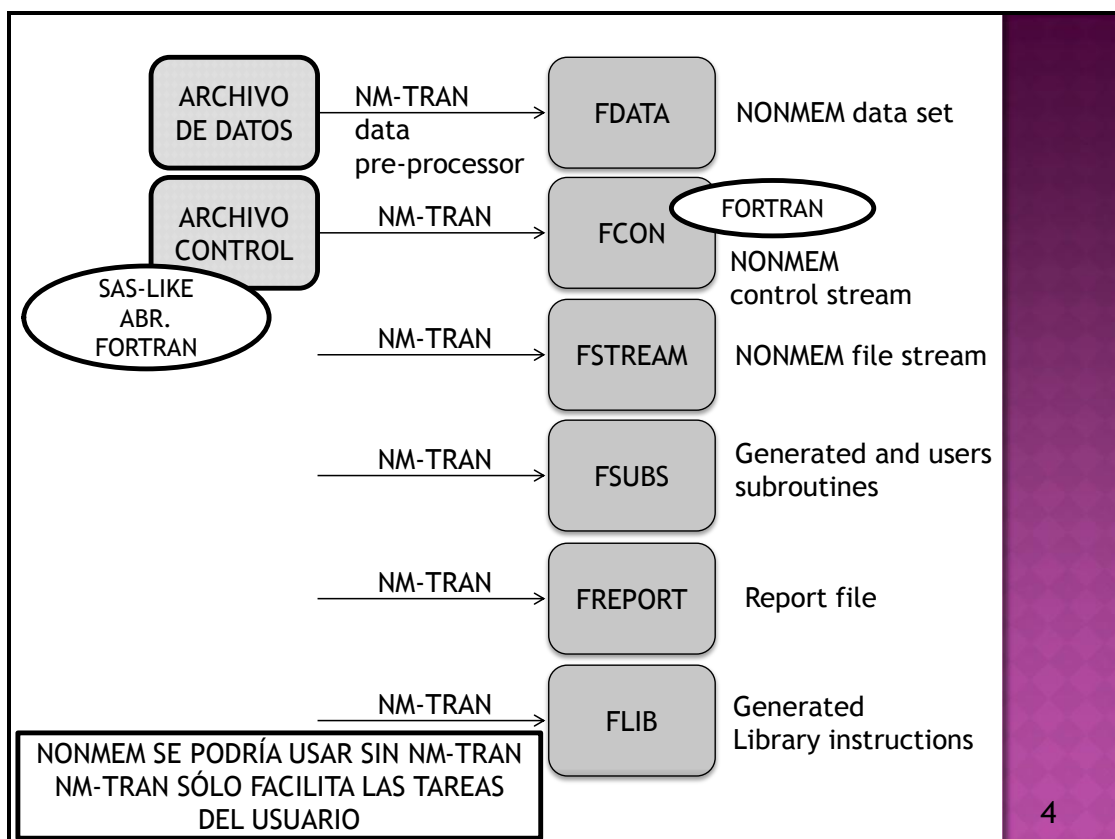


## GENERALIDADES DE NONMEM



II Workshop en Modelización FC-FD

3



4





## BASE DE DATOS

II Workshop en Modelización FC-FD

### FORMATO DE LA BASE DE DATOS:

**Columnas de ancho fijo  
separadas por espacios**

**Columnas de ancho variable  
separadas por comas\***

VARIABLE1	VARIABLE2	VARIABLE3	VARIABLE1, VARIABLE2, VARIABLE3
1	10	100	1,10,100
2	20	200	2,2,200
3	30	300	3,300,3000
4	40	400	4,40,400

El conjunto de la base de datos consiste en una secuencia de registros (principalmente un registro por cada observación, aunque puede haber registros sin observación), formados a su vez por una secuencia de elementos o variables.

Una de estas variables está asociada a las observaciones experimentales o variable dependiente DV. El resto de variables se pueden considerar como elementos necesarios para predecir DV bajo el modelo especificado por el usuario.

\*Cuidado con el formato en que lo guarda excel.



## VARIABLES RESERVADAS EN LA BASE DE DATOS

- ID
- L1
- L2
- DV
- MDV
- TIME
- DATE
- DAT1
- DAT2
- DAT3
- CMT
- PCMT
- EVID
- AMT
- RATE
- ADDL
- II
- SS
- DROP
- SKIP
- CALL
- CONT

## VARIABLES EN LA BASE DE DATOS: ID

- ◉ ID: identification
  - NONMEM agrupa todos los registros asociados a un mismo individuo
  - Para ello es necesario:
    - Identificar el individuo al que la DV está asociada (ID)
    - Organizar los datos de modo que todos los registros con el mismo ID estén CONTIGUOS en la base de datos

NONMEM lee los ID como variables categóricas, de modo que si el valor de ID es igual al del registro anterior, se considera que pertenece al mismo individuo. Esto implica que sólo los dos ID de dos individuos contiguos deben ser diferentes.



## VARIABLES EN LA BASE DE DATOS: L1/L2

- ◉ L1/L2: Level 1/Level 2 (identificadores de nivel)
  - Se utilizan para agrupar observaciones relacionadas
  - L2 se utiliza para identificar los elementos de una observación multivariada (actúa como ID pero en lugar de agrupar individuos agrupa observaciones dentro de los individuos)
  - L1 se incluye en la base de datos como nombre o sinónimo de ID en caso de datos individuales ya que el pre-procesador de datos de NM-TRAN cambia los ID de modo que cada observación es independiente del resto.

## VARIABLES EN LA BASE DE DATOS: DV

- ◉ DV: dependent variable
  - Variable experimental observada: concentración, efecto o ambos
    - ◉ Todos los DV deben estar en la misma columna: esto puede requerir de una variable adicional identificadora del tipo de DV.
  - Máximo 12 caracteres incluyendo el punto decimal



## VARIABLES EN LA BASE DE DATOS: MDV

- **MDV**: missing dependent variable
  - Su utiliza para designar registros de dato ausente
    - MDV=0 → DV no está ausente
    - MDV=1 → DV está ausente
  - NONMEM no usa los registros MDV=1 para la estimación de parámetros, pero sí los usa para construir las tablas: en la columna PRED aparecerá la variable predicha en el compartimento correspondiente a ese registro

## VARIABLES EN LA BASE DE DATOS: TIME

- **TIME**: time (tiempo al que ocurre el evento)
  - Debe ser un valor positivo
  - Los eventos de tiempo deben estar ordenados dentro de un mismo individuo: NONMEM calcula de forma secuencial con el tiempo (NO puede volver atrás en el tiempo).\*
  - Tiempo relativo
  - NM-TRAN acepta formato de “hora de reloj” (incluso con valores negativos): cuando al menos uno de los tiempos contiene ‘:’ los traduce todos a tiempos relativos, tomando el primer registro de cada individuo como tiempo 0.
    - hh:mm → hh.ff (hora.fracción decimal de la hora)

\* En los eventos de restablecimiento y dosis el tiempo puede ser cualquier número positivo.



## VARIABLES EN LA BASE DE DATOS: DATE

### ○ DATE/DAT1/DAT2/DAT3: date

- Si está presente, NM-TRAN traduce los tiempos de TIME a tiempos relativos (aunque no aparezca “:.”)
- Si representa fecha de calendario los componentes se separan por “-” o “/”.
  - En este caso DATE=DROP porque la bdd de NONMEM no puede contener caracteres no numéricos
- Si hay un componente = día (puede ser  $\leq 0$ )
- Si hay dos componentes = día ( $\leq 31$ ) y mes ( $\leq 12$ )
- El año puede tener de 1 a 4 caracteres

DATE=m/d/a	DAT2=a/m/d
DAT1=d/m/a	DAT3=a/d/m

II Workshop en Modelización FC-FD

1

## VARIABLES EN LA BASE DE DATOS: DATE

### ○ DATE/DAT1/DAT2/DAT3: date

- Si el año tiene 2 caracteres el valor de LAST20 (\$DATA) determina el siglo:
  - LAST20=50
    - Año 00-50 → 2000 - 2050
    - Año 51-99 → 1951 - 1999
  - Por defecto LAST20 = -1 → 1900's

II Workshop en Modelización FC-FD

14



## VARIABLES EN LA BASE DE DATOS: CMT

### ○ CMT: compartment

- Evento de observación: número de compartimento donde tiene lugar la observación.
- Evento de dosis/restablecimiento de dosis: número de compartimento donde se administra/restablece la dosis.
- Otro tipo de evento:
  - CMT + → se activa ese compartimento
  - CMT - → se inactiva ese compartimento
  - CMT=0 → no cambia el estado de ningún compartimento
- Evento de restablecimiento: CMT es ignorado

## VARIABLES EN LA BASE DE DATOS: PCMT

### ○ PCMT: prediction compartment

- Evento de observación: PCMT es ignorado
- Evento de dosis/restablecimiento de dosis/otro tipo de evento/restablecimiento: número de compartimento donde se calcula el valor para la función F.



## VARIABLES EN LA BASE DE DATOS: EVID

### ○ EVID: event identification

- Es una variable necesaria (si sólo hay eventos de dosis y observación, NM-TRAN puede proporcionarlo).
- EVID=0 → evento de observación: las variables de dosis deben ser 0
- EVID=1 → evento de dosis: DV es ignorado
- EVID=2 → otro tipo de evento: DV es ignorado y las variables de dosis deben ser 0
- EVID=3 → evento de restablecimiento: se reinicializa el sistema cinético, el tiempo se restablece al tiempo del evento, las cantidades en cada compartimento se restablecen a 0, los compartimentos a su estatus inicial, DV es ignorado y las variables de dosis deben ser 0
- EVID=4 → evento de restablecimiento y dosis: primero se restablece el sistema y luego se administra una dosis, DV es ignorado

## VARIABLES EN LA BASE DE DATOS : EVID

### ○ EVID: event identification

- Cuando:
  - NM-TRAN proporciona EVID
  - El evento NO ES DE DOSIS
  - Existe MDV en la bbdd
  - Para ese registro concreto MDV=1
- Versiones anteriores de NM-TRAN establecían EVID=0
- NM-TRAN de NONMEM 7 se establece EVID=2 → DV es ignorado





## VARIABLES EN LA BASE DE DATOS: AMT

- **AMT:** dose amount
  - Representa la CANTIDAD de dosis administrada
  - AMT=0
    - En cualquier evento que no sea de dosis
    - En eventos de restablecimiento de dosis
    - En eventos de dosis con perfusión constante en estado estacionario
  - AMT>0
    - En el resto de casos

## VARIABLES EN LA BASE DE DATOS: RATE

- **RATE:** dose rate
  - Valores en evento dosis/restablecimiento-dosis (AMT>0)
    - RATE=0 → bolus instantáneo
    - RATE>0 → perfusión (velocidad)
    - RATE=-1 → perfusión de orden 0; itera velocidad
      - \$PK Rn=THn
    - RATE=-2 → perfusión de orden 0; itera duración
      - \$PK Dn=THn
  - Valores en otros eventos (AMT=0)
    - RATE=0



## VARIABLES EN LA BASE DE DATOS: ADDL

### ○ ADDL: additional dose

- En evento de dosis, su valor representa el número de dosis adicionales (exactamente iguales a la actual) que se administran a intervalos  $II$ .
- En cualquier otro tipo de evento  $\rightarrow ADDL=0$

Además de las dosis adicionales establecidas en ADDL, se pueden añadir eventos de observación o de otras dosis puntuales a cualquier tiempo, sin que ello interfiera con las dosis adicionales ADDL.

## VARIABLES EN LA BASE DE DATOS: II

### ○ II: interdose interval

- Dosis en estado estacionario (perfusión)  $\rightarrow II=0$
- Dosis en estado estacionario (otras admin.)  $\rightarrow II>0$ 
  - $II$  representa el tiempo transcurrido entre cada una de las dosis adicionales
- Dosis en NO estado estacionario  $\rightarrow II>0$  SÓLO SI  $ADDL>0$



## VARIABLES EN LA BASE DE DATOS:

### SS

#### ○ SS: steady state

- Dosis NO en estado estacionario → SS=0
- Dosis en estado estacionario
  - SS=1 {
    - Comp. de administración: se restablece la cantidad a la correspondiente al estado estacionario de la dosis administrada.
    - Resto de comp.: las cantidades resultantes de dosis anteriores serán cero
    - Las infusiones en progreso o dosis adicionales pendientes canceladas
    - No es un restablecimiento del sistema: no se modifica el estado de los compartimentos (activo/inactivo) y el tiempo debe ser  $\geq$  que el anterior
  - SS=2 {
    - Comp.: se suma a la cantidad de los comp. la correspondiente al estado estacionario de la dosis administrada.
  - SS=3 {
    - Como SS=1 pero con las rutinas SS6 y SS9 (ADVAN6 y ADVAN9) el vector de cantidades y ETAs existente se usa como estima inicial en el cálculo de las cantidades del estado estacionario

## VARIABLES EN LA BASE DE DATOS:

### DROP

#### ○ DROP/SKIP:

- NM-TRAN ignora la variable de modo que no aparecerá en la base de datos de NONMEM.
- Puede usarse tantas veces como variables se quiera ignorar: ITEM1=DROP ITEM2=DROP...



## VARIABLES EN LA BASE DE DATOS: CALL\*

- Se usa para forzar a PREDPP a llamar a las subrutinas PK y/o ERROR en eventos en los que normalmente no ocurriría esa llamada.
  - CALL=0 → No fuerza la llamada
  - CALL=1 → Fuerza la llamada a ERROR
  - CALL=2 → Fuerza la llamada a PK
  - CALL=3 → Fuerza la llamada a ERROR y PK
  - CALL=10 → Fuerza la llamada a ADVAN9
    - Se puede combinar con las demás
  - CALL=11 → Llama a ADVAN9 y ERROR ...

\*Equivalente a la opción ICALL en el archivo control (\$PK)

## VARIABLES EN LA BASE DE DATOS: CALL

- Si no se llama a la rutina PK en un evento dado: los parámetros fc (básicos y adicionales) mantienen el valor que tienen tras la última llamada a PK → causa problemas si algún parám. depende de un variable que cambia
- Si no se llama a la rutina ERROR: el valor predicho por NONMEM es la concentración del comp. → causa problemas si el evento del registro es de otro tipo (ej: predicción de un efecto farmacodinámico)
- Si no se llama a ADVAN9: se le llama sólo cuando TIME aumenta → se pueden incluir otros eventos al mismo tiempo (p.ej. Dose time) y llamar a ADVAN9 para que calcule las cantidades en los compartimentos



## VARIABLES EN LA BASE DE DATOS: CONT

### ◉ CONT: continuation

- Permite expandir varios registros de datos a un registro de evento de PREDPP
- Útil cuando hacen falta más de 20 variables
- $CONT=0$  → es el último/único registro de dato del evento
- $CONT=1$  → este registro y los siguientes pertenecen al mismo evento. Para MDV siempre debe valer 1.

## VARIABLES EN LA BASE DE DATOS

- ◉ Y por supuesto todas las variables que se consideren necesarias para describir y predecir adecuadamente DV en el modelo especificado.



## CASO PRÁCTICO

II Workshop en Modelización FC-FD

29

## ARCHIVO DE DATOS

- ◉ 10 pacientes
- ◉ Administración IV
- ◉ Dosis = 1000 mg
- ◉ Tiempos de muestra: 0.5-1-2-4-6-8-12-24-48 horas
- ◉ Valores DV=.
- ◉ Formato de tiempo: hora + dat1
- ◉ Covariable: peso ~N(70,10)kg
- ◉ Columna identificadora de dosis

II Workshop en Modelización FC-FD

30

Introducción al análisis farmacocinético con NONMEM:  
 construcción de una base de datos y archivos control

CARMEN NAVARRO FONTESTAD



ej1 - Libreta										
Fitxer	Edició	Format	Visualització	Ajuda						
#id	time	dat1	amt	mdv	dv	cmt	wt	dose		
1	9:00	01/11/12	1000	1	.	1	89.91	1000		
1	9:30	01/11/12	0	0	.	1	89.91	1000		
1	10:00	01/11/12	0	0	.	1	89.91	1000		
1	11:00	01/11/12	0	0	.	1	89.91	1000		
1	13:00	01/11/12	0	0	.	1	89.91	1000		
1	15:00	01/11/12	0	0	.	1	89.91	1000		
1	17:00	01/11/12	0	0	.	1	89.91	1000		
1	21:00	01/11/12	0	0	.	1	89.91	1000		
1	9:00	02/11/12	0	0	.	1	89.91	1000		
1	9:00	03/11/12	0	0	.	1	89.91	1000		
2	9:00	01/11/12	1000	1	.	1	62.14	1000		
2	9:30	01/11/12	0	0	.	1	62.14	1000		
2	10:00	01/11/12	0	0	.	1	62.14	1000		
2	11:00	01/11/12	0	0	.	1	62.14	1000		
2	13:00	01/11/12	0	0	.	1	62.14	1000		
2	15:00	01/11/12	0	0	.	1	62.14	1000		
2	17:00	01/11/12	0	0	.	1	62.14	1000		
2	21:00	01/11/12	0	0	.	1	62.14	1000		
2	9:00	02/11/12	0	0	.	1	62.14	1000		
2	9:00	03/11/12	0	0	.	1	62.14	1000		
3	9:00	01/11/12	1000	1	.	1	72.65	1000		
3	9:30	01/11/12	0	0	.	1	72.65	1000		
3	10:00	01/11/12	0	0	.	1	72.65	1000		
3	11:00	01/11/12	0	0	.	1	72.65	1000		
3	13:00	01/11/12	0	0	.	1	72.65	1000		
3	15:00	01/11/12	0	0	.	1	72.65	1000		
3	17:00	01/11/12	0	0	.	1	72.65	1000		
3	21:00	01/11/12	0	0	.	1	72.65	1000		
3	9:00	02/11/12	0	0	.	1	72.65	1000		
3	9:00	03/11/12	0	0	.	1	72.65	1000		
4	9:00	01/11/12	1000	1	.	1	54.19	1000		
4	9:30	01/11/12	0	0	.	1	54.19	1000		
4	10:00	01/11/12	0	0	.	1	54.19	1000		
4	11:00	01/11/12	0	0	.	1	54.19	1000		
4	13:00	01/11/12	0	0	.	1	54.19	1000		
4	15:00	01/11/12	0	0	.	1	54.19	1000		
4	17:00	01/11/12	0	0	.	1	54.19	1000		
4	21:00	01/11/12	0	0	.	1	54.19	1000		
4	9:00	02/11/12	0	0	.	1	54.19	1000		
4	9:00	03/11/12	0	0	.	1	54.19	1000		
5	9:00	01/11/12	1000	1	.	1	64.76	1000		

II Workshop en Modelización FC-FD

31

Fitxer	Edició	Format	Visualització	Ajuda						
#id	time	dat1	amt	mdv	dv	cmt	wt	dose		
1	9:00	01/11/12	1000	1	.	1	89.91	1000		
1	9:30	01/11/12	0	0	.	1	89.91	1000		
1	10:00	01/11/12	0	0	.	1	89.91	1000		
1	11:00	01/11/12	0	0	.	1	89.91	1000		
1	13:00	01/11/12	0	0	.	1	89.91	1000		
1	15:00	01/11/12	0	0	.	1	89.91	1000		
1	17:00	01/11/12	0	0	.	1	89.91	1000		
1	21:00	01/11/12	0	0	.	1	89.91	1000		
1	9:00	02/11/12	0	0	.	1	89.91	1000		
1	9:00	03/11/12	0	0	.	1	89.91	1000		
2	9:00	01/11/12	1000	1	.	1	62.14	1000		
2	9:30	01/11/12	0	0	.	1	62.14	1000		
2	10:00	01/11/12	0	0	.	1	62.14	1000		
2	11:00	01/11/12	0	0	.	1	62.14	1000		
2	13:00	01/11/12	0	0	.	1	62.14	1000		
2	15:00	01/11/12	0	0	.	1	62.14	1000		
2	17:00	01/11/12	0	0	.	1	62.14	1000		
2	21:00	01/11/12	0	0	.	1	62.14	1000		
2	9:00	02/11/12	0	0	.	1	62.14	1000		
2	9:00	03/11/12	0	0	.	1	62.14	1000		
3	9:00	01/11/12	1000	1	.	1	72.65	1000		
3	9:30	01/11/12	0	0	.	1	72.65	1000		
3	10:00	01/11/12	0	0	.	1	72.65	1000		
3	11:00	01/11/12	0	0	.	1	72.65	1000		
3	13:00	01/11/12	0	0	.	1	72.65	1000		
3	15:00	01/11/12	0	0	.	1	72.65	1000		
3	17:00	01/11/12	0	0	.	1	72.65	1000		
3	21:00	01/11/12	0	0	.	1	72.65	1000		
3	9:00	02/11/12	0	0	.	1	72.65	1000		
3	9:00	03/11/12	0	0	.	1	72.65	1000		
4	9:00	01/11/12	1000	1	.	1	54.19	1000		
4	9:30	01/11/12	0	0	.	1	54.19	1000		
4	10:00	01/11/12	0	0	.	1	54.19	1000		
4	11:00	01/11/12	0	0	.	1	54.19	1000		
4	13:00	01/11/12	0	0	.	1	54.19	1000		
4	15:00	01/11/12	0	0	.	1	54.19	1000		
4	17:00	01/11/12	0	0	.	1	54.19	1000		
4	21:00	01/11/12	0	0	.	1	54.19	1000		
4	9:00	02/11/12	0	0	.	1	54.19	1000		
4	9:00	03/11/12	0	0	.	1	54.19	1000		
5	9:00	01/11/12	1000	1	.	1	64.76	1000		

II Workshop en Modelización FC-FD

32





1	0.00	1000	1	1	89.91	1000	1
1	0.50	0	0	1	89.91	1000	0
1	1.00	0	0	1	89.91	1000	0
1	2.00	0	0	1	89.91	1000	0
1	4.00	0	0	1	89.91	1000	0
1	6.00	0	0	1	89.91	1000	0
1	8.00	0	0	1	89.91	1000	0
1	12.00	0	0	1	89.91	1000	0
1	24.00	0	0	1	89.91	1000	0
1	48.00	0	0	1	89.91	1000	0
2	0.00	1000	1	1	62.14	1000	1
2	0.50	0	0	1	62.14	1000	0
2	1.00	0	0	1	62.14	1000	0
2	2.00	0	0	1	62.14	1000	0
2	4.00	0	0	1	62.14	1000	0
2	6.00	0	0	1	62.14	1000	0
2	8.00	0	0	1	62.14	1000	0
2	12.00	0	0	1	62.14	1000	0
2	24.00	0	0	1	62.14	1000	0
2	48.00	0	0	1	62.14	1000	0
3	0.00	1000	1	1	72.65	1000	1
3	0.50	0	0	1	72.65	1000	0
3	1.00	0	0	1	72.65	1000	0
3	2.00	0	0	1	72.65	1000	0
3	4.00	0	0	1	72.65	1000	0
3	6.00	0	0	1	72.65	1000	0
3	8.00	0	0	1	72.65	1000	0
3	12.00	0	0	1	72.65	1000	0
3	24.00	0	0	1	72.65	1000	0
3	48.00	0	0	1	72.65	1000	0
4	0.00	1000	1	1	54.19	1000	1
4	0.50	0	0	1	54.19	1000	0
4	1.00	0	0	1	54.19	1000	0
4	2.00	0	0	1	54.19	1000	0
4	4.00	0	0	1	54.19	1000	0
4	6.00	0	0	1	54.19	1000	0
4	8.00	0	0	1	54.19	1000	0
4	12.00	0	0	1	54.19	1000	0
4	24.00	0	0	1	54.19	1000	0
4	48.00	0	0	1	54.19	1000	0
5	0.00	1000	1	1	64.76	1000	1
5	0.50	0	0	1	64.76	1000	0

## ARCHIVO DE DATOS

- ⦿ 10 pacientes
- ⦿ Administración oral (comprimidos)
- ⦿ Dosis = 100 mg
- ⦿ Tiempos de muestra: 1-2-4-6-8-12-24 horas
- ⦿ Formato de tiempo: tiempos relativos
- ⦿ Administración a cada paciente de dos formulaciones con diferente velocidad de absorción, con periodo de lavado entre administraciones

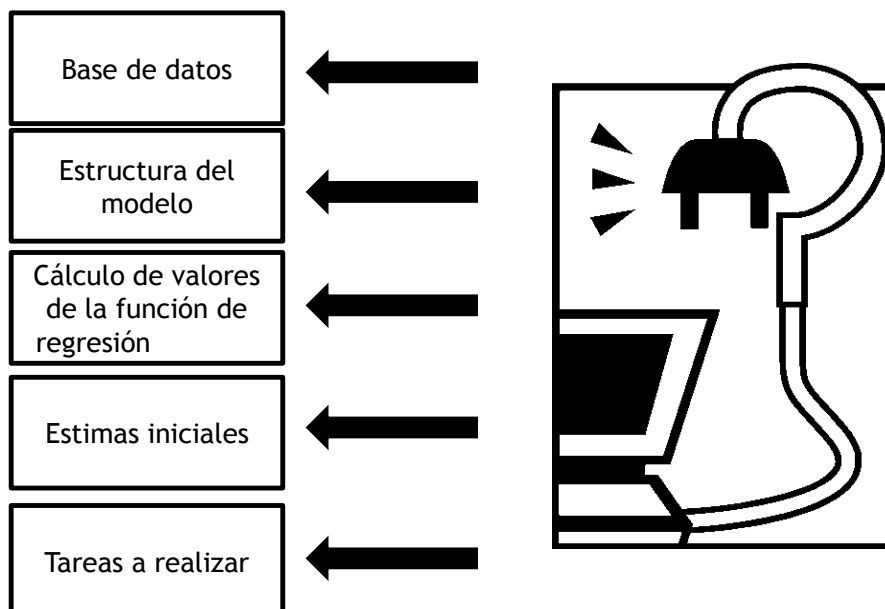


EJ2 - Llibreta								
Fitxer Edició Format Visualització Ajuda								
#ID	TIME	AMT	MDV	DV	CMT	EVID	FORM	
1	0	100	1	.	1	1	0	0
1	1	.	0	.	2	0	0	0
1	2	.	0	.	2	0	0	0
1	4	.	0	.	2	0	0	0
1	6	.	0	.	2	0	0	0
1	8	.	0	.	2	0	0	0
1	12	.	0	.	2	0	0	0
1	24	.	0	.	2	0	0	0
1	0	100	1	.	1	4	1	1
1	1	.	0	.	2	0	1	1
1	2	.	0	.	2	0	1	1
1	4	.	0	.	2	0	1	1
1	6	.	0	.	2	0	1	1
1	8	.	0	.	2	0	1	1
1	12	.	0	.	2	0	1	1
1	24	.	0	.	2	0	1	1
2	0	100	1	.	1	1	0	0
2	1	.	0	.	2	0	0	0
2	2	.	0	.	2	0	0	0
2	4	.	0	.	2	0	0	0
2	6	.	0	.	2	0	0	0
2	8	.	0	.	2	0	0	0
2	12	.	0	.	2	0	0	0
2	24	.	0	.	2	0	0	0
2	0	100	1	.	1	4	1	1
2	1	.	0	.	2	0	1	1
2	2	.	0	.	2	0	1	1
2	4	.	0	.	2	0	1	1
2	6	.	0	.	2	0	1	1
2	8	.	0	.	2	0	1	1
2	12	.	0	.	2	0	1	1
2	24	.	0	.	2	0	1	1
3	0	100	1	.	1	1	0	0
3	1	.	0	.	2	0	0	0
3	2	.	0	.	2	0	0	0
3	4	.	0	.	2	0	0	0
3	6	.	0	.	2	0	0	0
3	8	.	0	.	2	0	0	0
3	12	.	0	.	2	0	0	0
3	24	.	0	.	2	0	0	0
3	0	100	1	.	2	4	1	1
3	1	.	0	.	2	0	1	1
3	2	.	0	.	2	0	1	1
3	4	.	0	.	2	0	1	1
3	6	.	0	.	2	0	1	1
3	8	.	0	.	2	0	1	1
3	12	.	0	.	2	0	1	1
3	24	.	0	.	2	0	1	1
3	0	100	1	.	1	4	1	1

# ARCHIVO CONTROL



## GENERALIDADES



II Workshop en Modelización FC-FD

37

## INSTRUCCIONES DEL ARCHIVO CONTROL

- ◉ Las instrucciones empiezan por \$ y se escriben en MAYUSCULAS tanto el nombre de las instrucciones como las opciones en la instrucción.
- ◉ NM-TRAN entiende el nombre de las instrucciones a partir de las 3 primeras letras.
- ◉ En general, el orden de las instrucciones y de las opciones dentro de las instrucciones es irrelevante
- ◉ El texto escrito después de “;” se reconoce como comentario: el archivo control puede contener líneas de comentarios y/o en blanco para mejorar la legibilidad por parte del USUARIO.

II Workshop en Modelización FC-FD

38



## INSTRUCCIONES DEL ARCHIVO CONTROL

- Una instrucción no puede tener mas de 80 caracteres por línea, pero sí puede continuar en la siguiente línea:
  - Instrucción de bloques contiguos: el nombre de las instrucciones sólo aparece en la primera línea del bloque
  - Instrucción de bloques no contiguos: NM-TRAN considera la información de varias instrucciones con el mismo nombre como si proviniera de una única instrucción, en el orden en que aparecen dichos bloques

## INSTRUCCIÓN: \$PROBLEM

- Esta instrucción es necesaria y debe ser la primera: si aparece en otra fila NM-TRAN entiende que marca el inicio de otro problema.
- Campo de texto libre que aparecerá como título del archivo de salida de NONMEM: 72 caracteres a partir del segundo carácter tras el nombre de la instrucción.

```
$PROBLEM      MODEL1 SESSION1
```



## INSTRUCCIÓN: \$DATA

- ◉ [nombre] → nombre del archivo de datos que debe leer NM-TRAN
- ◉ [IGNORE] → IGNORE=[C]  
→ IGNORE=[lista];[variable1=3];  
Se permite asignar a las variables valores u operadores lógicos.  
Las listas están combinadas por “OR”
- ◉ LAST20=n → modifica LAST20=-1
- ◉ TRANSLATE=[lista] → permite recalcularse el contenido del archivo de datos (ej: TIME/24)

```
$DATA          ej1.PRN IGNORE=#
```

## INSTRUCCIÓN: \$INPUT

- ◉ Define los variables y el orden en que aparecen en el archivo de datos
- ◉ Debe tener 1-4 letras y/o números (debe empezar por letra)
- ◉ Variables reservados
- ◉ Máximo 20 variables
- ◉ Contando las variable=drop → máximo 100 variables
- ◉ Se puede usar sinónimos: A=VARIABLE

```
$INPUT          ID TIME DAT1=DROP AMT MDV DV CMT WT DOSE
```



## INSTRUCCIÓN: \$SUBROUTINES ✱

- ◉ ADVAN=[n] → “code to advance through time”  
selecciona el modelo farmacocinético

ADVAN	MODELOS FC INTEGRADOS	ADVAN	MODELOS GENERALES
1	1COMP-IV	5	Mod. Lineal Gral
2	1COMP-EV	6	Mod. No Lineal Gral. con Ec. Diferenciales no <i>Stiff</i>
3	2COMP-IV	7	Mod. Lineal Gral. Con <i>Real Eigenvalues</i>
4	2COMP-EV	8	Mod. No Lineal Gral. con Ec. Diferenciales <i>Stiff</i>
10	1COMP-IV-ELIM MM	9	Mod. No Lineal Gral. con comp. de equilibrio
11	3COMP-IV	13	Mod. No Lineal Gral. con LSODA: Ec. diferenciales <i>stiff</i> y <i>no stiff</i> . En NONMEM VI no existe.
12	3COMP-EV		

\* Requiere del uso de \$PK Y \$ERROR

## INSTRUCCIÓN: \$SUBROUTINES

- ◉ TRANS=[n] → determina la parametrización a utilizar
  - TRANS1 → no reparametriza los parámetros FC básicos (constantes de velocidad) - se usa por defecto
  - TRANS2 → se puede usar con ADVAN1 y ADVAN2, reparametriza en aclaramientos:  $K=CL/V$
  - TRANS3 → se puede usar con ADVAN3 y ADVAN4, reparametriza en aclaramientos:  $K=CL/V$ ;  $K12=Q/V$ ;  $K21=Q/(VSS-V)$
  - TRANS4 → se puede usar con ADVAN3, ADVAN4, ADVAN11 y ADVAN12, reparametriza en aclaramientos:  $K=CL/V1$ ;  $K12=Q/V1$ ;  $K21=Q/V2$ ;  $K13=Q2/V1...$
  - TRANS5 y TRANS6 → se pueden usar con ADVAN3, ADVAN4, ADVAN11 y ADVAN12, reparametriza en macroconstantes: alfa, beta, AOB...



## INSTRUCCIÓN: \$SUBROUTINES

- ◉ TOL=n → dígitos requeridos en el cálculo de las cantidades de fármaco en todos los compartimentos
- ◉ SS → sólo sirve si aparecen variables de estado estacionario en la base de datos. En caso contrario, NM-TRAN ignora la opción. Por defecto NM-TRANS selecciona la subrutina SS(n) correspondiente al ADVAN(n)

```
$SUBROUTINE ADVAN1 TRANS2
```

## INSTRUCCIÓN: \$MODEL

- ◉ Necesario para los modelos generales (ADVAN5-9 y 13)
- ◉ Describe los compartimentos del modelo
  - NCOMP=n → n° de compartimentos
  - COMP=(nombre) COMP=(nombre)
- ◉ Opciones:
  - DEFDOSE/DEFOBS - compartimento de dosis/observación por defecto
  - Suele indicarse en la base de datos, y prevalece esa información frente a DEFDOSE/DEFOBS

```
$MODEL COMP=(CENTRAL) COMP=(LUMEN)
```



## INSTRUCCIÓN: \$PK

- Defina las ecuaciones de los parámetros FC individuales, incluyendo:
    - Parámetros fc individuales (efectos fijos=THETA)
    - Relación de los parámetros fc con las covariables
      - Continuas
      - Dicotómicas
    - Modelos de variabilidad interindividual
    - Modelos de variabilidad interocasión
- } (efectos aleatorios=ETA)
- Se deben usar los nombres de parámetros correspondientes al TRANS usado:
    - ADVAN1 TRANS1 →  $K=THETA()+ETA()$
    - ADVAN1 TRANS2 →  $CL=THETA()+ETA()$

## INSTRUCCIÓN: \$PK

- Se puede reparametrizar “manualmente” y no usar TRANS en \$SUB
- Se pueden usar reglas lógicas:
  - IF(condición) [resultado si se cumple condición]

```
$PK
KA=THETA (1)
CL=THETA (2)
S1=WT*EXP (ETA (1) )
PMAx=THETA (3) *EXP (ETA (2) )
EC50=THETA (4)
EMAX=THETA (5)

KEL=CL/S1
```

NONMEM toma por defecto como valores  $F_n=1$ ,  $S_n=1$  y  $ALAG_n=0$





## INSTRUCCIÓN: \$THETA

- Asigna las estimas iniciales a los efectos fijos (límite inferior, estima, límite superior)
  - Por defecto, límite inferior=-INF ( $-1 \cdot 10^7$ ) y límite superior=+INF ( $1 \cdot 10^7$ )
  - Se recomienda poner límites razonables
  - Los parámetros se pueden fijar a un determinado valor para que no se iteren: valor FIXED o FIX

```
$THETA (0,20,200)  
$THETA (0,1,10)
```

## INSTRUCCIÓN: \$OMEGA

- Asigna las estimas iniciales de los elementos de la matriz de varianza-covarianza de ETA
  - DIAG(n) → matriz diagonal de orden n (POR DEFECTO): estimas para la diagonal de la matriz = varianza de las ETA (v11, v22, v33...)
  - BLOCK(n) → matriz completa de orden n: estimas para todos los términos de la matriz = varianza y covarianza de las ETA (v11, v21, v22, v31, v32, v33...)
  - BLOCK(n) SAME → obliga a que las estimas iniciales y FINALES sean iguales a las del bloque anterior
- Los valores se pueden fijar: n FIXED o FIX

```
$OMEGA .04 .04
```



## INSTRUCCIÓN: \$ERROR

- Define la ecuación correspondiente a las observaciones de modo que es donde se define el modelo de variabilidad residual

$$Y = F + \text{EPS}()$$

Y=observación

F=valor esperado según el modelo

- También se pueden describir parámetros y variables secundarias que posteriormente se podrán incluir en las tablas

Sólo se puede usar EPS() con datos poblacionales. En datos individuales se usa ETA() o ERR()

## INSTRUCCIÓN: \$ERROR

\$ERROR

W=F

Y=F+W\*EPS(1)

IPRED=F ; individual-specific prediction

IRES=DV-IPRED ; individual-specific residual

IWRES=IRES/W ; individual-specific weighted residual



## INSTRUCCIÓN: \$SIGMA

- Asigna las estimas iniciales de los elementos de la matriz de varianza-covarianza de EPS
  - DIAG(n) → matriz diagonal de orden n (POR DEFECTO): estimas para la diagonal de la matriz = varianza de las EPS
  - BLOCK(n) → matriz completa de orden n: estimas para todos los términos de la matriz = varianza y covarianza de las EPS
- Los valores se pueden fijar: n FIXED o FIX

```
$SIGMA .04
```

## INSTRUCCIÓN: \$DES

- Necesario para modelos no lineales generales: ADVAN6, 8, 9 y 13.
- Define las ecuaciones diferenciales que describen el modelo farmacocinético:
  - DADT(n)= → evolución de la cantidad de fármaco en el compartimento 'n' en función del tiempo

```
$DES  
DADT (1) = KA*A (2) -KEL*A (1)  
DADT (2) = -KA*A (2)
```



## INSTRUCCIÓN: \$ESTIMATION

- Proporciona el información sobre el modo de estimación
  - METHOD: método de estimación
    - 0 - FO (por defecto)
    - 1 - FOCE
    - HYBRID - conditional estimates excepto para etas en ZERO=(list)
    - ITS - Iterative Two-Stage
    - IMP - Monte-Carlo Importance Sampling Expectation Maximization
    - IMPMAP - Importance Sampling method assisted by Mode a Posteriori (MAP) estimation
    - SAEM - Stochastic Aproximation Expectation Maximization
    - BAYES - Markov Chain Monte Carlo Bayesian analysis
    - DIRECT - Monte Carlo direct sampling
    - CHAIN - permite crear una serie de valores iniciales aleatorios

## INSTRUCCIÓN: \$ESTIMATION

- INTERACTION: se mantiene la dependencia de las etas en el cálculo de la función objetivo
- LAPLACIAN: usa las segundas derivadas respecto a eta (sólo puede usarse con METH=1)
- POSTHOC: calcula los estimados bayesianos de los parámetros individuales
- MAXEVALS=n: n° máx de evaluación de la función objetivo
- SIGDIGITS=n: n° de cifras significativas para la estimación de parámetros (por defecto SIGDIGITS=3)
- PRINT=n: proporciona un resumen de la estimación cada n iteraciones

```
$EST MAXEVAL=9000 PRINT=10 POSTHOC
```



## INSTRUCCIÓN: \$COVARIANCE

- ◉ Permite que se calcule la matriz de varianza-covarianza, de modo que en el archivo de salida aparecen: errores estándar, matriz de covarianza y su inversa, y la matriz de correlación
- ◉ Opciones:
  - MATRIX=R/S → la matriz de covarianza será diferente a la matriz por defecto ( $R^{-1} \cdot S \cdot R^{-1}$ )
  - PRINT=E/R/S → en el archivo de salida aparecerán matrices adicionales
  - CONDITIONAL → Sólo se implementa el cálculo de la matriz de covarianza si la estimación es *successful*.
  - UNCONDITIONAL → Se implementa el cálculo de la matriz de covarianza independientemente de si la estimación es *successful* o no.

\$COV

## INSTRUCCIÓN: \$SIMULATION

- ◉ Usado para simular datos: sustituye a \$EST y \$COV
  - (SEMILLA): nº entero entre 0 - 21474836447 que permite repetir la simulación obteniendo los mismos resultados
  - ONLYSIMULATION: se simulan los datos sin ajustarse posteriormente esos datos simulados. Es necesario para obtener las predicciones individuales de ETA y THETA, porque el ajustado se hace con las opciones de \$EST por defecto (METH=FO, sin POSTHOC...)
  - SUBPROBLEMS=n: determina el número de veces que se repite el proceso entero de simulación. Por defecto SUBPROBLEMS=1

```
$SIM (12345) ONLYSIM SUBPROBLEMS=1
```



## INSTRUCCIÓN: \$TABLE

- Genera las tablas (se pueden usar hasta 10)
- Se debe dar la lista de variables que aparecerán en la tabla. Por defecto aparecen, además de los variables especificados DV, PRED, RES y WRES.
- Se puede solicitar ETA como ETA(n) o ETAn
- No se pueden pedir más de 50 variables en una tabla (54 con la opción NOAPPEND)

## INSTRUCCIÓN: \$TABLE

- Opciones:
  - NOPRINT: la tabla no aparecerá en el archivo de salida. Es necesario si la tabla tiene más de 8 variables.
  - FILE=nombre.asc: indica el nombre del archivo en que se genera la tabla. Es necesario con la opción NOPRINT.
  - NOAPPEND: no se añade DV, PRED, RES y WRES
  - NOHEADER: la tabla no incluirá líneas de encabezado\*
  - ONEHEADER: la tabla sólo incluirá una vez las filas de encabezado\*

```
$TABLE ID CL V FIRSTONLY NOAPPEND ONEHEADER NOPRINT FILE=PATAB1  
$TABLE ID TIME AMT IPRED IRES IWRES NOPRINT ONEHEADER FILE=SDTAB1
```

\*Sin NOHEADER ni ONEHEADER aparecen las dos filas de encabezado cada 900 líneas.



## INSTRUCCIÓN: \$SCATTER

- Gráficos en ASCII

```
$SCATTERPLOT      (RES WRES) VS TIME BY ID
```

## INSTRUCCIÓN: \$PRED

- Permite escribir tu propio modelo en ecuaciones explícitas de forma independiente a las librerías de modelos
- Se debe describir el modelo completo incluyendo los parámetros, el modelo farmacocinético y los modelos de variabilidad.

```
$PRED
PDIF=THETA (1) +ETA (1)
VM=THETA (2)
KM=THETA (3)
EF2=THETA (4)
INF=THETA (5)

IF (LINE.EQ.0) THEN
EFF=VM/ (KM+CONC)
ELSE
EFF=EF2
ENDIF

IF (FUNC.EQ.1) THEN
P=PDIF-EFF*THETA (6) +INF*THETA (6)
ELSE
P=PDIF+EFF-INF
ENDIF

Y=P*EXP (EPS (1))
```



## CASO PRÁCTICO

II Workshop en Modelización FC-FD

63

## ARCHIVO CONTROL

Archivos control necesarios para simular un lote de datos correspondiente a las bases de datos elaboradas antes.

II Workshop en Modelización FC-FD

64







# ARCHIVO CONTROL

```

0          10         20         30         40         50         60         70         80
$PROBLEM  MODEL2  SESSION1
$INPUT    ID TIME AMT MDV DV CMT EVID FORM
$DATA     ej2.PRN IGNORE=#
$SUBROUTINE ADVAN2 TRANS2
$PK
    TVCL=THETA(1)
    TVV=THETA(2)
    CL=TVCL*EXP(ETA(1))
    V=TVV*EXP(ETA(2))
    S1=V
    FACT=THETA(4)
    KA=(THETA(3)*FACT**FORM)*EXP(ETA(3))
$ERROR
    W=F
    Y=F+W*EPS(1)

    IPRED=F          ; individual-specific prediction
    IRES=DV-IPRED    ; individual-specific residual
    IWRES=IRES/W     ; individual-specific weighted residual
$THETA    (0,20,200)
$THETA    (0,50,100)
$THETA    (0,1.5,10)
$THETA    (0,1.2,2)
$OMEGA    .04
    .04
    .04
$SIGMA    .02
$SIM (12345) ONLYSIM SUBPROBLEMS=1
$TABLE ID CL V KA FACT FORM FIRSTONLY NOAPPEND NOPRINT FILE=PATAB2
$TABLE ID TIME AMT FORM IPRED IRES IWRES NOPRINT ONEHEADER FILE=SDTAB2
    ...
    
```

“Los Cátedros”



Vicente  
Casabó



Marival  
Bermejo



Matilde  
Merino

“El resto del grupo”

“El nuevo”

“y... Carlos”



Isabel  
González



Marta  
González



Víctor  
Mangas



Nacho  
González



Carlos  
Fernández



**MUCHAS GRACIAS POR  
VUESTRA ATENCIÓN**

Introducción al análisis farmacocinético con NONMEM:  
construcción de una base de datos y archivos control

CARMEN NAVARRO FONTESTAD

---













# **Introducción al análisis farmacocinético con NONMEM: exploración, evaluación y validación de resultados de los modelos**

---

**VICTOR MANGAS SANJUAN**

Universidad Miguel Hernández de Elche

---

**Víctor Mangas Sanjuán** es estudiante de doctorado en la Universidad Miguel Hernández de Elche bajo la dirección de los profesores Marival Bermejo, Isabel González y Vicente G. Casabó. Realizó la Licenciatura de Farmacia en dicha universidad, finalizando sus estudios en el año 2009. Inició el Master en Investigación y Uso Racional del Medicamento en la Universidad de Valencia, obteniendo Premio Extraordinario Fin de Master. Además, ha recibido Premio 5 Estrellas de la Universidad Miguel Hernández de Elche en 2010. Ha publicado diferentes trabajos científicos en revistas internacionales en el área de farmacocinética y del modelado farmacocinético. Ha asistido y participado en diferentes cursos y congresos nacionales e internacionales.

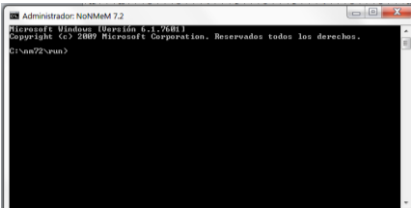




**Introducción al análisis farmacocinético con NONMEM:**  
exploración, evaluación y validación  
de resultados de los modelos



Víctor Mangas Sanjuán  
Universidad Miguel Hernández




?


NM - Tran → WFN → PsN

*II Workshop en Modelización Farmacocinética y Farmacodinámica. Universidad País Vasco*





# INDICE



---

- NONMEM-NM-TRAN**
  - Caso Práctico


---
- Wings For Nonmem-WFN**
  - Caso Práctico

---
- Pearl Speaks for Nonmem-PsN**
  - Caso Práctico


---

---

II Workshop en Modelización Farmacocinética y Farmacodinámica. Universidad Pais Vasco




# NONMEM




---

<b>Comandos habituales</b>	nmfe72 model.txt/.mod out.txt																								
	<i>Necesario tener nmfe72.bat en la carpeta donde este el modelo y la base de datos</i>																								
<hr style="border: 1px solid blue;"/>																									
<b>Archivos generados</b>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; padding: 5px 0 5px 10px;">Carpeta temp_dir</td> <td style="padding: 5px 0 5px 10px;"> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Advan</td><td style="padding: 2px 5px;">Subrutina Advan</td></tr> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Trans</td><td style="padding: 2px 5px;">Subrutina Trans</td></tr> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Check</td><td style="padding: 2px 5px;">Subrutina Check</td></tr> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Pred</td><td style="padding: 2px 5px;">Subrutina Pred</td></tr> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Predi</td><td style="padding: 2px 5px;">Subrutina Predi</td></tr> </table> </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px 0 5px 10px;">Archivos</td> <td style="padding: 5px 0 5px 10px;"> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Nmfe72</td><td style="padding: 2px 5px;">Version de Nonmem</td></tr> <tr><td style="padding: 2px 5px;">GFCompile</td><td style="padding: 2px 5px;">Compilador</td></tr> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Fsubs</td><td style="padding: 2px 5px;">Codigo de la subrutina</td></tr> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Pheno.mod/.txt</td><td style="padding: 2px 5px;">Modelo</td></tr> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Out.txt</td><td style="padding: 2px 5px;">Salida</td></tr> </table> </td> </tr> </table>	Carpeta temp_dir	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Advan</td><td style="padding: 2px 5px;">Subrutina Advan</td></tr> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Trans</td><td style="padding: 2px 5px;">Subrutina Trans</td></tr> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Check</td><td style="padding: 2px 5px;">Subrutina Check</td></tr> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Pred</td><td style="padding: 2px 5px;">Subrutina Pred</td></tr> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Predi</td><td style="padding: 2px 5px;">Subrutina Predi</td></tr> </table>	Advan	Subrutina Advan	Trans	Subrutina Trans	Check	Subrutina Check	Pred	Subrutina Pred	Predi	Subrutina Predi	Archivos	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Nmfe72</td><td style="padding: 2px 5px;">Version de Nonmem</td></tr> <tr><td style="padding: 2px 5px;">GFCompile</td><td style="padding: 2px 5px;">Compilador</td></tr> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Fsubs</td><td style="padding: 2px 5px;">Codigo de la subrutina</td></tr> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Pheno.mod/.txt</td><td style="padding: 2px 5px;">Modelo</td></tr> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Out.txt</td><td style="padding: 2px 5px;">Salida</td></tr> </table>	Nmfe72	Version de Nonmem	GFCompile	Compilador	Fsubs	Codigo de la subrutina	Pheno.mod/.txt	Modelo	Out.txt	Salida
Carpeta temp_dir	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Advan</td><td style="padding: 2px 5px;">Subrutina Advan</td></tr> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Trans</td><td style="padding: 2px 5px;">Subrutina Trans</td></tr> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Check</td><td style="padding: 2px 5px;">Subrutina Check</td></tr> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Pred</td><td style="padding: 2px 5px;">Subrutina Pred</td></tr> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Predi</td><td style="padding: 2px 5px;">Subrutina Predi</td></tr> </table>	Advan	Subrutina Advan	Trans	Subrutina Trans	Check	Subrutina Check	Pred	Subrutina Pred	Predi	Subrutina Predi														
Advan	Subrutina Advan																								
Trans	Subrutina Trans																								
Check	Subrutina Check																								
Pred	Subrutina Pred																								
Predi	Subrutina Predi																								
Archivos	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Nmfe72</td><td style="padding: 2px 5px;">Version de Nonmem</td></tr> <tr><td style="padding: 2px 5px;">GFCompile</td><td style="padding: 2px 5px;">Compilador</td></tr> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Fsubs</td><td style="padding: 2px 5px;">Codigo de la subrutina</td></tr> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Pheno.mod/.txt</td><td style="padding: 2px 5px;">Modelo</td></tr> <tr><td style="padding: 2px 5px;">Out.txt</td><td style="padding: 2px 5px;">Salida</td></tr> </table>	Nmfe72	Version de Nonmem	GFCompile	Compilador	Fsubs	Codigo de la subrutina	Pheno.mod/.txt	Modelo	Out.txt	Salida														
Nmfe72	Version de Nonmem																								
GFCompile	Compilador																								
Fsubs	Codigo de la subrutina																								
Pheno.mod/.txt	Modelo																								
Out.txt	Salida																								
<hr style="border: 1px solid blue;"/>																									







Miguel Hernández

## WFN


### WFN (*Wings for Nonmem*)


- WFN es una plataforma de comandos en DOS y awk que permite un manejo más cómodo y rápido en el análisis PKPD.
- Desarrollado por Nick Holford. Universidad de New Zealand.

### Descarga gratuita

- <http://wfn.sourceforge.net/wfndown.htm>

II Workshop en Modelización Farmacocinética y Farmacodinámica. Universidad País Vasco





Miguel Hernández

## WFN

**Wings for NONMEM** [sourceforge](#)

[Home](#) | [Installation](#) | [Control Streams](#) | [Bootstrap](#) | [Randomization Test](#) | [Commands](#) | [References](#)

Please check the [Download](#) page for the latest version of WFN and description of new features.

R for NONMEM can be downloaded from [here](#).

EditPlus files for [NM-TRAN](#), [awk](#), [R](#), [cmd](#), [Fortran](#) are located in the WFN web folder.

The [Commands](#) page provides a brief description of all key WFN commands.

[Nick Holford](#), [n.holford@auckland.ac.nz](mailto:n.holford@auckland.ac.nz), Department of Pharmacology & Clinical Pharmacology, University of Auckland, Auckland, New Zealand

Last updated 30 May 2011 [Note: The latest changes to WFN are recorded in [wfn-down.htm](#)]

WFN is a set of DOS batch command files and awk scripts to help NONMEM users be more productive. The first version of WFN (Wheels for NONMEM) was written in 198 ported to DOS in order to support NONMEM as part of the [RTO](#) (Right Dose First Time) project.

**Features**


- Simple invocation and presentation of NONMEM output (*nmgo*)
- Extended control stream allows use of lower case and tabs, does not require numbered THETA, ETA, ERR values in model
- Multiple NONMEM runs can be started from the same directory
- Ordered listing of results according to objective function value (*nmobj*)
- Simple non-parametric bootstrap analysis of any NONMEM model (*nmbs*)
- Randomization test for determining true P value of log likelihood ratio test (*nmrt*)
- Assistance with creation of Log likelihood profile (*nmllp*)
- Parametric bootstrap of NONMEM models (*nmcb*)
- Easy transfer of final parameter estimates to original control stream (*nmctf*)
- Support for reading NONMEM table files into [CrossGraphs](#) and [Xpose](#)
- Support for NONMEM 7 installation using [nminstall](#)
- Support for NONMEM V and VI installation using [NMQual](#)
- Model building table for NONMEM (*nmmbf*) and [Monolix](#) (*mlxmbf*)

**Licensing**


Please see [license.txt](#) and [gpl.txt](#). WFN is distributed under the terms of the [GNU General Public License](#). It uses [gawk.exe](#) which is also distributed under the same terms.

II Workshop en Modelización Farmacocinética y Farmacodinámica. Universidad País Vasco





# WFN



---

## Wings for NONMEM Installation

[Home](#) | [Installation](#) | [Control Streams](#) | [Bootstrap](#) | [Randomization Test](#) | [Commands](#) | [References](#)

Updated 30 May 2011

These instructions assume you have already installed NONMEM and a Fortran compiler and wish to install WFN to change the way you use an existing NONMEM installation.

**IMPORTANT**  
WFN will only work once NONMEM and a Fortran compiler have already been installed. You must be able to identify the file directory paths (complete the installation of WFN).

There are 3 'home' directories that need to be identified. A home directory contains files and sub-directories used by each main component i.e. WFN, NONMEM and the F77

Wings for NONMEM	C:\nm720\wfn7
NONMEM	C:\nm720
Intel Visual Fortran Compiler	C:\Program Files\Intel\Compiler\Fortran\10.1.024

Note the home directory is not the same as the directory containing executable files such as the compiler program. These executable files are found in sub-directories of the

Installing WFN depends on how NONMEM has been installed and the compiler that is used. The NONMEM distribution from Icon Development Systems has a suggested install compilers are also supported by WFN.


### Installing WFN

WFN is distributed as *wfn\*\*\*.exe* (where \*\*\* is the version number e.g. 700). Open the *wfn\*\*\*.exe* file. You will be presented with options for extracting the contents. You suggested default for extracting files when you run *wfn\*\*\*.exe* is C:\nm720\wfn7. Check the "Unzip to folder" option and then click on Unzip. After the files have been ext


The WFN home directory will be referred to as *WFNHOME* in the following description. Note that when environment variables such as WFNHOME are used as part of a Win variables are set the surrounding % is not used to define the variable name.

Extracting files from *wfn\*\*\*.exe* creates a *%WFNHOME%\bin* directory which contains the WFN command files, a *%WFNHOME%\web* directory which contains this docum you can use to run *nmgo* and qualify your installation.

II Workshop en Modelización Farmacocinética y Farmacodinámica. Universidad Pais Vasco



# WFN



---

## Control Streams

[Home](#) | [Installation](#) | [Control Streams](#) | [Autocovariate](#) | [Bootstrap](#) | [Randomization Test](#) | [Files](#) | [References](#)

Last Updated 25 November 2003

### Parameter Names

Any NM-TRAN control stream can be used with WFN. However, certain conventions are recommended to increase the usefulness of WFN. The most obvious is to for comment on that line containing a meaningful parameter name. The parameter names are used to label the columns in the [run summary](#).

Parameter names are taken from the first non-numeric word after the comment delimiter ";", e.g. the following examples all produce the parameter name "POPE0" for these names when they are used on the right hand side of an expression. Note that names longer than 8 characters will lose the column alignment of parameters with standard NM-TRAN control stream format rules.

```
$THETA (0,150,.) ; POPE0
$THETA (0,150,.) ; 1 POPE0
$THETA (0,150,.) ; POPE0 1
$THETA (0,150,.) ; pope0
$THETA (0,150,.) ; POPE0 L/min
```

Parameter names followed immediately by "(" or "[" or "[" or ":" are recognized e.g. all of the following will find "POPE0" as the parameter name.

```
$THETA (0,150) ;POPE0(1)
$THETA (0,150) ;POPE0{1}
$THETA (0,150) ;POPE0[1]
$THETA (0,150) ;POPE0:1
```


When \$OMEGA BLOCKs are used each row of off-diagonal and diagonal elements should be on one line with a following comment and parameter name for the diagon

```
$OMEGA BLOCK (2)
0.5 ; ETAEO
0.1 0.5 ; ETAEMAX
```


If the SAME option is used then a parameter name can be specified by inserting an \$OMEGA BLOCK record with subsequent records with a ":" delimiter as the fir stream.

II Workshop en Modelización Farmacocinética y Farmacodinámica. Universidad Pais Vasco





# WFN



---

## WFN Files

[Home](#) | [Installation](#) | [Control Streams](#) | [Bootstrap](#) | [Randomization Test](#) | [Commands](#) | [References](#)

Updated 28 May 2011

WFN Command Files are intended for direct command line use. WFN Support Files are used by the command files and are not typically useful by themselves.

## WFN Environment Variables

Some environment variables may be set by the user either at the command line or in *wfn.bat* to reflect user preferences.

NMNICE If set to y then NONMEM will run at low priority. This has negligible impact on actual run-times but allows more system responsiveness to user actions.

NMRAW If set to y then WFN will report the variance of OMEGA and SIGMA estimates. The default output for standard errors of OMEGA and SIGMA is to report the standard error by NONMEM's estimate of the variance of OMEGA or SIGMA. An alternative output with an approximation to the relative standard error of the sqrt(var) to include the characters "SD" e.g.  
set nmraw=SD  
<http://www.mail-archive.com/nusers@globomaxnm.com/msg00845.html>  
<http://www.mail-archive.com/nusers@globomaxnm.com/msg00847.html>


F77TRACE The standard NONMEM group installation creates an *nmfe7.bat* file with the compiler options set in the environment variable *op*. It includes a run time */trac* WFN Fortran compiler options do not include this option by default. It can be activated by setting the environment variable *F77TRACE=y* in *wfn.bat*.

## WFN Command Files


NMAC.BAT Automatic search for covariate model. Requires an [autocovariate control stream](#) that includes all the covariate models that are to be tested. A stepwise for objective function by at least 3.84. The full model is then pruned by removing covariates one at a time with replacement and only covariates which produce at least a 10

---

II Workshop en Modelización Farmacocinética y Farmacodinámica. Universidad País Vasco



# WFN



---

**INSTALACIÓN**

- ✓ Descargar el archivo *wfn720* y descomprimirlo
- ✓ Abrir el archivo *wfn.txt* y cambiar:
  - ✓ Ruta de acceso del compilador
  - ✓ *nmctl=.txt*
  - ✓ *nmtbl=.asc*
- ✓ Guardar el archivo *wfn.txt* como *wfn.bat*
- ✓ Crear acceso directo del símbolo del sistema
- ✓ Abrir *Propiedades* del símbolo del sistema>Acceso directo>Añadir a Destino:  
/k C:\nm72\wfn7\bin\wfn.bat
- ✓ Modificar "Iniciar en:" C:\nm72\wfn7\run
- ✓ Modificar el archivo *theopd.ctf* por *theopd.txt*
- ✓ Abrir la ventana de comandos y lanzar *theopd.txt*

---

II Workshop en Modelización Farmacocinética y Farmacodinámica. Universidad País Vasco



		WFN	
Comandos habituales	nmgo run1	<i>Lanzar modelo</i>	
	nmobj	<i>Evaluar las funciones objetivo</i>	
	nmctl run1	<i>Actualiza las estimas iniciales</i>	
	nmbs run1 1 200	<i>Bootstrap</i>	
	nmint run1	<i>Muestra los valores intermedios de THETA durante el run</i>	


*II Workshop en Modelización Farmacocinética y Farmacodinámica. Universidad País Vasco*

		WFN	
Comandos habituales	nmgosim simctl estctl 10	<i>Simula y estima 10 bases de datos</i>	
	nmtbl run1	<i>Crea una tabla con los parámetros del modelo</i>	
	nmmbt	<i>Crea tabla con parametros de todos los modelos</i>	


*II Workshop en Modelización Farmacocinética y Farmacodinámica. Universidad País Vasco*







## WFN



---


Crea una carpeta con el nombre del modelo que  
hayamos lanzado (*run1.nm7*)

---


En el interior creará	Run1.txt	<i>Modelo</i>
	Run1.lst	<i>Salida</i>
	Run1.phi	<i>Evolución individual de las fobjetivo</i>
	Run1.smr	<i>Resumen salida con el control</i>
	Run1.smy	<i>Resumen salida en una linea</i>
	Run1.log	<i>Especificaciones y errores</i>

---

II Workshop en Modelización Farmacocinética y Farmacodinámica. Universidad País Vasco



## PSN



### PsN (*Perl speaks for Nonmem*)

- PSN es una colección de módulos de Perl y programas que ayudan en el desarrollo de modelos no lineales de efectos mixtos utilizando NONMEM.
- Desarrollado por Mats Karlsson, Niclas Jonsson and Andrew Hooker de la Universidad de Uppsala

### Descarga gratuita

- <http://psn.sourceforge.net/>

---

II Workshop en Modelización Farmacocinética y Farmacodinámica. Universidad País Vasco



Home | Documentation | Download | Installation | Buglist | Mailing List

## Perl-speaks-NONMEM

Perl-speaks-NONMEM (PsN) is a collection of Perl modules and programs aiding in the development of non-linear mixed effect models using NONMEM. The functionality ranges from solutions to simpler tasks such as parameter estimate extraction from output files, data file sub setting and resampling, to advanced computer-intensive statistical methods. PsN includes stand-alone tools for the end-user as well as development libraries for method developers. You can read more about the different parts of PsN under [Documentation](#).

### Latest news

Version 3.5.3 was released Jan 31, 2012, and is available [here](#).  
New features include simulation with uncertainty based on bootstrap results or \$PRIOR, support for NMQual8 and automatic generation of the PsN configuration file during installation.

### Known issues with version 3.5.3

- Mac users should use the Perl version that is in MacOS by default, because there are problems running PsN with ActiveState Perl on MacOS. Only Windows users should run PsN with ActiveState Perl.
- If option `-run_on_lsf_nmfe` is set then option `-nmfe` should be set also. This is not clearly stated in the documentation.

Version 3.4.2 was released May 31, 2011, and is available [here](#).

[Click here to show new features PsN 3.5.3](#)  
[Click here to show bugfixes PsN 3.5.3](#)  
[Click here to show older change notes](#)

### More information

*II Workshop en Modelización Farmacocinética y Farmacodinámica. Universidad Pais Vasco*

Home | Documentation | Download | Installation | Buglist | Mailing List

## User Documentation

All pdf documents listed below as a [tar.gz](#) or [zip](#) archive.

### Before running PsN


- [Installation](#)
- [Configuration](#)
- [PsN and NONMEM7](#)
- [Known bugs and workarounds](#)


### Programs/scripts available in PsN


- psn**  
List available PsN scripts.
- psn\_options**  
List options common to most PsN scripts.
- execute**  
NONMEM runs are started using one or multiple model files.
- parallel\_retries**  
Run multiple copies of a single model with tweaked initial estimates in parallel.
- bootstrap**  
Bootstrap using the percentile or BCa method.
- mcmp**  
Monte-Carlo Mapped Power.
- sse**  
Stochastic Simulation and Estimation
- lasso**

*II Workshop en Modelización Farmacocinética y Farmacodinámica. Universidad Pais Vasco*









[Home](#) | [Documentation](#) | [Download](#) | [Installation](#) | [Buglist](#) | [Mailing List](#)

## Download

PsN is distributed as a gzipped tar ball and zipped file.

**Latest release**  
 PsN 3-5-3 Please see the [change log](#) or the README.txt file for details. 2012-01-31  
[.zip](#) [.tar.gz](#) [Click here to show older releases of PsN](#)

**Version numbers**

The format is X.Y.Z where X is major version. The Y is minor version and increases when significant features are added or changed. The Z is a revision number, it changes more often and signifies smaller changes, mostly bug fixes.

Older PsN versions are available from the [SourceForge project page](#). (Look under the [View all files](#) section). The project page also explains how to access the SourceForge CVS, the repository where the latest changes to PsN are stored. However, if you download PsN from the CVS the stability is not guaranteed - it might be broken.

**Compatibility**

PsN is tested on various platforms. **Note:** If you are using the options -nmfe or -nmqual, compiler compatibility is irrelevant (check [psn\\_configuration.pdf](#) for more information).

Platform	OS Version	Perl	NONMEM	Fortran compiler
Microsoft Windows	XP	<a href="#">ActivePerl 5.10.</a>	NONMEM 6	<a href="#">g77</a> Intel Fortran
	Windows 7	<a href="#">ActivePerl 5.10.</a>	NONMEM 7	<a href="#">gfortran</a> Intel Fortran
Macintosh	OS X 10.4.7 and above	5.10.	NONMEM 6	<a href="#">g77</a>
			NONMEM 7	<a href="#">gfortran</a>
Linux	Ubuntu 9.04	5.10.	NONMEM 6	<a href="#">g77</a>
			NONMEM 7	<a href="#">gfortran</a>

II Workshop en Modelización Farmacocinética y Farmacodinámica. Universidad País Vasco







[Home](#) | [Documentation](#) | [Download](#) | [Installation](#) | [Buglist](#) | [Mailing List](#)

## Installation instructions

Before you install PsN, you should make sure that the following programs/modules are installed on your computer.

- NONMEM.
 

Please note that with NMQual8 the nm72.xml file must be slightly modified (to expect .mod instead of .ctl as the control stream suffix) before NONMEM installation, see document [psn\\_configuration.pdf](#), otherwise PsN's NMQual8 support will not work.



You must verify that all NONMEM installations you intend to use can be run directly via the nmfe/NMQual scripts and that they produce complete output files. If you plan to use the parallelization features of NONMEM7.2 you must also verify that you can run NONMEM in parallel directly with nmfe72.

If running NONMEM with nmfe/NMQual does not work then PsN will not work.
- Perl5.
 

Note: Mac users should use the Perl version that is in MacOS by default. Only Windows users should install ActiveState.
- Perl modules Math::Random, Statistics::Distributions, Archive::Zip and File::Copy::Recursive. PsN can be run without Statistics::Distributions, Archive::Zip and File::Copy::Recursive but some scm/vpc features and a scm bugfix will not be available.
- Perl module Storable (needed for Unix only, installation as Math::Random)

II Workshop en Modelización Farmacocinética y Farmacodinámica. Universidad País Vasco



### PsN installation


1. Unpack the file you downloaded from [psn.sf.net](http://psn.sf.net). It will create a directory called `PsN-Source`.
2. Run the installation script from within `PsN-Source`. If you are running windows and have [ActiveState ActivePerl](#) installed you should be able to double-click on `setup.pl`. Otherwise open a command line window (Windows Start->Run, type 'cmd'), go to the `PsN-Source` directory and type:
 

```
perl setup.pl
```

Unix users should open their favorite terminal go to the `PsN-Source` directory and type:

```
perl setup.pl
```
3. Read all messages carefully and answer the questions on screen. The default is probably the best for most users. It is recommended to let the installation script automatically create `psn.conf`.
4. If you did not let the installation script create a configuration file `psn.conf` for you, or if you are running NONMEM via NMQual or on a cluster, you need to edit `psn.conf` in the PsN installation directory. The document [psn\\_configuration.pdf](#) in `PsN-Source/doc` describes how to make correct settings in the `psn.conf` file. The document is also found on [the PsN website](#) under Documentation.
5. When the installation is done you can safely remove the `PsN-Source` directory.

II Workshop en Modelización Farmacocinética y Farmacodinámica. Universidad País Vasco




## PSN


Comandos habituales	execute run1.mod	- dir run1 - threads=2	<i>Lanza el modelo</i>
	sumo run1.lst		<i>Evalúa la salida</i>
	update_inits run1.mod run1.lst		<i>Actualiza las estimas</i>
	vpc run2.mod -samples=200 -dir=run1 -threads=2 run1.lst		
	bootstrap run2.mod -samples=200 -dir=run1 -threads=4 run1.lst		

II Workshop en Modelización Farmacocinética y Farmacodinámica. Universidad País Vasco





# PSN



Comandos habituales

```
execute -help
```

*Muestra la ayuda del comando*

---

```
sse run1.mod -samples=500 -seed=123 -threads=5  
-alternative_models=run2.mod,run3.mod
```


---

```
scm -sconfig_file=config_run1.scm
```


---

```
cdd run1.mod -case_column=1
```

*II Workshop en Modelización Farmacocinética y Farmacodinámica. Universidad País Vasco*



# PSN



Crea una carpeta con el nombre del directorio que hayamos elegido, por defecto creará una carpeta `modelfit_dir1`

---

En el interior creará

```
Command.txt
```

---

```
Model_NMrun1_translation.txt
```

---

```
Modelfit1.log
```

---

```
Raw_results
```

---

```
Raw_results_structure
```

---

```
Version_and_option_info.txt
```

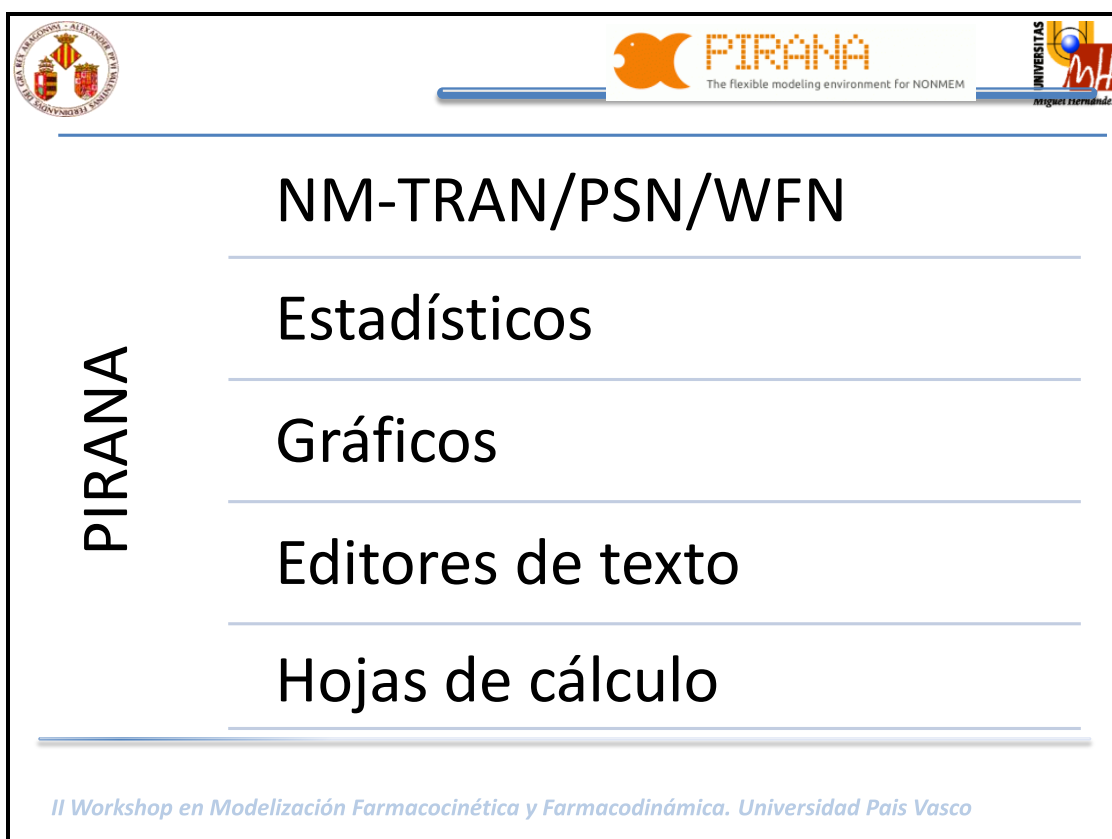
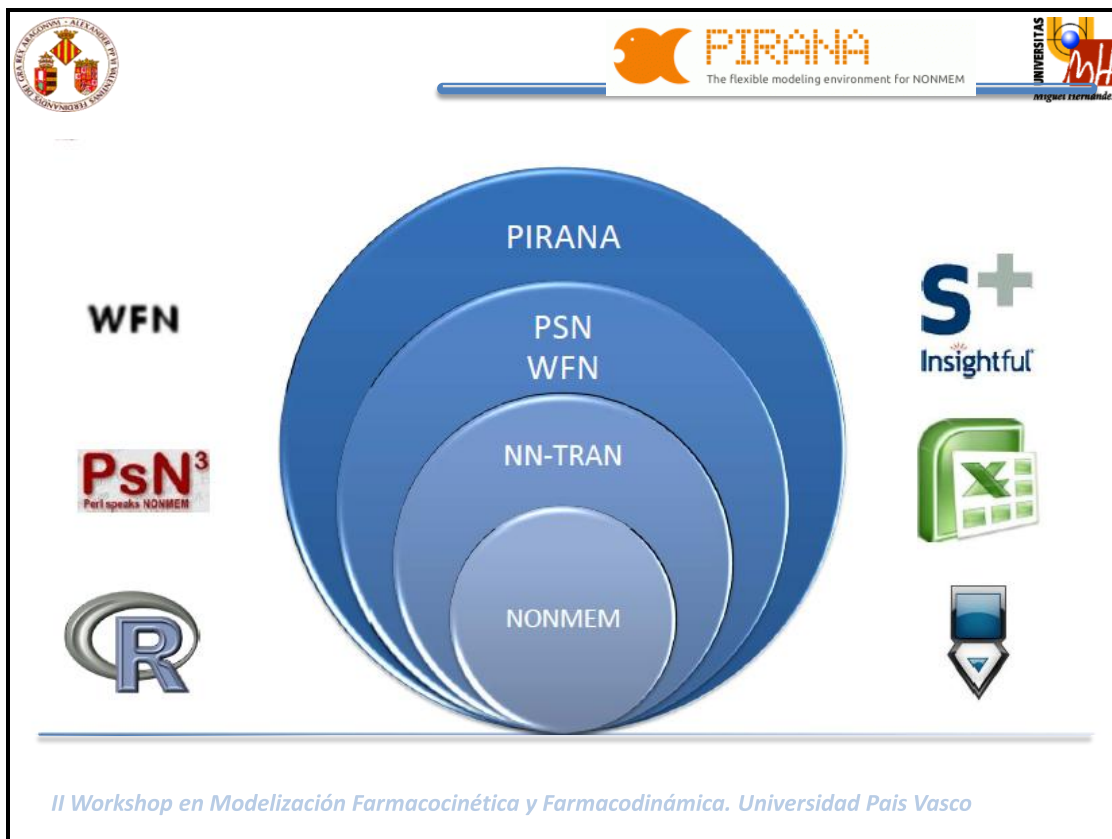
---

```
Carpeta NM_run1
```

Base de datos  
Modelo  
Salida .lst  
Tablas  
Compilador  
Intermediate results

*II Workshop en Modelización Farmacocinética y Farmacodinámica. Universidad País Vasco*

67









**“The Boss”:** Vicente Casabó  
**“La superjefa”:** Marival Bermejo



Isabel Gonzalez UMH	Carmen Navarro UVEG	Marta Gonzalez UMH	Carlos Fernandez Pharma Mar	Matilde Merino UVEG	Nacho Gonzalez UVEG
---------------------------	---------------------------	--------------------------	-----------------------------------	---------------------------	---------------------------

*II Workshop en Modelización Farmacocinética y Farmacodinámica. Universidad País Vasco*



**GRACIAS POR SU ATENCION**

*II Workshop en Modelización Farmacocinética y Farmacodinámica. Universidad País Vasco*

Introducción al análisis farmacocinético con NONMEM:  
exploración, evaluación y validación de resultados de los modelos

VÍCTOR MANGAS SANJUAN

---













## **SESIÓN 2**

**Modelos FC/FD: Implementación de  
modelos farmacodinámicos en la  
modelización  
farmacocinética/farmacodinámica**



# Iniciación al Modelado de la Respuesta Farmacológica a través de NONMEM

---

ZINNIA PARRA-GUILLÉN

IÑAKI F. TROCÓNIZ

M<sup>a</sup> JESUS GARRIDO

Universidad de Navarra

---

**Zinnia Parra-Guillén** es Licenciada en Farmacia por la Universidad de Navarra con premio extraordinario de fin de Carrera ('08) y Máster en Diseño Galénico y Biofarmacia ('09) en la misma universidad. Actualmente está cursando el último año de sus estudios de doctorado bajo la supervisión de los doctores Iñaki F. Trocóniz y Kepa Berraondo en el departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Navarra. El objetivo del proyecto, titulado "Modelado PK/PD de proteínas terapéuticas", es incorporar los conceptos de modelado farmacocinético y farmacodinámico en estadios iniciales del desarrollo de nuevos fármacos, buscando una mejor comprensión de los procesos fisiológicos y biológicos implicados en la respuesta terapéutica y una optimización del desarrollo de dichos nuevos agentes. Durante el periodo de doctorado ha realizado dos estancias de tres meses en INRIA (centro de investigación francés en informática y automatización) bajo la supervisión del doctor Benjamin Ribba.

**Iñaki F. Trocóniz** es en la actualidad profesor agregado en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia, Universidad de Navarra, en donde se doctoró en el año 1991. Ha ocupado posiciones postdoctorales en la Universidad de California, San Francisco, y en la Universidad de Uppsala, Suecia, bajo la supervisión de los profesores Lewis B. Sheiner y Mats O. Karlsson, respectivamente. Recibió en el año 2004 el premio Giorgio Segre en "Pharmacokinetics-Pharmacodynamics" otorgado por la EUFEPS, forma parte del comité científico editorial del "Pharmaceutical Research" y "Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics", y del proyecto Europeo "Disease Drug Models Resource (DDMoRe) donde es coordinador del grupo de trabajo "Model Library Prototypes". Su principal área de investigación es farmacometría, desarrollando modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos en investigación básica y desarrollo de medicamentos principalmente.

**María Jesús Garrido Cid**, licenciada en Biología por la Universidad de Oviedo, desarrolló su tesis doctoral en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad del País Vasco. Su investigación se centró en el estudio de las relaciones farmacocinéticas-farmacodinámicas de la metadona en un modelo animal de síndrome de abstinencia. Posteriormente, realizó su estancia posdoctoral en la Universidad de Leiden, Division of Pharmacology, bajo la supervisión del Profesor Meindert Danhof. Tras un período de dos años en la Universidad del País Vasco, se trasladó a la Universidad de Navarra, donde fue contratada por la Línea de Investigación "Nanotecnología y liberación controlada de medicamentos" adscrita al Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia. Durante estos años, ha combinado el desarrollo de trabajos clínicos, pero principalmente preclínicos, dentro del campo de la modelización farmacocinética-farmacodinámica, y en los últimos cinco años ha dirigido un grupo de trabajo relacionado con la tecnología farmacéutica, tratando de combinar ambas áreas. Desde 1996, ha participado en los congresos y cursos, que el grupo de modelización farmacocinética-farmacodinámica de Europa



(PAGE), ha organizado. A nivel nacional, ha participado y participa en los congresos organizados por la SEFIG y en las Jornadas de Modelización y Simulación en Biomedicina. Actualmente combina funciones de investigación y docentes en posgrado y grado de Farmacia, en la Universidad de Navarra.





Universidad  
de Navarra

# Iniciación al Modelado de la Respuesta Farmacológica a través de NONMEM

Zinnia Parra-Guillén/Núria Buil Bruna  
Iñaki F. Trocóniz /María Jesús Garrido

Farmacometría  
Farmacia y Tecnología Farmacéutica  
Facultad de Farmacia  
Universidad de Navarra

1

## Contenidos

- Aspectos generales relacionados con el modelado farmacocinético-farmacodinámico
- Implementación de modelos farmacodinámicos en NONMEM
- Organización de una base de datos
- Relación directa entre niveles de fármaco en plasma y respuesta
- Relación no-directa entre niveles de fármaco en plasma y respuesta

2

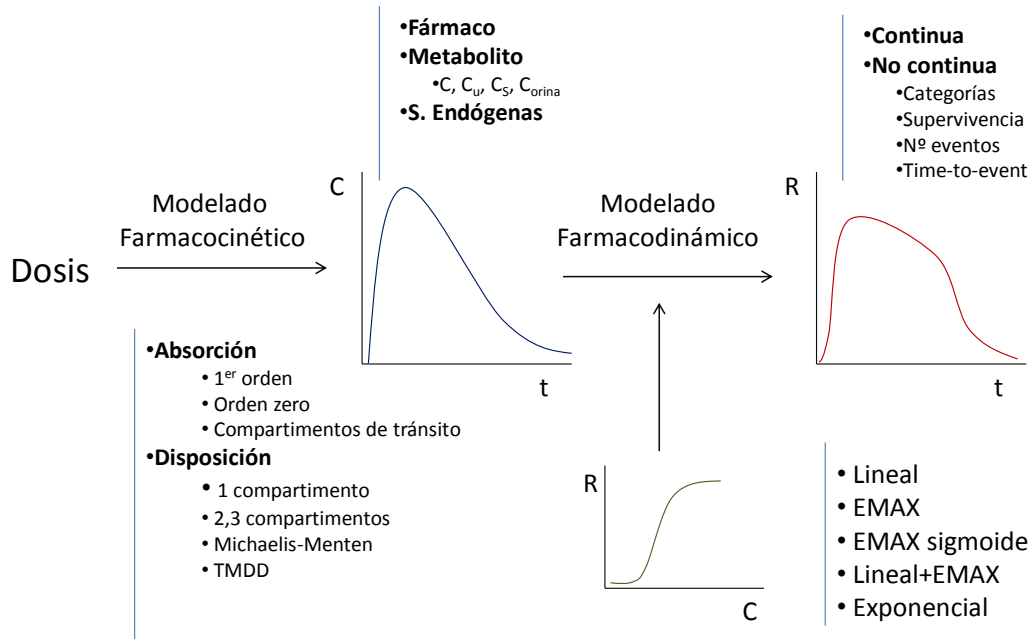


## Formación previa

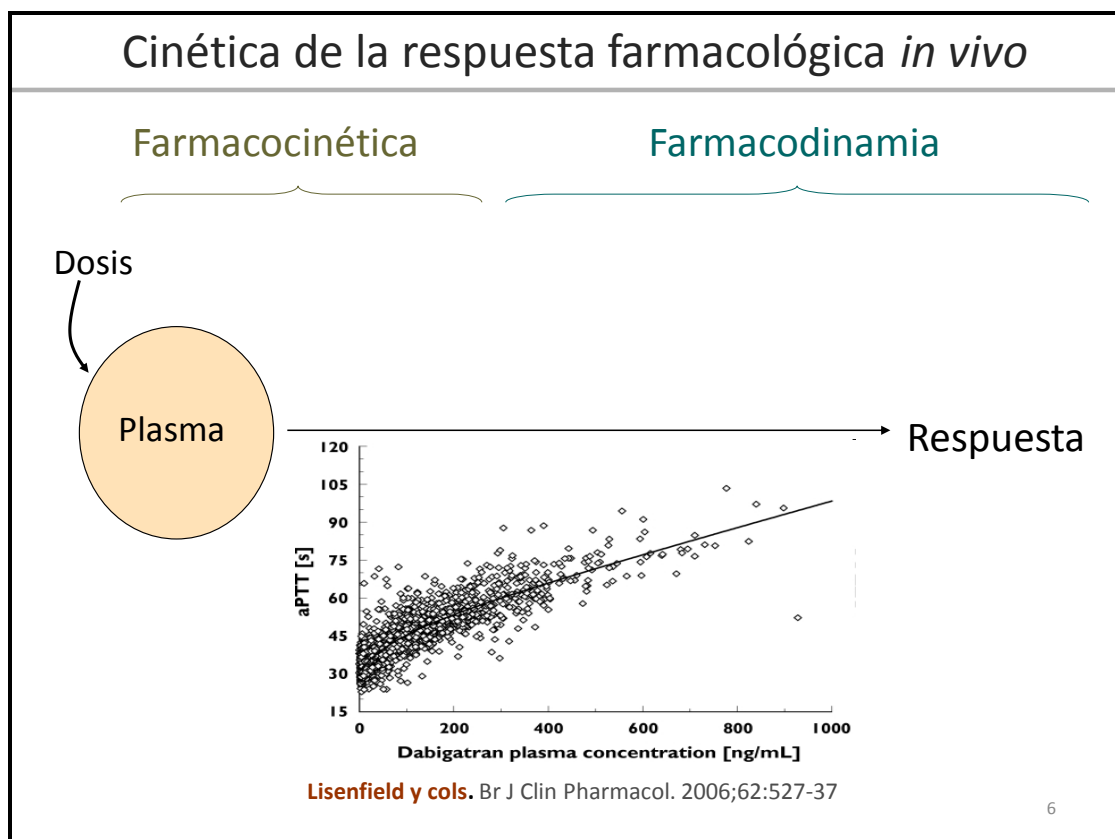
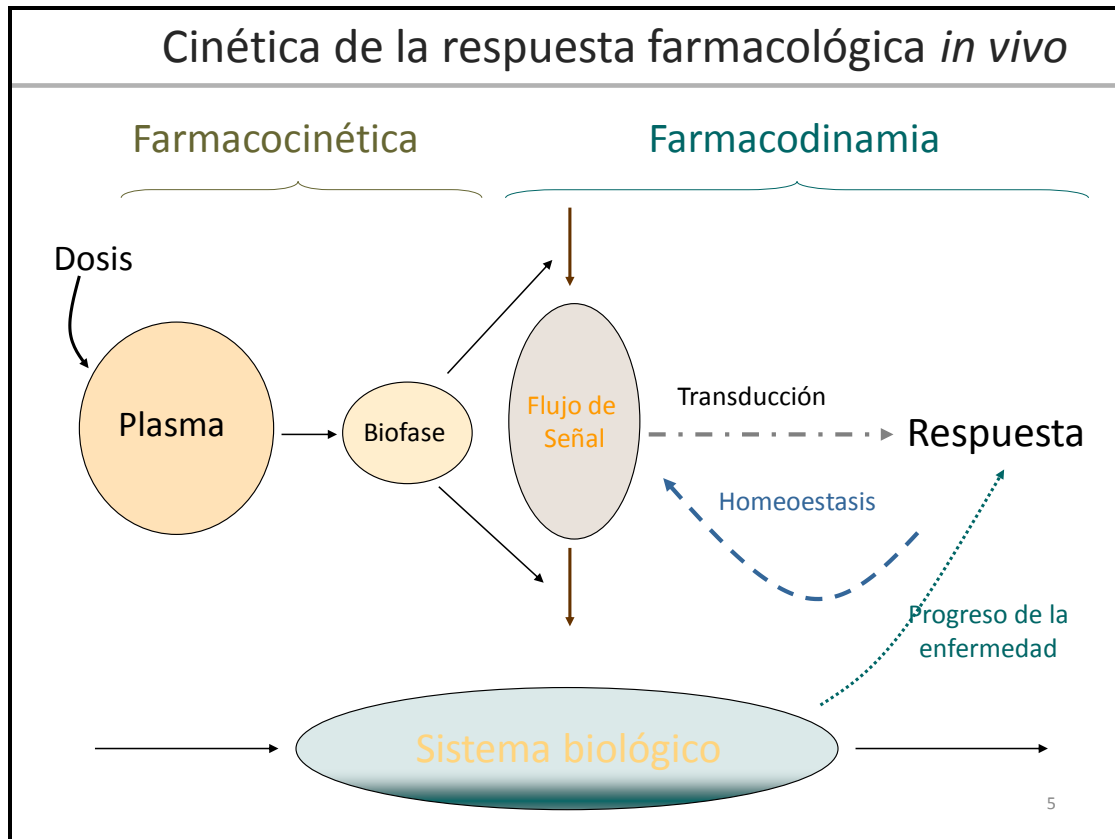
- Conocimientos básicos en farmacocinética y farmacodinamia
- Concepto de aproximación poblacional
  - Parámetros poblacionales
  - Variabilidad interindividual

3

## Generalidades del modelo farmacocinético-farmacodinámico



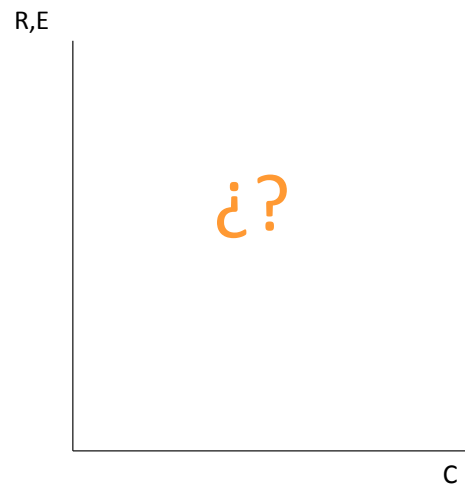
4



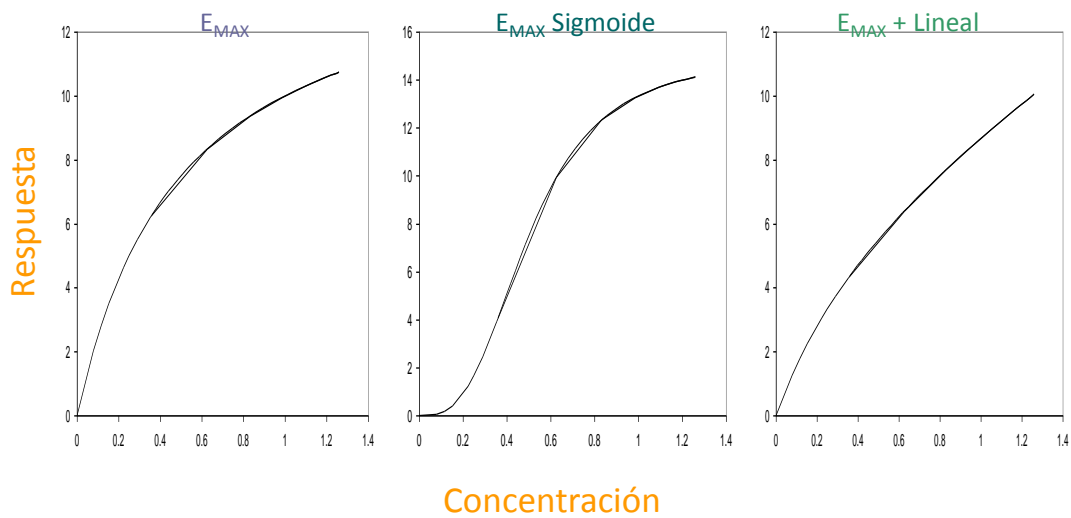


## Modelos Farmacodinámicos

- Modelo  $E_{MAX}$
- Modelo  $E_{MAX}$  sigmoide
- Modelo linear
- .....



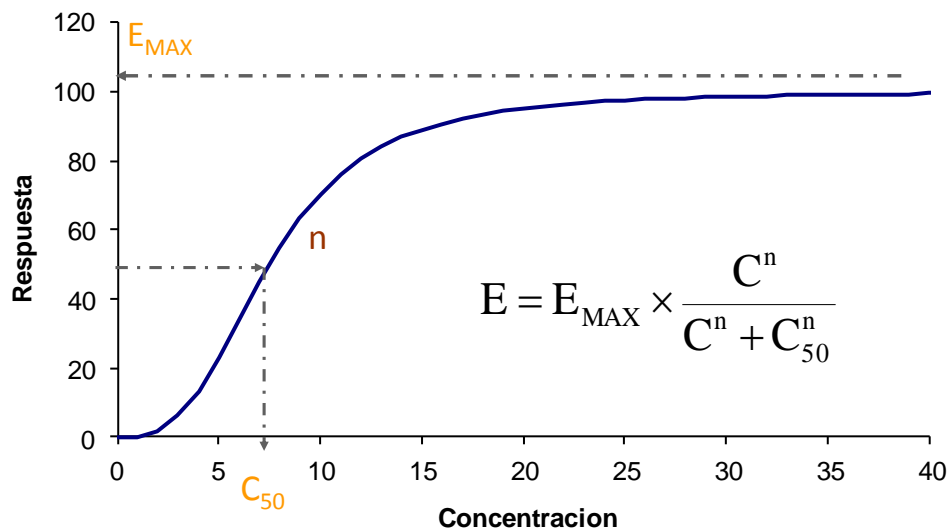
7



8



## Modelo EMAX sigmoide



9

## Implementación NONMEM (I)

- Modelos farmacodinámicos
  - Lineal
  - EMAX
  - EMAX sigmoide
  - EMAX+lineal
  - .....
- Incorporación de repuesta basal

10



```
$SUBROUTINES ADVAN1 TRANS1
```

```
$PK
```

```
CL=THETA(1)
```

```
V=THETA(2)
```

```
S1=V
```

```
$ERROR
```

```
Y=F * (1+EPS(1))
```

Farmacocinética

- Bolus intravenoso
- 1 compartimento

11

```
$SUBROUTINES ADVAN1 TRANS1
```

```
$PK
```

```
CL=THETA(1)
```

```
V=THETA(2)
```

```
S1=V
```

```
$ERROR
```

```
Y=F * (1+EPS(1))
```

Farmacocinética

- Bolus intravenoso
- 1 compartimento

Predicción de concentración en compartimento asociado a las observaciones  
(C)

12





```
$SUBROUTINES ADVAN1 TRANS1
```

```
$PK
```

```
CL=THETA(1)
```

```
V=THETA(2)
```

```
S1=V
```

```
SLOPE=THETA(3)
```

```
$ERROR
```

```
CP=F
```

```
IPRED=SLOPE* CP
```

```
Y=IPRED+EPS(1)
```

Farmacocinética

- Bolus intravenoso
- 1 compartimento

Farmacodinamia

- Modelo Lineal

$$E = \text{SLOPE} \times C$$

13

```
$SUBROUTINES ADVAN1 TRANS1
```

```
$PK
```

```
CL=THETA(1)
```

```
V=THETA(2)
```

```
S1=V
```

```
EMAX=THETA(3)
```

```
C50=THETA(4)
```

```
$ERROR
```

```
CP=F
```

```
IPRED=EMAX* CP/(CP+C50)
```

```
Y=IPRED+EPS(1)
```

Farmacocinética

- Bolus intravenoso
- 1 compartimento

Farmacodinamia

- Modelo EMAX

$$E = E_{\text{MAX}} \times \frac{C}{C + C_{50}}$$

14



```

$SUBROUTINES ADVAN1 TRANS1
$PK
CL=THETA(1)
V=THETA(2)
S1=V
EMAX=THETA(3)
C50=THETA(4)
GA=THETA(5)
$ERROR
CP=F
IPRED=EMAX* CP**GA/(CP**GA+C50**GA)
Y=IPRED+EPS(1)

```

Farmacocinética

- Bolus intravenoso
- 1 compartimento

Farmacodinamia

- Modelo EMAX sigmoide

$$E = E_{MAX} \times \frac{C^n}{C^n + C_{50}^n}$$

15

```

$SUBROUTINES ADVAN1 TRANS1
$PK
CL=THETA(1)
V=THETA(2)
S1=V
EMAX=THETA(3)
C50=THETA(4)
SLOPE=THETA(5)
$ERROR
CP=F
IPRED=SLOPE*CP+EMAX* CP/(CP+C50)
Y=IPRED+EPS(1)

```

Farmacocinética

- Bolus intravenoso
- 1 compartimento

Farmacodinamia

- Modelo Lineal + EMAX

$$E = SLOPE \times C + E_{MAX} \times \frac{C}{C + C_{50}}$$

16



## Incorporación de niveles basales

§SUBROUTINES ADVAN1 TRANS1

§PK

.....

**EMAX=THETA(3)**

**C50=THETA(4)**

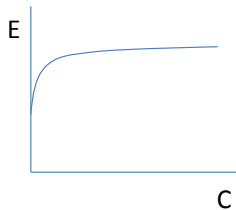
**E0=THETA(5)**

§ERROR

CP=F

**IPRED=E0 +EMAX\* CP/(CP+C50)**

$$E = E_0 + E_{MAX} \times \frac{C}{C + C_{50}}$$



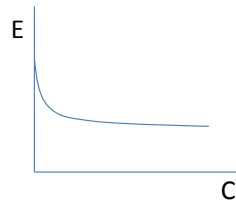
Nivel basal permanece constante

§ERROR

CP=F

**IPRED=E0 -EMAX\* CP/(CP+C50)**

$$E = E_0 - E_{MAX} \times \frac{C}{C + C_{50}}$$



17

## Incorporación de niveles basales

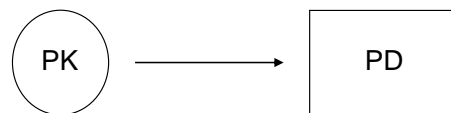
- Respuesta basal varía a lo largo del periodo de estudio
  - Ritmos circadianos
    - Funciones periódicas accesibles en NONMEM
      - AMP=THETA(15)
      - PER=THETA(16)
      - PI=3.14159265
      - CIR=AMP\*SIN((2\*PI/PER)\*T)
  - Progreso de la enfermedad
    - Función (no-) lineal del tiempo
  - Alteraciones transitorias inducidas experimentalmente

18



## Organización de una base de datos

- Modelado de la respuesta farmacológica
- Teniendo en cuenta el curso temporal de los niveles de fármaco en plasma
- Varias alternativas (Zhang, Sheiner, y cols JPKPD (2003))



19

## Organización de una base de datos

ID	TIME	AMT	DV	FLAG		
1	0	10	.	0		
1	0	0	87	2		
1	5	0	42	2		
1	10	0	11	2		

→ Dosis

→ Observación (E)

§SUBROUTINES ADVAN1 TRANS1

§PK

CL=THETA(1) → Parámetros típicos (fixed)

V=THETA(2)

S1=V

SLOPE=THETA(3)\*EXP(ETA(1))

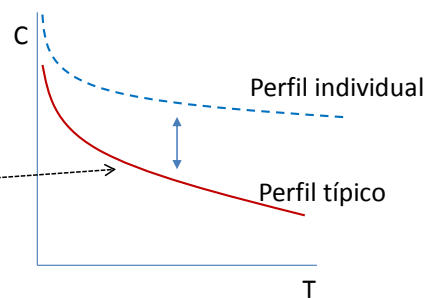
E0=THETA(4)\*EXP(ETA(2))

§ERROR

CP=F

IPRED=E0-SLOPE\*CP

Y=IPRED+EPS(1)



20



## Organización de una base de datos

ID	TIME	AMT	DV	FLAG		
1	0	10	.	0		
1	0	0	87	2		
1	5	0	42	2		
1	10	0	11	2		

→ Dosis

→ Observación (E)

\$\$SUBROUTINES ADVAN1 TRANS1

\$\$PK

CL=THETA(1)\*EXP(ETA(1))

V=THETA(2)\*EXP(ETA(2))

} fixed

S1=V

SLOPE=THETA(3)\*EXP(ETA(3))

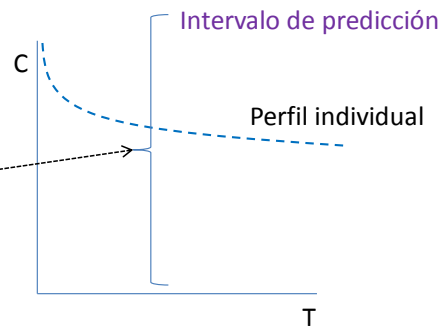
E0=THETA(4)\*EXP(ETA(4))

\$\$ERROR

CP=F

IPRED=E0-SLOPE\* CP

Y=IPRED+EPS(1)



21

## Organización de una base de datos

ID	TIME	AMT	DV	FLAG		
1	0	10	.	0		
1	0	0	87	2		
1	5	0	42	2		
1	10	0	11	1		
1	10	0	11	2		
1	10	0	11	1		
1	10	0	11	2		

→ Dosis

→ Observación (E)

→ Observación (CP)

\$\$SUBROUTINES ADVAN1 TRANS1

\$\$PK

CL=THETA(1)\*EXP(ETA(1))

V=THETA(2)\*EXP(ETA(2))

} Non-fixed

S1=V

SLOPE=THETA(3)\*EXP(ETA(3))

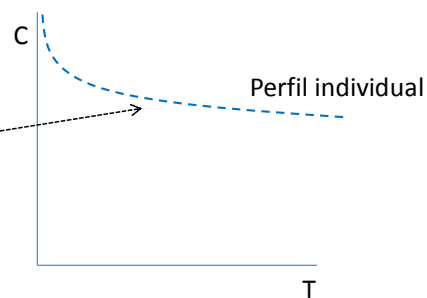
E0=THETA(4)\*EXP(ETA(4))

\$\$ERROR

CP=F

IPRED=E0-SLOPE\* CP

Y=IPRED+EPS(1)



22

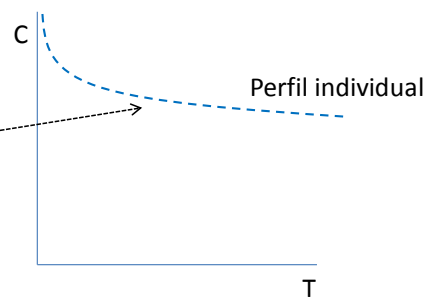


## Organización de una base de datos

ID	TIME	AMT	DV	FLAG	CLA	VA
1	0	10	.	0	30	76
1	0	0	87	2	30	76
1	5	0	42	2	30	76
1	10	0	11	2	30	76
1	10	0	11	2	30	76

```

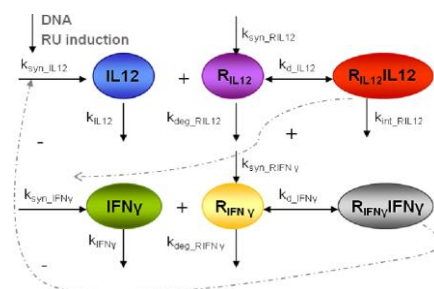
$SUBROUTINES ADVAN1 TRANS1
$PK
CL=CLA
V=VA
S1=V
SLOPE=THETA(1)*EXP(ETA(1))
EO=THETA(2)*EXP(ETA(2))
$ERROR
CP=F
IPRED=EO-SLOPE*CP
Y=IPRED+EPS(1)
    
```



23

## Organización de una base de datos

- No siempre la farmacocinética es independiente de la farmacodinamia
  - Toxicidad renal que influye en la eliminación del principio activo
  - Fenómenos de silenciamiento (Parra-Guillén y cols; AAPS J (2012))



El modelado de PK y PD deberá realizarse de manera simultánea

24



## Análisis de respuesta no continua (binaria)

§SUBROUTINES ADVAN1

TRANS1

§PK

CL=THETA(1)

V=THETA(2)

S1=V

SLOPE=THETA(3)

BASE=THETA(4)

§ERROR

CP=F

DREF=SLOPE\* CP

LOGIT=BASE+DREF

P=EXP(LOGIT)/(1+EXP(LOGIT))

Q=1-P

IF(DV.EQ.0) Y=Q

IF(DV.EQ.1) Y=P

Logit  $\in [-\infty, +\infty]$

$$P = \frac{e^{\text{Logit}}}{1 + e^{\text{Logit}}} = \frac{e^{\text{BASE} + \text{SLOPE} \times \text{CP}}}{1 + e^{\text{BASE} + \text{SLOPE} \times \text{CP}}}$$

P → 0    P → 1  
 Q → 1    Q → 0

- Se obtienen predicciones de probabilidad
  - No se predicen las categorías
- Simulación
  - Evaluar el modelo
  - Predecir porcentajes de cada categoría

ID	TIME	AMT	DV	FLAG	CLA	VA
1	0	10	.	0	30	76
1	0	0	0	2	30	76
1	5	0	1	2	30	76
1	10	0	1	2	30	76
1	10	0	0	2	30	76

## Variable tiempo no recogida

§PRED

C50=THETA(1)

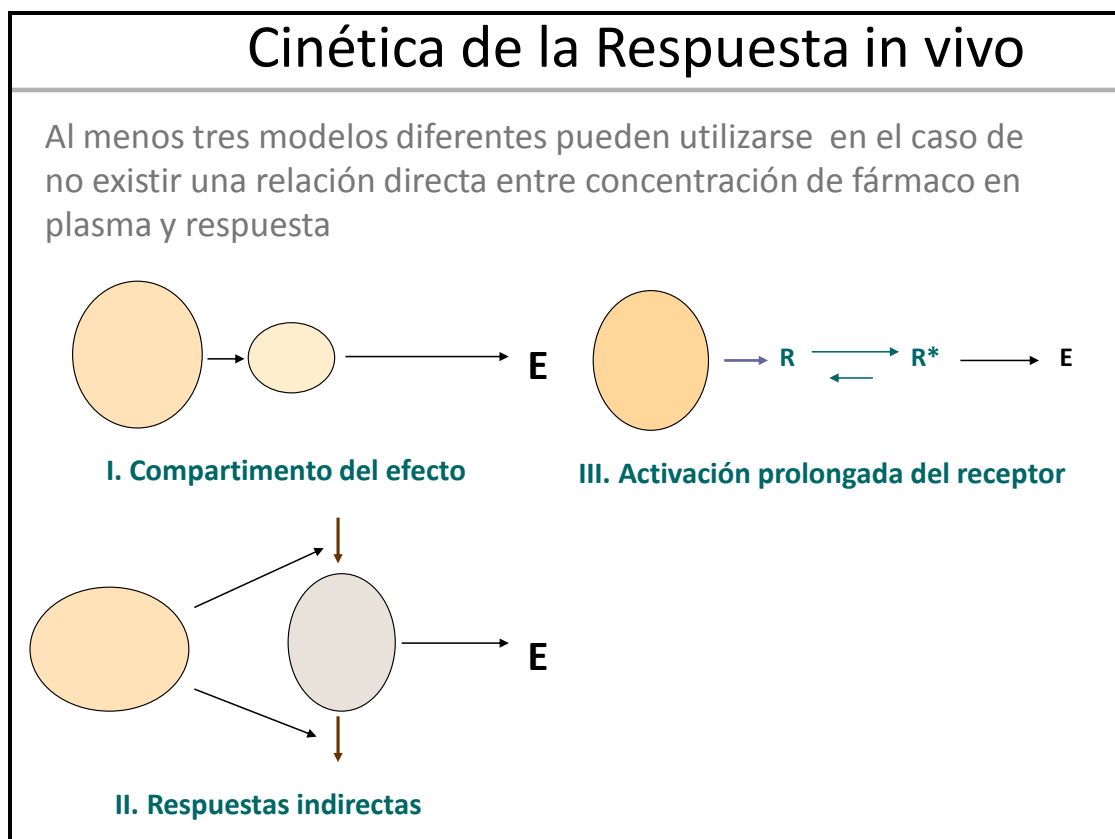
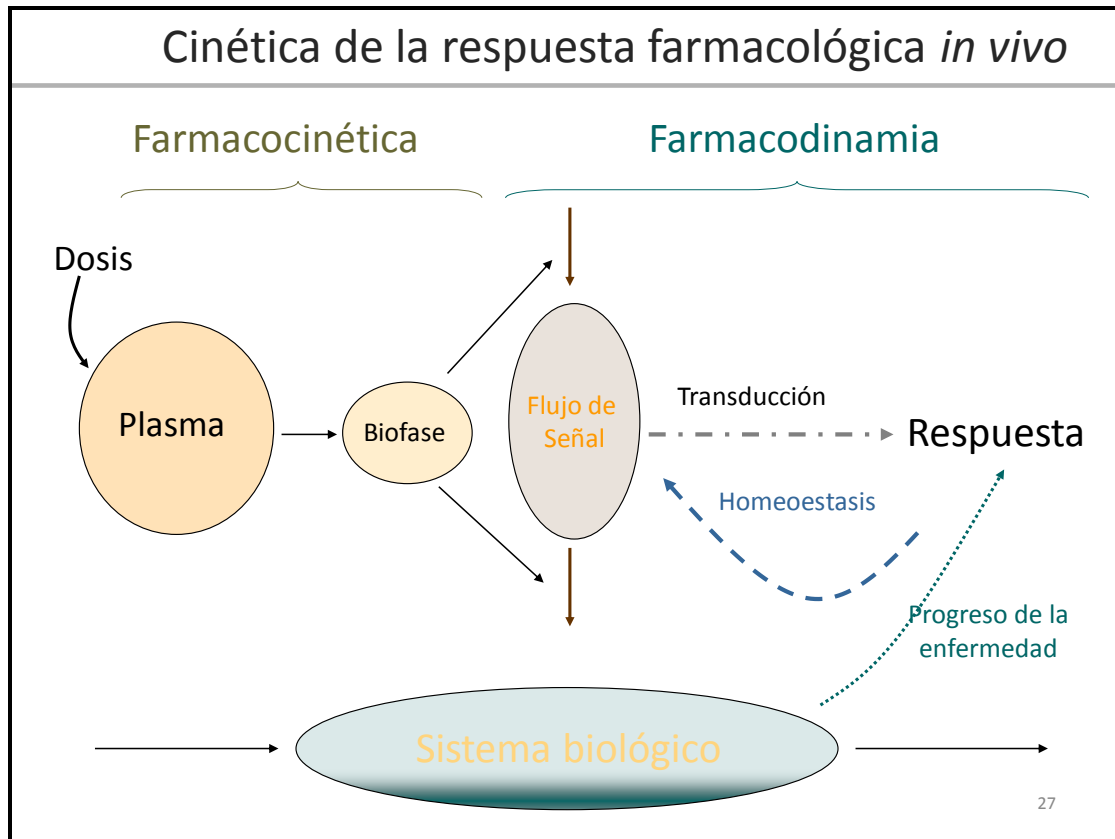
EMAX=THETA(2)

DREF=EMAX\* CONC/(CONC+C50)

Y=DREF + EPS(1)

Dosis  
 AUC  
 C<sub>MAX</sub>  
 C<sub>MIN</sub>

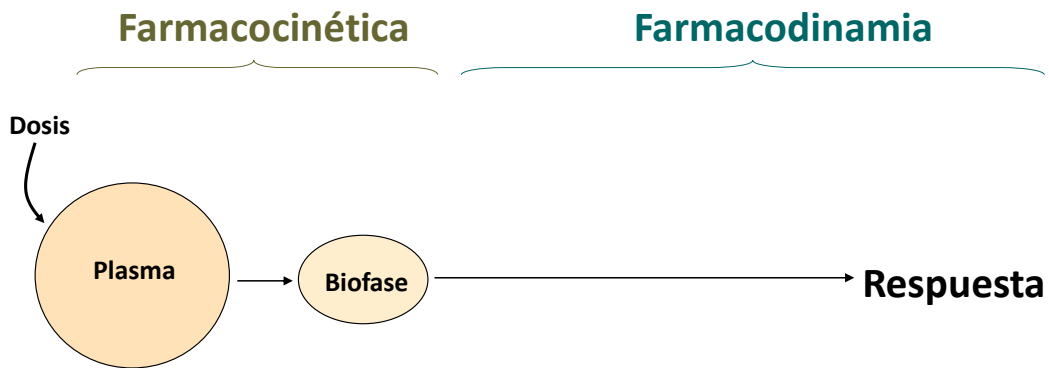
ID	CONC	DV
1	0	.
1	0	10
1	5	20
1	10	30
1	10	40







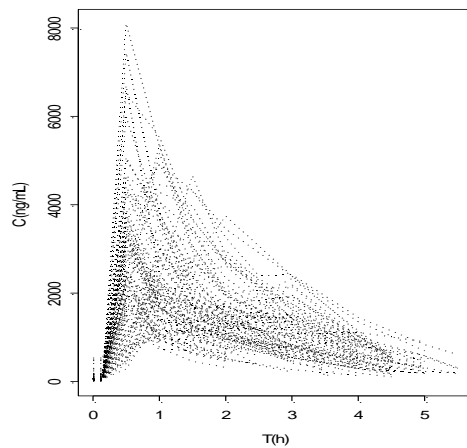
## Modelo del Compartimento del Efecto



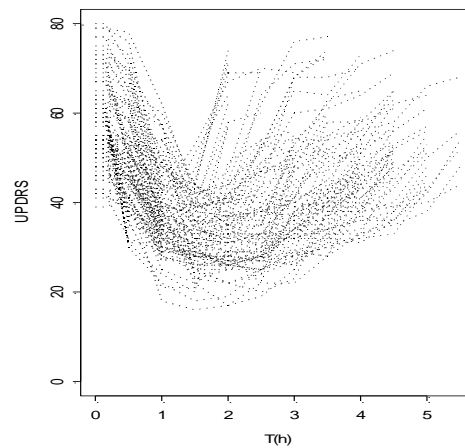
### Population pharmacodynamic modeling of levodopa in patients with Parkinson's disease receiving entacapone (Clin Pharmacol Ther 1998;64:106-16.)

Iñaki F. Trocóniz, PhD, Tarja H. Naukkarinen, MSc, Hanna M. Ruottinen, MD,  
Urpo K. Rinne, MD, Ariel Gordin, MD, and Mats O. Karlsson, PhD  
*Pamplona and Leioa, Spain, Espoo and Turku, Finland, and Uppsala, Sweden*

**C vs T**

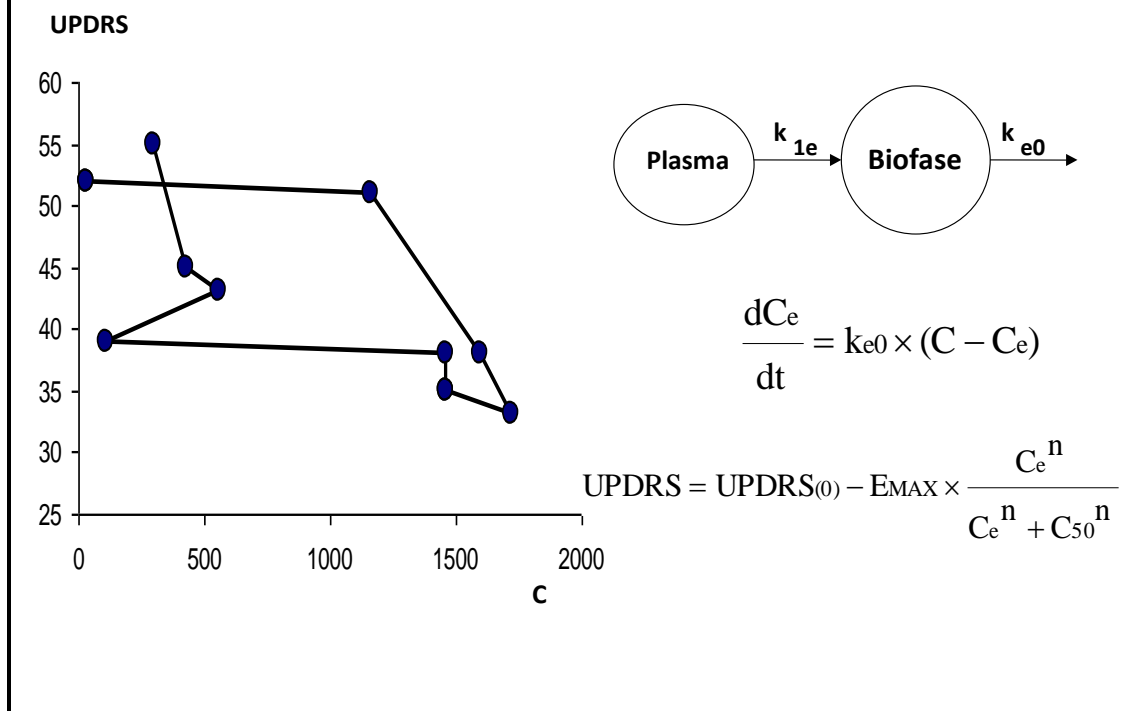


**Respuesta vs T**

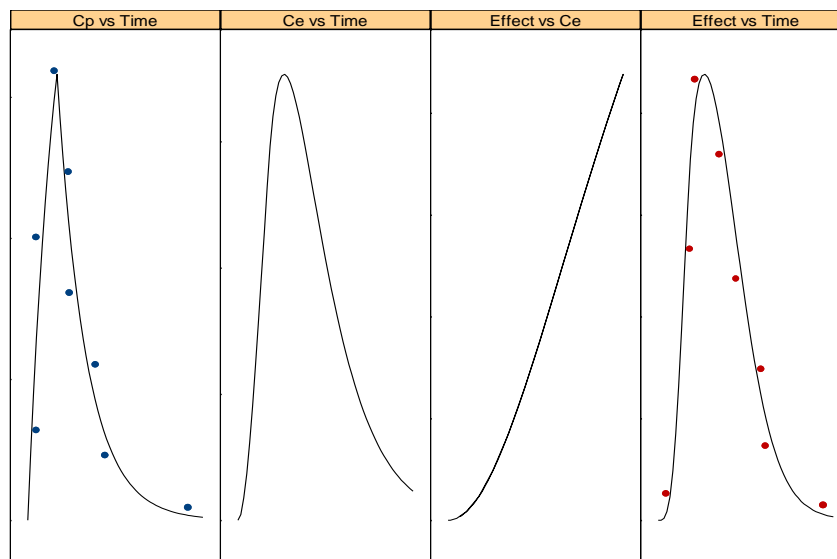




## Observaciones y Modelo Link



## “Comportamiento” del Modelo LINK





## Implementación del modelo del compartimento del efecto

```

$SUBROUTINES ADVAN6 TOL=5
$MODEL COMP(CENTRAL)
      COMP(EFFECT)
    
```

```

$PK
CL=THETA(1)
V=THETA(2)
S1=V
EMAX=THETA(3)
C50=THETA(4)
KE0=THETA(5)
    
```

**\$DES**

DADT(1)=-((CL/V)\*A(1)) → Velocidad de cambio de la cantidad de fármaco en plasma

CP=A(1)/S1

DADT(2)=KE0\*(CP-A(2)) → Velocidad de cambio de la **concentración** de fármaco en biofase

$$\frac{dC_e}{dt} = k_{e0} \times (C_p - C_e)$$

**\$ERROR**

CE=A(2)

IPRED=EMAX\* CE/(CE+C50)

Y=IPRED+EPS(1)

$$E = E_{MAX} \times \frac{C_e^n}{C_e^n + C_{50}^n}$$

¡Concentración predicha en biofase, no concentración plasmática!

33

## Implementación del modelo del compartimento del efecto

```

$SUBROUTINES ADVAN6 TOL=5
$MODEL COMP(CENTRAL)
      COMP(EFFECT)
    
```

```

$PK
CL=THETA(1)
V=THETA(2)
S1=V
EMAX=THETA(3)
C50=THETA(4)
KE0=THETA(5)
    
```

**\$DES**

DADT(1)=-((CL/V)\*A(1))

CP=A(1)/S1

DADT(2)=KE0\*(CP-A(2))

$$\frac{dC_e}{dt} = k_{e0} \times (C_p - C_e)$$

**\$ERROR**

CE=A(2)

IPRED=EMAX\* CE/(CE+C50)

Y=IPRED+EPS(1)

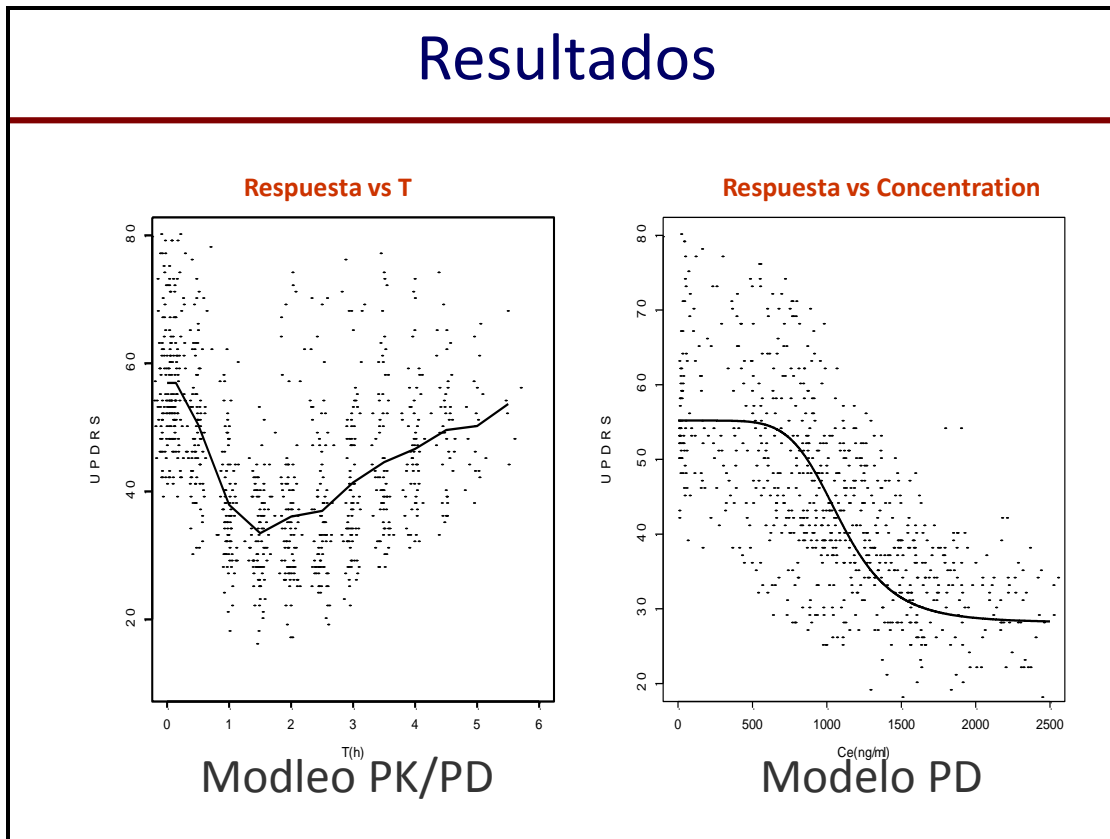
$$E = E_{MAX} \times \frac{C_e^n}{C_e^n + C_{50}^n}$$

ID	TIME	AMT	DV	CMT	CLA	VA
1	0	10	.	1	30	76
1	0	0	30	2	30	76
1	5	0	15	2	30	76
1	10	0	7.5	2	30	76
1	10	0	50	2	30	76

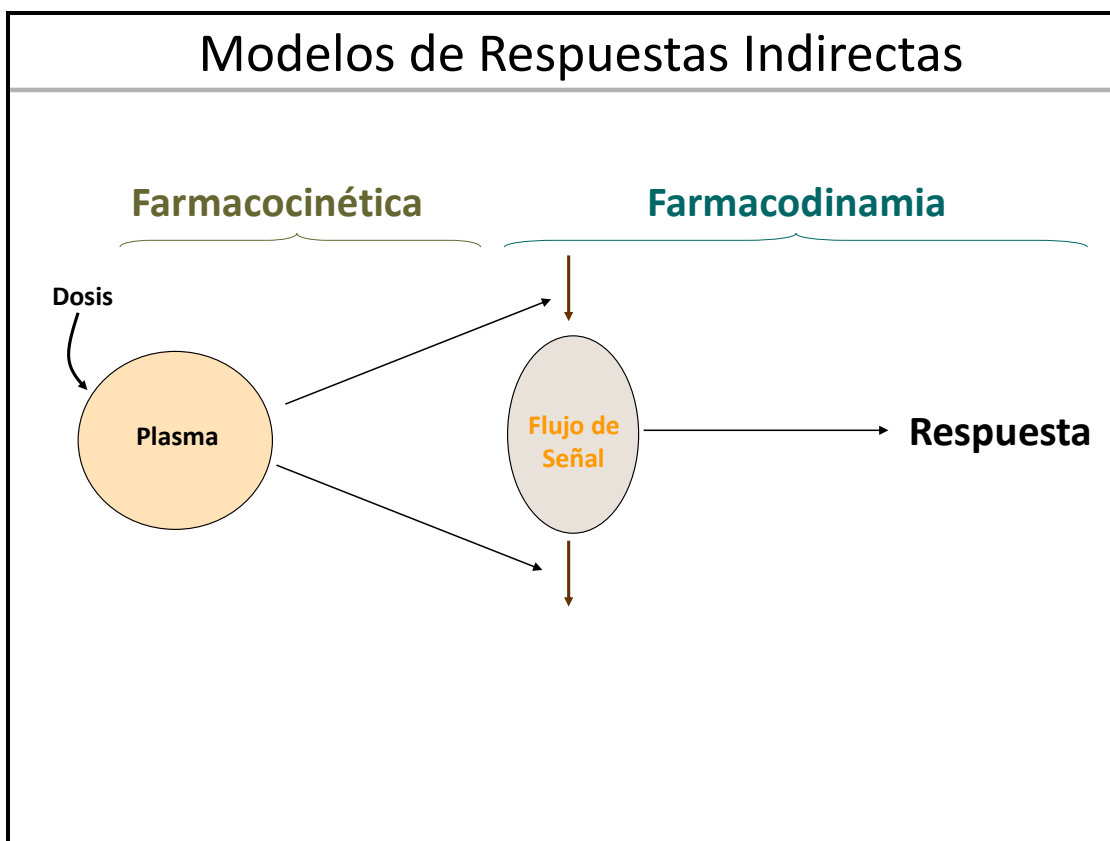
34



## Resultados



## Modelos de Respuestas Indirectas





## Modelos de Respuestas Indirectas

- Hay factores fisiológicos capaces de mantener el equilibrio de una respuesta basal en el organismo



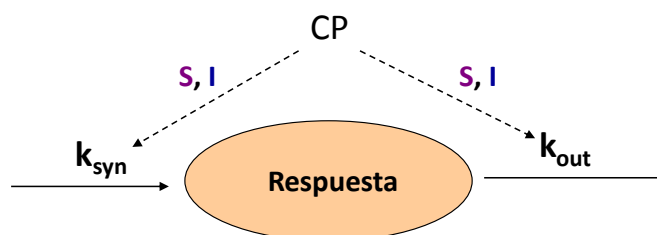
$k_{syn}$ : constante de velocidad de orden 0

$k_{out}$ : constante de velocidad de 1<sup>er</sup> order

$$\frac{dR}{dt} = K_{syn} - K_{out} \times R$$

## Supuestos del modelo

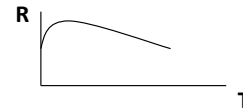
- El fármaco no modifica directamente la respuesta
- El fármaco actúa sobre los factores que controlan la síntesis y degradación de dicha respuesta, modificando la velocidad de estos procesos
- Estimulación (S) o inhibición (I)



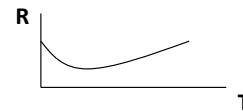


## Modelos básicos de Respuestas Indirectas

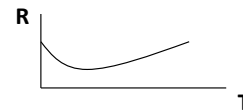
**Modelo I**  $\frac{dR}{dt} = k_{syn} \times S - k_{out} \times R$



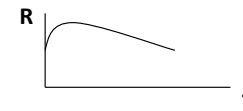
**Modelo II**  $\frac{dR}{dt} = k_{syn} \times I - k_{out} \times R$



**Modelo III**  $\frac{dR}{dt} = k_{syn} - k_{out} \times S \times R$



**Modelo IV**  $\frac{dR}{dt} = k_{syn} - k_{out} \times I \times R$



$$S = 1 + E_{MAX} \times \frac{C_p}{C_p + C_{50}}$$

$$I = 1 - I_{MAX} \times \frac{C_p}{C_p + C_{50}}$$

$$I_{MAX} \in [0,1]$$

## Implementación de modelos de respuestas indirectas

```

$SUBROUTINES ADVAN6 TOL=5
$MODEL COMP(CENTRAL)
          COMP(EFFECT)
    
```

```

$PK
CL=THETA(1)
V=THETA(2)
S1=V
EMAX=THETA(3)
C50=THETA(4)
    
```

```

KOUT=THETA(5)
E0=THETA(6)
    
```

```

KSYN=KOUT*E0
A_0(2)=THETA(6)
    
```

Nivel de respuesta inicial

Condición inicial

$$\frac{dR_0}{dt} = K_{syn} - K_{out} \times R_0 = 0$$

$$K_{syn} = K_{out} \times R_0$$

ID	TIME	AMT	DV	CMT	CLA	VA
1	0	10	.	1	30	76
1	0	0	30	2	30	76
1	5	0	15	2	30	76
1	10	0	7.5	2	30	76
1	10	0	50	2	30	76

40



## Implementación de modelos de respuestas indirectas

```

$SUBROUTINES ADVAN6 TOL=5
$MODEL COMP(CENTRAL)
          COMP(EFFECT)
    
```

```

$PK
CL=THETA(1)
V=THETA(2)
S1=V
EMAX=THETA(3)
C50=THETA(4)
KOUT=THETA(5)
E0=THETA(6)
KSYN=KOUT*E0
F2=THETA(6)
    
```

"Dummy dose"

ID	TIME	AMT	DV	CMT	CLA	VA
1	0	10	.	1	30	76
1	0	1	.	2	30	76
1	0	0	30	2	30	76
1	5	0	15	2	30	76
1	10	0	7.5	2	30	76
1	10	0	50	2	30	76

41

## Implementación de modelos de respuestas indirectas

```

$SUBROUTINES ADVAN6 TOL=5
$MODEL COMP(CENTRAL)
          COMP(EFFECT)
    
```

```

$PK
CL=THETA(1)
V=THETA(2)
S1=V
EMAX=THETA(3)
C50=THETA(4)
KOUT=THETA(5)
E0=THETA(6)
KSYN=KOUT*E0
A_0(2)=THETA(6)
    
```

**\$DES\***

(\*, no se incluído el efecto del fármaco)

DADT(1)=-((CL/V)\*A(1))

CP=A(1)/S1

DADT(2)=KSYN-KOUT\*A(2)

\$ERROR

EFFECT=A(2) → Directamente el valor predicho de respuesta

IPRED=EFFECT

Y=IPRED+EPS(1)

42



## Implementación de modelos de respuestas indirectas

\$SUBROUTINES ADVAN6 TOL=5	<b>\$DES*</b> (*, no se incluído el efecto del fármaco)
\$MODEL COMP(CENTRAL)	DADT(1)=- (CL/V)*A(1)
COMP(EFFECT)	CP=A(1)/S1
\$PK	DADT(2)=KSYN-KOUT*A(2)
CL=THETA(1)	\$ERROR
V=THETA(2)	EFFECT= <b>E0*A(2)</b>
S1=V	IPRED=EFFECT
EMAX=THETA(3)	Y=IPRED+EPS(1)
C50=THETA(4)	
KOUT=THETA(5)	
E0=THETA(6)	
KSYN=KOUT*E0	
<b>A_0(2)=1</b>	

43

## Implementación de modelos de respuestas indirectas

### MODELO I

**\$DES**  
 DADT(1)=- (CL/V)\*A(1)  
 CP=A(1)/S1  
**DRG=1+EMAX\*C/(C+C50)**  
 DADT(2)=KSYN\***DRG**-KOUT\*A(2)

\$THETA (0,0.8) ; EMAX

### MODELO II

**\$DES**  
 DADT(1)=- (CL/V)\*A(1)  
 CP=A(1)/S1  
**DRG=1-EMAX\*C/(C+C50)**  
 DADT(2)=KSYN\***DRG**-KOUT\*A(2)

\$THETA (0,0.8,1) ; EMAX

### MODELO III

**\$DES**  
 DADT(1)=- (CL/V)\*A(1)  
 CP=A(1)/S1  
**DRG=1+EMAX\*C/(C+C50)**  
 DADT(2)=KSYN-KOUT\***DRG**\*A(2)

### MODELO IV

**\$DES**  
 DADT(1)=- (CL/V)\*A(1)  
 CP=A(1)/S1  
**DRG=1-EMAX\*C/(C+C50)**  
 DADT(2)=KSYN-KOUT\***DRG**\*A(2)

44

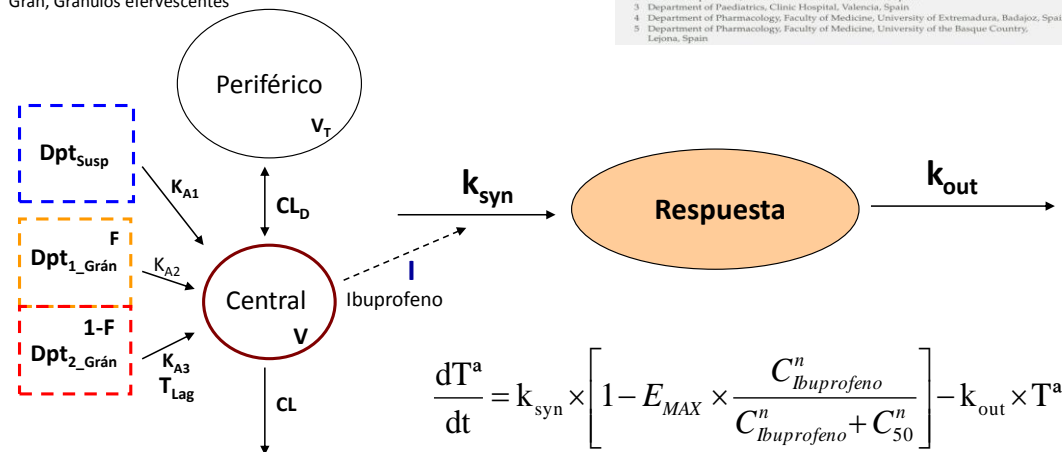




## Ejemplo Modelo de respuestas indirectas

- T<sup>a</sup> corporal función de niveles de prostaglandinas que controlan en centro termo-regulador
- AINES inhiben la síntesis de prostaglandinas

Dpt, Compartimentos depot  
Susp, Suspensión  
Grán, Gránulos efervescentes



ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

### Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modelling of the Antipyretic Effect of Two Oral Formulations of Ibuprofen

Iñaki F. Troconiz,<sup>1</sup> Santos Armenteros,<sup>2</sup> María V. Planelles,<sup>3</sup> Julio Benítez,<sup>4</sup> Rosario Calvo<sup>5</sup> and Rosa Domínguez<sup>5</sup>

1. Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, University of Navarra, Pamplona, Spain
2. Medical Department, Laboratorios KNOX S.A., Madrid, Spain
3. Department of Paediatrics, Clinic Hospital, Valencia, Spain
4. Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Extremadura, Badajoz, Spain
5. Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of the Basque Country, Lejona, Spain

§SUBROUTINES ADVAN6 TOL=5

§MODEL COMP(DEPOT1)  
COMP(DEPOT2)  
COMP(DEPOT3)  
COMP(CENTRAL)  
COMP(PERIPH)  
COMP(TEMPRT)

§PK

;-----Farmacocinética-----

KA1=THETA(1)

KA2=THETA(2)

KA3=THETA(3)

ALAG3=THETA(4)

F1=1

IF(FORM.EQ.2) F1=THETA(5)

F2=1- F1

CL=THETA(6)

V=THETA(7)

CLD=THETA(8)

VT=THETA(9)

S4=V

;-----Farmacodinamia-----

EMAX=THETA(10)

C50=THETA(11)

GAM=THETA(12)

;-----Prostaglandinas-----

KOUT=THETA(13)

E0=THETA(14)

KSYN=KOUT\*E0

A\_0(6)=THETA(14)

§DES

;-----Absorción-----

DADT(1)=-KA1\*A(1)

DADT(2)=-KA2\*A(2)

DADT(3)=-KA3\*A(3)

INPUT=KA1\*A(1)+KA2\*A(2)+KA3\*A(3)

;-----Disposición-----

DADT(4)=INPUT+(CLD/VT)\*A(5)-((CLD+CL)/V)\*A(4)

DADT(5)=(CLD/V)\*A(4)-(CLD/VT)\*A(5)

CIBU=A(4)/S4

;-----Respuesta-----

AA=CIBU\*\*GAM

BB=C50\*\*GAM

DRG=1-EMAX\*AA/(AA+BB)

DADT(6)=KSYN\*DRG-KOUT\*A(6)

§ERROR

TEMT=A(6) ; Temperatura

IPRED=TEMT

Y=IPRED+EPS(1)

ID	TIME	AMT	DV	FORM	CMT
1	0	10	.	1	1
1	0	0	42	1	6
1	5	0	3.4	1	4
2	0	10	.	2	2
2	0	10	.	2	3
2	0	0	39	2	6
2	5	0	5.1	2	4



### Diferentes adaptaciones de modelos de respuestas indirectas

- Fenómenos de tolerancia, rebote

**Wakelkamp M y cols, CPT (1996)**

```

$MODEL COMP(CENTRAL)
COMP(EFFECT)
COMP(MOD)
$PK
.....
A_0(2)=THETA(1)
E0=THETA(1)
KOUT=THETA(2)
KSYN=KOUT*E0
A_0(3)=1
MOD0=1
KMOD=THETA(3)
$DES
DADT(1)=-((CL/V)*A(1)
CP=A(1)/S1
DRG=SLOP*CP
DADT(2)=KSYN*(1+DRG)-KOUT*A(2)*A(3)
DADT(3)=KMOD*(A(2)/E0)-KMOD*A(3)
$ERROR
EFFECT=A(2)
                
```

**Condiciones Iniciales**

**Incremento sobre el basal**

**Movin-Osswald G y Hammarlund-Udenaes M; JPET (1995)**

```

$MODEL COMP(CENTRAL)
COMP(POOL)
COMP(EFFECT)
$PK
.....
A_0(2)=THETA(1)
PRC0=THETA(1)
KOUTP=THETA(2)
KSYN=KOUTP*PRC0
A_0(3)=THETA(1)
RESPO=THETA(1)
KOUTR=KOUTP*PRC0/RESPO
$DES
DADT(1)=-((CL/V)*A(1)
CP=A(1)/S1
DRG=SLOP*CP
DADT(2)=KSYN-KOUTP*(1+DRG)*A(2)
DADT(3)=KOUTP*(1+DRG)*A(2)-KOUTR*A(3)
$ERROR
EFFECT=A(3)
                
```

**Condiciones Iniciales**

### Diferentes adaptaciones de modelos de respuestas indirectas

- Efecto anti-tumorales, anti-microbianos

- Velocidad de síntesis (proliferación) viene representada por un proceso de primer orden ( $k_{prol}$ )
- Tratamiento puede inhibir la proliferación, inducir apoptosis, o ambos
- \*, en general es un proceso difícil de caracterizar en ausencia de tratamiento

```

$SUBROUTINES ADVAN6 TOL=5
$MODEL COMP(CENTRAL)
COMP(EFFECT)
$PK
CL=THETA(1)
V=THETA(2)
S1=V
SLOP=THETA(3)
KPROL=THETA(5)
KDTH=THETA(6)
A_0(2)=THETA(7)
$DES
DADT(1)=-((CL/V)*A(1)
CP=A(1)/S1
DRG=SLOP*CP
DADT(2)=KPROL*A(2)-KDTH*DRG*A(2)
$ERROR
EFFECT=A(2)
IPRED=EFFECT
Y=IPRED+EPS(1)
                
```



## Activación prolongada del receptor

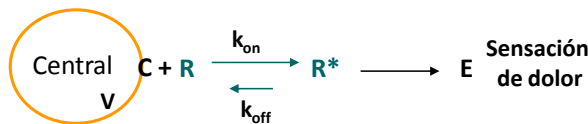
ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Clin. Pharmacokinet 2006; 45 (7): 715-728  
 0312-5963/06/0007-0715/\$30.95/0  
 © 2006 Adis Data Information BV. All rights reserved.

### Modelling the Anti-Migraine Effects of BIBN 4096 BS A New Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist

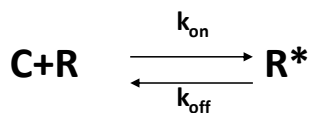
Iñaki F. Trocóniz,<sup>1</sup> Jan-Markus Wolters,<sup>2</sup> Christiane Tillmann,<sup>3</sup> Hans G. Schaefer<sup>3</sup> and  
 Willy Roth<sup>3</sup>

- 1 Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, School of Pharmacy, University of Navarra, Pamplona, Spain
- 2 Department of Project Management R&D, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, Germany
- 3 Department of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, Germany



Se relaciona la concentración arbitraria de receptores ocupados por el fármaco la probabilidad de experimentar un alivio del dolor y de optar por una re-medicación (dos respuestas no-continuas).

## Implementación del modelo



R=Fracción libre de receptores de CGRP  
 R\*=Fracción ocupada de receptores CGRP

$$\frac{dE}{dt} = k_{\text{on}} \times C_p \times (E_{\text{MAX}} - E) - k_{\text{off}} \times E$$

```

$SUBROUTINES ADVAN6 TOL=5
$MODEL COMP(CENTRAL)
COMP(RECPT)
    
```

```

$PK
CL=THETA(1)
V=THETA(2)
S1=V
KON=THETA(3)
KOFF=THETA(4)
EMAX=THETA(5)
    
```

```

$DES
DADT(1)=- (CL/V)*A(1)
CP=A(1)/S1
DADT(2)=KON*CP*EMAX-KON*CP*A(2)-KOFF*A(2)
    
```

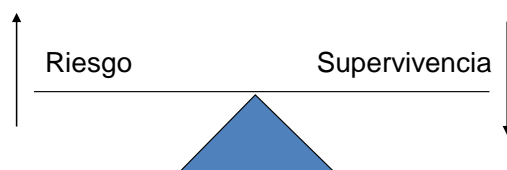
```

$ERROR
EFFECT=A(2)
IPRED=EFFECT
Y=IPRED+EPS(1)
    
```



## Modelado de datos de supervivencia "Time to event"

- Respuesta clínica
  - Tiempo de supervivencia
  - Tiempo a rechazo
  - Tiempo a ocurrir un determinado evento (vómitos,..)



- Supervivencia "Survival" ( $S(t) \in [0,1]$ )
- Riesgo "Hazard" ( $h(t) \geq 0$ ) (puede adoptar cualquier tipo de perfil,  $f(\text{CP}, D, \text{progresión})$ )
- $HZ(t)$  "cumulative hazard"
- $S(t) = e^{-HZ}$
- $f(t)$  "probability density function" =  $h(t) \times S(t)$

51

## Implementación y base de datos

```
$PK
D50 = THETA(1)*EXP(ETA(1))
DRUG = D50 / (D50 + DOSE)
BASE = THETA(2)*EXP(ETA(2))
```

```
$DES
DADT(1) = BASE*DRUG ; h(t) riesgo (hazard)
```

```
$ERROR
IF(NEWIND.NE.2) OLDCHZ=0 ; reset the cumulative hazard
CHZ = A(1)-OLDCHZ ; HZ, riesgo acumulado desde el último evento
OLDCHZ = A(1) ; Reajuste de HZ
SUR = EXP(-CHZ) ; S(t)
```

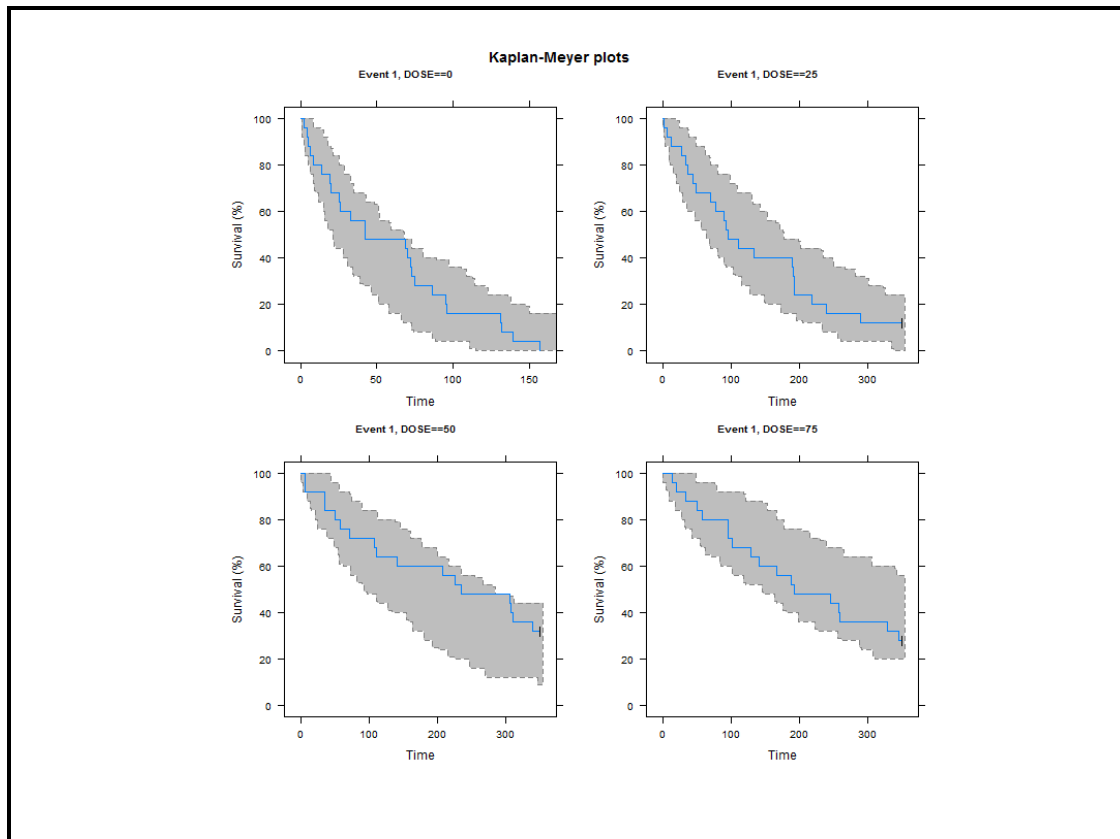
```
HAZNOW=BASE*DRUG ; riesgo
```

```
IF(DV.EQ.0) THEN
Y=SUR ; censored event (prob of survival)
ENDIF
```

```
IF(DV.NE.0) THEN
Y=SUR*HAZNOW ; f(t)
ENDIF
```

```
$ESTIMATION METHOD=COND LAPLACE LIKE PRINT=1
```

ID	TIME	DV	DOSE	EVID	MDV
1	0	.	0	3	1
1	11	1	0	0	0
7	0	.	0	3	1
7	24	1	0	0	0
12	0	.	0	3	1
12	4	1	0	0	0
27	0	.	25	3	1
27	6	1	25	0	0
28	0	.	25	3	1
28	24	0	25	0	0
93	0	.	75	3	1
93	24	0	75	0	0
94	0	.	75	3	1
94	16	1	75	0	0



## Consideraciones finales

- El análisis de la respuesta farmacológica es un área muy amplia.
- Únicamente se han desarrollado modelos básicos bajo la perspectiva actual
  - No se han incluido modelos de interacción a nivel farmacodinámico
- El campo de análisis de la respuesta farmacológica se está expandiendo de manera importante
  - Farmacología de sistemas
  - Biología de sistemas

Iniciación al modelado de la  
respuesta farmacológica a través de NONMEN

ZINNIA PARRA-GUILLÉN / IÑAKI F. TROCONIZ / M<sup>a</sup> JESUS GARRIDO

---













## **SESIÓN 3**

### **Modelos FC/FD: Aplicaciones prácticas**



# Modelos FC/FD para describir el efecto de antitumorales en el tamaño del tumor en modelos xenograft

---

CARLOS FERNÁNDEZ TERUEL

PharmaMar

---

Dr. **Carlos Fernández Teruel**. Doctorado en Farmacia en 2002, trabajó desde 2002 a 2004 para el Servicio de Farmacia del Hospital Doctor Peset de Valencia en proyectos relacionados con la monitorización de pacientes, ensayos clínicos y problemas relacionados con la medicación. Así mismo, continuó su colaboración con la Universidad de Valencia desarrollando proyectos como el análisis farmacocinético de dos formulaciones novedosas de irinotecan para la empresa Sonus Pharmaceuticals. Durante el mismo periodo, fue profesor del Diploma de Oncología de la Universidad de Valencia en su cuarta y quinta edición. Desde 2004 a 2008 trabajó para InBio, empresa especializada en la consultoría para compañías farmacéuticas en las áreas de biofarmacia y farmacocinética. Durante este periodo colaboró en diferentes proyectos de I+D tanto a nivel nacional como internacional, que lograron la autorización de varios medicamentos genéricos, así como en el desarrollo en el área de

preclínica de moléculas novedosas candidatas a fármaco. También participó en la elaboración del proyecto europeo MemTrans (“Membrane transporters: In vitro models for the study of their role in drug fate”) y una vez aprobado el proyecto en su ejecución y desarrollo. Desde el año 2008 trabaja para la compañía Pharmamar en el área de Farmacología clínica como especialista en farmacocinética. Sus áreas de actividad son el diseño de ensayos clínicos fase I y II, así como la evaluación farmacocinética y farmacodinámica de los estudios clínicos en ejecución. Pharmamar es una compañía española dedicada a la búsqueda de fármacos antitumorales novedosos con un origen marino.



## Xenograft models

November 2012. Vitoria

Carlos Fernández Teruel



## File organization



- \Files
  - Initial models (run1 and run2) and all databases
- \R\_scripts
  - R scripts for all the proposed models
- \Solutions
  - Models, outputs and tables for all the models
  - \graphs
    - pdf graphs for all the models



## Introduction

Grupo Zeltia

- Simeoni proposes a pharmacodynamic model for tumor growth progression and pharmacokinetic drug effect.
- Tumor grows initially exponentially ( $\lambda_0$ ), and later linearly ( $\lambda_1$ ).
- The action of the drug is determined by  $k_2$  which establishes the drug potency.
- The disappearance of tumor death cells is described by  $k_1$ .
- Therefore, three parameters describe the tumor kinetics:  $w_0$ ,  $\lambda_0$  and  $\lambda_1$ . The drug potency is characterized by  $k_2$ , and  $k_1$  describes how rapidly the tumour cells are brought to death

Fig. 1. Scheme of the pharmacokinetic (PK)-pharmacodynamic model.  $k_1$ , first-order rate constant of transit;  $k_2$ , measure of drug potency;  $c(t)$ , plasma concentration of the anticancer agent.

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = \frac{\lambda_0 \cdot x_1(t)}{\left[1 + \left(\frac{\lambda_0}{\lambda_1} \cdot w(t)\right)^{\Psi-1}\right]^{\Psi}} - k_2 \cdot c(t) \cdot x_1(t) \quad x_1(0) = w_0$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = k_2 \cdot c(t) \cdot x_1(t) - k_1 \cdot x_2(t)$$

$$\frac{dx_3(t)}{dt} = k_1 \cdot [x_2(t) - x_3(t)]$$

$$\frac{dx_4(t)}{dt} = k_1 \cdot [x_3(t) - x_4(t)]$$

PK

[CANCER RESEARCH 64, 1094-1101, February 1, 2004]

3

## Introduction

Grupo Zeltia

- Kotch proposes a new function for tumor growth.
- The function has the same parameters, but it's differentiable at the switch between exponential and linear growth.

Fig. 1. Scheme of the pharmacokinetic (PK)-pharmacodynamic model.  $k_1$ , first-order rate constant of transit;  $k_2$ , measure of drug potency;  $c(t)$ , plasma concentration of the anticancer agent.

$$x'_1(t) = \frac{2\lambda_0\lambda_1[x_1(t)]^2}{(\lambda_1 + 2\lambda_0x_1(t))w(t)} - k_2c(t)x_1(t), \quad x_1(0) = w_0 \quad (3a)$$

$$x'_2(t) = k_2c(t)x_1(t) - k_1x_2(t), \quad x_2(0) = 0 \quad (3b)$$

$$x'_i(t) = k_1(x_{i-1}(t) - x_i(t)), \quad x_i(0) = 0, \quad i = 3, \dots, N \quad (3c)$$

$$w(t) = \sum_{i=1}^N x_i(t) \quad (3d)$$

PK

J Pharmacokinet Pharmacodyn (2009) 36:179-197

4

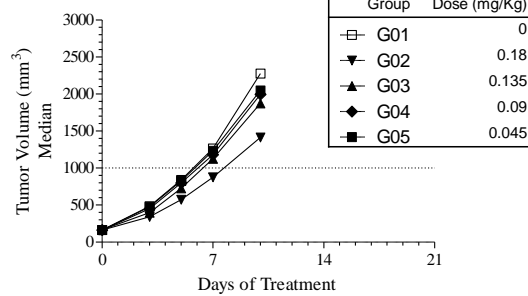
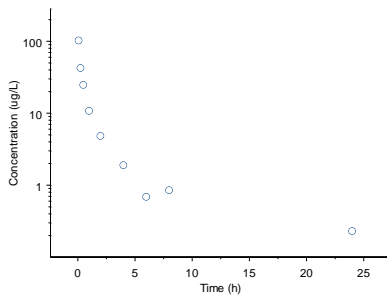




## Purpose



- Drug A:
  - Build a PK-PD model
  - PK profile of mean mice concentrations. Bolus 0.18 mg/Kg
  - Median tumor volume values of xenograft model
    - Administrations on d0 and d7.
    - 2 experiments with 1 control group and 4 dose levels in each experiment



5

## Data available



Group	Dose (mg/Kg)	Dose (ug)
G11	0.18	4.5

Single dose day 0

### PK

Time (h)	Concentration (ug/L)
0.08	101.73
0.25	42.19
0.50	24.52
1.00	10.69
2.00	4.79
4.00	1.88
6.00	0.68
8.00	0.85
24.00	0.23

Group	Dose (mg/Kg)	Dose (ug)
G01 G06	0	0
G02 G07	0.18	4.5
G03 G08	0.135	3.375
G04 G09	0.09	2.25
G05 G10	0.045	1.125

Dose day 0 and day 7  
Incubation time 7 days

### PD


Experiment 1	Days	Tumor volume (mm³)				
		G01	G02	G03	G04	G05
0	163.4	164.9	167	163.7	163.6	
3	484.7	340.1	399.5	452	476	
5	837.8	574	725.8	797.5	826.4	
7	1263.3	875.2	1126.8	1180.7	1234.3	
10	2275.8	1413.6	1874.2	1995.1	2048.3	

Experiment 2	Days	Tumor volume (mm³)				
		G06	G07	G08	G09	G10
0	198.8	202	201.1	187.2	186.9	
3	513.8	354	461.7	454.7	468.2	
5	766	636.8	764.2	874.1	762.6	
7	1263.4	872.4	1067.9	1304.9	1112.2	
10	2670.5	1409.7	1635.5	2350.9	1951.4	

Mouse weight 25 g. Median values

6





Pharma  
Mar  
Grupo Zeltia


## PK Database

Database: ddbb\_PK.csv

# ID	TIME_days	DV	GRP	AMT_ug	CMT	MDV	DL_mg_Kg	LN_DV
11	0	0	1	4.5	1	1	0.18	0
11	0.0035	101.73	1	0	1	0	0.18	4.622
11	0.0104	42.19	1	0	1	0	0.18	3.742
11	0.0208	24.52	1	0	1	0	0.18	3.199
11	0.0417	10.69	1	0	1	0	0.18	2.370
11	0.0833	4.79	1	0	1	0	0.18	1.567
11	0.1667	1.88	1	0	1	0	0.18	0.634
11	0.2500	0.68	1	0	1	0	0.18	-0.381
11	0.3333	0.85	1	0	1	0	0.18	-0.168
11	1.0000	0.23	1	0	1	0	0.18	-1.477

- 1st row start with # → to avoid reading from control file using IGNORE
- Time in days
- DV concentrations in ug/L. LN\_DV Ln(DV)
- GRP 1 PK data
- AMT Dose in ug
- CMT compartment 1
- MDV: 1 for dose, 0 for DV

7



Pharma  
Mar  
Grupo Zeltia

## PK Model

Model file: run1.mod  
Database: ddbb\_PK.csv

```

$PROBLEM PROJECT PK
;0-----1-----2-----3-----4-----5
$DATA ddbb_PK.csv IGNORE=#
$INPUT ID TIME NLDV GRP AMT CMT MDV DL DV
$SUBROUTINE ADVAN6 TOL=4
$MODEL COMP=(CENTRAL) COMP=(PER1) COMP=(PER2)
$OMEGA |
@ FIX : V1_1
@ FIX : K10_2
@ FIX : K12_3
@ FIX : K21_4
$PK
TVV1 =THETA(1)
V1=TVV1*EXP(ETA(1))
TVK10 =THETA(2)
K10=TVK10*EXP(ETA(2))
TVK12 =THETA(3)
K12=TVK12*EXP(ETA(3))
TVK21 =THETA(4)
K21=TVK21*EXP(ETA(4))
S1=V1
$DES
C2 = K12*A(1)-K21*A(2)
DADT(1) = - K10*A(1) - C2
DADT(2) = C2
$ERROR
GPK=0
IF(GRP.EQ.1) GPK=1
IF(F.GT.0.AND.GPK.EQ.1) THEN
IPRED=LOG(F)
ENDIF
RESPK=THETA(5)
Y=IPRED+RESPK*EPS(1)*GPK
IRES =DV-IPRED
IWRES=IRES/(RESPK*GPK)
$THETA
(0.0,0752797,10000) ; V1_1
(0.24,8356,100) ; K10
(0.01,12,9868,100) ; K12_3
(0.01,2,83442,100) ; K21_4
(0.01,0.313411,10) ; RESPK_5
$SIGMA
1.000000 FIX
$EST METHOD=1 PRINT=5 NOABORT POSTHOC NSIG=1 SIGL=3 MSFO=run1.msfo
$COVARIANCE PRINT=E UNCONDITIONAL
$TABLE ID TIME IPRED IWRES IRES DL GRP MDV CMT EVID
NOPRINT ONEHEADER FILE=sdtabl
$TABLE ID TIME V1 K10 K12 K21 GRP DL EVID
NOPRINT ONEHEADER FILE=patabl
    
```

8



## PK Model. Tasks



- Execute the model:
  - execute run1.mod
- Review the summary:
  - summo run1.lst

9

## PKPD Database



Database: ddbb\_PKPD.csv

	# ID	TIME_days	DV	GRP	AMT_ug	CMT	MDV	DL_mg_Kg	LN_DV
Drug administration	11	0	0	1	4.5	1	1	0.18	0
Tumor initialization	11	0	0	1	1	4	1	0.18	0
	11	0.0035	101.73	1	0	1	0	0.18	4.622
	11	0.0104	42.19	1	0	1	0	0.18	3.742
	11	0.0208	24.52	1	0	1	0	0.18	3.199
	11	0.0417	10.69	1	0	1	0	0.18	2.370
	11	0.0833	4.79	1	0	1	0	0.18	1.567
	11	0.1667	1.88	1	0	1	0	0.18	0.634
	11	0.2500	0.68	1	0	1	0	0.18	-0.381
	11	0.3333	0.85	1	0	1	0	0.18	-0.168
	11	1.0000	0.23	1	0	1	0	0.18	-1.477
Tumor initialization	1	0	0	2	1	4	1	0	0
First tumor vol Day 7	1	7	163.4	2	0	3	0	0	5.0962
	1	10	484.7	2	0	3	0	0	6.1835
	1	12	837.8	2	0	3	0	0	6.7308
	1	14	1263.3	2	0	3	0	0	7.1415
	1	17	2275.8	2	0	3	0	0	7.7301
Tumor initialization	2	0	0	2	1	4	1	0.18	0
	2	7	164.9	2	0	3	0	0.18	5.1053
Drug adm day 0	2	7	0	2	4.5	1	1	0.18	0
	2	10	340.1	2	0	3	0	0.18	5.8292
	2	12	574	2	0	3	0	0.18	6.3526
	2	14	875.2	2	0	3	0	0.18	6.7745
Drug adm day 7	2	14	0	2	4.5	1	1	0.18	0
	2	17	1413.6	2	0	3	0	0.18	7.2539

10



Model file: run2.mod  
Database: ddbb\_PKPD.csv

## PKPD Model

Grupo Zeltia

```

$PROBLEM PROJECT PKPD
:0-----1-----2-----3-----4-----5-----
$DATA ddbb_PKPD.csv IGNORE=#
$INPUT ID TIME NLDV GRP AMT CMT HDV DL DV
$$SUBROUTINE ADVANG TOL=4
$MODEL COMP=(CENTRAL) COMP=(PER1) COMP=(TUMORSUM)
      COMP=(TUMOR1) COMP=(TUMOR2) COMP=(TUMOR3)
      COMP=(TUMOR4)
$OMEGA
0 FIX ; V1_1
0 FIX ; K10_2
0 FIX ; K12_3
0 FIX ; K21_4
0 FIX ; K1_5
0 FIX ; K2_6
0 FIX ; L0_7
0 FIX ; L1_8
0 FIX ; W0_9
$PK
TVV1 =THETA (1)
V1=TVV1*EXP(ETA (1))
TVK10 =THETA (2)
K10=TVK10*EXP(ETA (2))
TVK12 =THETA (3)
K12=TVK12*EXP(ETA (3))
TVK21 =THETA (4)
K21=TVK21*EXP(ETA (4))
S1=V1
TVK1 =THETA (5)
K1=TVK1*EXP(ETA (5))
TVK2 =THETA (6)
K2=TVK2*EXP(ETA (6))
TVL0 =THETA (7)
L0= TVL0*EXP(ETA (7))
TVL1 =THETA (8)
L1=TVL1*EXP(ETA (8))
TVW0 =THETA (9)
W0= TVW0*EXP(ETA (9))
F4 = W0
COEF=20
$DES
;===PK
C2 = K12*A(1)-K21*A(2)
DADT (1) = - K10*A(1) - C2
DADT (2) = C2
;===PD
C1=A(1)/V1
SUM = A(4) + A(5) + A(6) + A(7)
NUM = L0 * A(4)
DEN = L0*SUM/L1
IF (DEN.LT.0) DEN=0
DEN1 = DEN**COEF
DEN2 = (1+DEN1)**(1/COEF)
GROWTH = NUM / DEN2
DEATH = K2*A(4)*C1
DADT (3) = 0
DADT (4) = GROWTH - DEATH
DADT (5) = DEATH - K1*A(5)
DADT (6) = K1*(A(5)-A(6))
DADT (7) = K1*(A(6)-A(7))
$ERROR
GPK=0
IF (GRP.EQ.1) GPK=1
SUM2 = A(4) + A(5) + A(6) + A(7)
IF (F.GT.0.AND.GPK.EQ.1) THEN
  IPRED=LOG(F) ; PK
ELSE
  IPRED=LOG(SUM2) ; PD
ENDIF
RESPK=THETA (10)
RESPD=THETA (11)
Y=IPRED*RESPK*EPS (1)*GPK+RESPD*EPS (2)*(1-GPK)
IRES =DV-IPRED
IWRES=IRES / (RESPK*GPK+RESPD*(1-GPK))
$THETA
(0. 0.0752 .10000) ; V1_1
(0. 24.835 .100) ; K10
(0.01. 12 .100) ; K12_3
(0.01. 2.8 .100) ; K21_4
(0.01. 0.2377 .2) ; K1_5
(0.01. 0.1256 .1) ; K2_6
(0.01. 0.3255 .2) ; L0_7
( 1. 222.85 .1000) ; L1_8
( 0.1. 18.652 .100) ; W0_9
(0.01. 0.3 .10) ; RESPK_10
(0.01. 0.3 .10) ; RESPD_11
$$SIGMA
1 FIX
1 FIX
$EST METHOD=1 PRINT=5 NOABORT POSTHOC NSIG=1 SIGL=3 MSFO=run2.msfo
$COVARIANCE PRINT=E UNCONDITIONAL
$TABLE ID TIME IPRED IWRES IRES DL GRP HDV CMT EVID
      NOPRINT ONEHEADER FILE=sdtab2
$TABLE ID TIME V1 K10 K12 K21 GRP DL EVID
      NOPRINT ONEHEADER FILE=patab2
    
```

## PKPD Model. Tasks

Grupo Zeltia

- **Execute the model:**
  - execute run2.mod
  
- **Review the summary:**
  - summo run2.lst
  
- **Make some graphs:**
  - vpc run2.mod -lst=run2.lst -samples=20 -dir=vpc\_run2 -stratify\_on=GRP
  
  - Load R and Xpose
  - Change the working directory where the run2 tables are located



## PKPD Model. Tasks



- In R:

```
- xpdb2 <- xpose.data(2)
> xpdb2 <-xpose.data(2)

Looking for NONMEM table files.
Reading sdtab2
Reading patab2
Table files read.
Reading run2.phi

Looking for NONMEM simulation table files.
No simulated table files read.
```

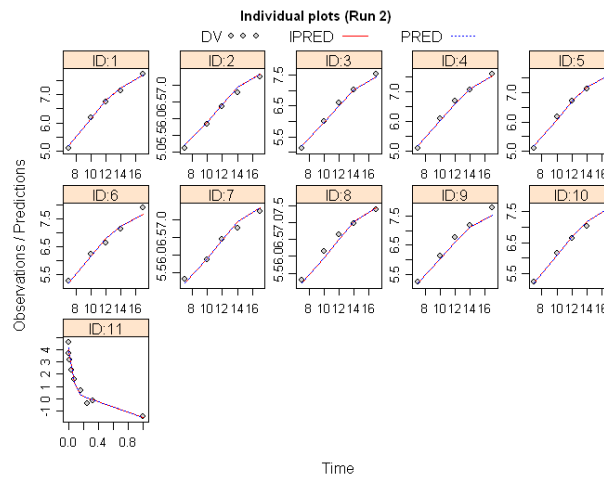
13

## PKPD Model. Tasks



- In R:

```
- ind.plots(xpdb2,scales=list(relation="free"),layout = c(5,3))
```



14



## PKPD Model. Tasks



- Tip in R to export a graph as pdf:
  - `pdf("filename.pdf")`
  - `ind.plots(xpdb2,scales=list(relation="free"),layout = c(5,3))`
  - `dev.off()`
- *The second line is the graph sentence*
- *The filename.pdf will be created in the working directory of R*

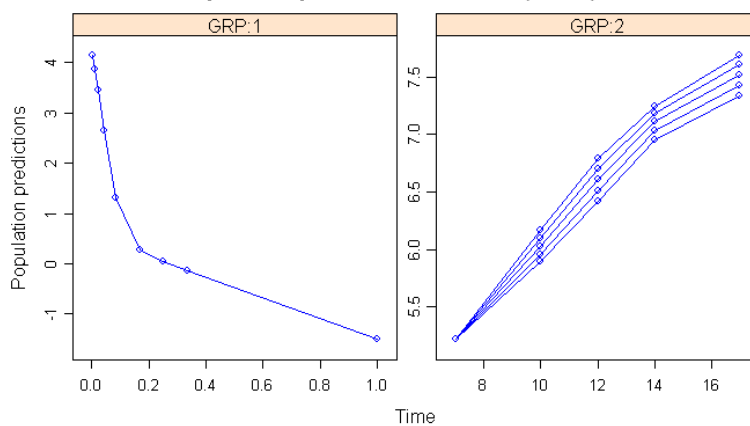
15

## PKPD Model. Tasks



- In R:
  - `pred.vs.idv(xpdb2,by="GRP",scales=list(relation="free"),smooth = NULL)`

Population predictions vs. Time (Run 2)



16

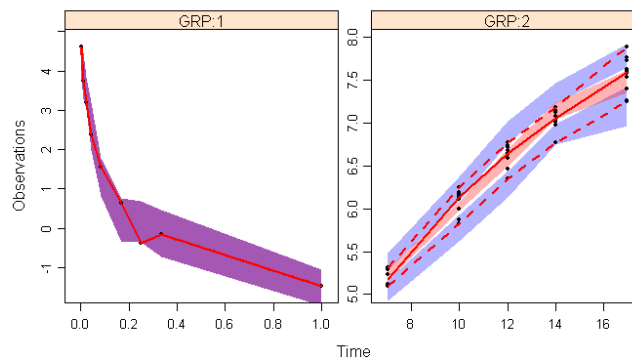


## PKPD Model. Tasks



- In R:
  - Change the working directory to vpc\_run2
  - `xpose.VPC` (`by="GRP"`, `type="p"`, `PI=NULL`, `PI.real=T`, `col="black"`, `pch=19`, `cex=.5`, `scales=list` (`relation="free"`))

Visual Predictive Check  
Observations vs. Time (Run 2)



17

## PKPD Model. Tasks



- Create a new model with the tumor growth proposed by Kotch.
  - `update_inits run2.mod -out=run3.mod`
  - Work with run3.mod

$$x_1'(t) = \frac{2\lambda_0\lambda_1[x_1(t)]^2}{(\lambda_1 + 2\lambda_0x_1(t))w(t)} - k_2c(t)x_1(t), \quad x_1(0) = w_0 \quad (3a)$$

$$x_2'(t) = k_2c(t)x_1(t) - k_1x_2(t), \quad x_2(0) = 0 \quad (3b)$$

$$x_i'(t) = k_1(x_{i-1}(t) - x_i(t)), \quad x_i(0) = 0, \quad i = 3, \dots, N \quad (3c)$$

$$w(t) = \sum_{i=1}^N x_i(t) \quad (3d)$$

18



## PKPD Model. Tasks



- Execute the new model and make some plots:
  - execute run3.mod
  - summo run3.lst
    - In R
      - xpdb3 <- xpose.data(3)
      - ind.plots(xpdb3, scales=list(relation="free"), layout = c(5,3))
      - pred.vs.idv(xpdb3, by="GRP", scales=list(relation="free"), smooth = NULL)
- Which model is better?

19

## PKPD Model. Tasks



- Execute the new model and make some plots:
  - execute run3.mod
  - summo run3.lst
    - In R
      - xpdb3 <- xpose.data(3)
      - ind.plots(xpdb3, scales=list(relation="free"), layout = c(5,3))
      - pred.vs.idv(xpdb3, by="GRP", scales=list(relation="free"), smooth = NULL)
- Which model is better?

19





## PD Model. Drug B



- Now we have a new xenograft assay with a Drug B
  - No PK data, only PK parameters
  - Xenograft model, for 4 dose levels and a control group
  - Administration on d0 and d7
  - Build a PK-PD model for Drug B using Kotch tumor growth (run4.mod)

PK	Parameters	Value	Unit
	V	290.51	ml
k10	0.58	1/h	
k12	0.59	1/h	
k21	0.28	1/h	

PD	Group	Dose (mg/Kg)	Dose (ug)	Tumor volume (mm <sup>3</sup> )					
				Days	G12	G13	G14	G15	G16
	G12	0	0	0	160.7	159.2	156.6	156.9	156.3
	G13	16	400	2	297.7	186.1	200	236.6	263.7
	G14	12	300	5	911.3	189.3	356.6	410	631.3
	G15	8	200	7	1376.9	337.9	592.3	746.1	1125
	G16	4	100	9	2117.4	423.3	763.7	1014.5	1637.3
				12		345	946.9	1507	
				14		512.2	1325.6		
				16		773.1			
				19		1418.9			

Doses day 0 and day 7  
Incubation time 7 days  
Mouse weight 25 g  
Median values

20

## PD Database. Drug B



Database: ddbb\_PD\_drug\_B.csv

# ID	TIME_days	DV	GRP	AMT_ug	CMT	MDV	DL_mg_Kg	LN_DV
12	0	0	3	1	4	1	0	0
12	7	160.7	3	0	3	0	0	5.0795
12	9	297.7	3	0	3	0	0	5.6961
12	12	911.3	3	0	3	0	0	6.8149
12	14	1376.9	3	0	3	0	0	7.2276
12	16	2117.4	3	0	3	0	0	7.6579
13	0	0	3	1	4	1	16	0
13	7	159.2	3	0	3	0	16	5.0702
13	7	0	3	400	1	1	16	0
13	9	186.1	3	0	3	0	16	5.2263
13	12	189.3	3	0	3	0	16	5.2433
13	14	337.9	3	0	3	0	16	5.8227
13	14	0	3	400	1	1	16	0
13	16	423.3	3	0	3	0	16	6.0481
13	19	345	3	0	3	0	16	5.8435
13	21	512.2	3	0	3	0	16	6.2387
13	23	773.1	3	0	3	0	16	6.6504
13	26	1418.9	3	0	3	0	16	7.2576

- In the database, just start with control group of xenografts
- Identify group as 3

21



Model file: run4.mod  
Database: ddbb\_PD\_drug\_B.csv

## PKPD Model. Drug B

Grupo Zeltia

```

$PROBLEM PROJECT PK
;B-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----
$DATA ddbb_PD_drug_B.csv IGNORE=#
$INPUT ID TIME NL DV GRP AMT CHT HDV DL DV
$$SUBROUTINE ADVANG TOL=4
$MODEL COMP=(CENTRAL) COMP=(PERI) COMP=(TUMORSUM)
COMP=(TUMOR1) COMP=(TUMOR2) COMP=(TUMOR3) COMP=(TUMOR4)
$OMEGA
0 FIX : V1_1
0 FIX : K10_2
0 FIX : K12_3
0 FIX : K21_4
0 FIX : K1_5
0 FIX : K2_6
0 FIX : L0_7
0 FIX : L1_8
0 FIX : W0_9
$PK
TVL1 =THETA(1)
V1=TVL1*EXP(ETA(1))
TVK10 =THETA(2)
K10=TVK10*EXP(ETA(2))
TVK12 =THETA(3)
K12=TVK12*EXP(ETA(3))
TVK21 =THETA(4)
K21=TVK21*EXP(ETA(4))
S1=V1
TVK1 =THETA(5)
K1=TVK1*EXP(ETA(5))
TVK2 =THETA(6)
K2=TVK2*EXP(ETA(6))
TVL0 =THETA(7)
L0= TVL0*EXP(ETA(7))
TVL1 =THETA(8)
L1=TVL1*EXP(ETA(8))
TVW0 =THETA(9)
W0= TVW0*EXP(ETA(9))
F4 = W0
$DES
;==PK
C2 = K12*A(1)-K21*A(2)
DADT(1) = - K10*A(1) - C2
DADT(2) = C2
;==PD
C1=A(1)/V1
SUM = A(4) + A(5) + A(6) + A(7)
NUM = 2*L0*L1*(A(4))**2
DEN = (L1+2*L0*A(4))*SUM
IF(DEN.LT.0) DEN=0
GROWTH = NUM / DEN
DEATH = K2*A(4)*C1
DADT(3) = 0
DADT(4) = GROWTH - DEATH
DADT(5) = DEATH - K1*A(5)
DADT(6) = K1*(A(5)-A(6))
DADT(7) = K1*(A(6)-A(7))
$ERROR
SUM2 = A(4) + A(5) + A(6) + A(7)
IPRED=LOG(SUM2) ;PD
RESPD=THETA(10)
Y=IPRED+RESPD*EPS(1)
IRES =DV -IPRED
IWRES=IRES/RESPD
$THETA
(0. 0.291 .10000) FIX : V1_1
(0. 14.03 .100) FIX : K10_2
(0.01. 14.25 .100) FIX : K12_3
(0.01. 6.63 .100) FIX : K21_4
(0.01. 0.1077 .2) ; K1_5
(0.01. 0.1256 .1) ; K2_6
(0.01. 0.22 .2) ; L0_7
( 1. 522.85 .1000) ; L1_8
(0.01. 8 .100) ; W0_9
(0.01. 0.3 .10) ; RESPD_10
$SIGMA
1 FIX
$EST METHOD=1 PRINT=5 NOABORT POSTHOC NSIG=1 SIGL=3 MSF0=run4.msfo
$COVARIANCE PRINT=E UNCONDITIONAL
$TABLE ID TIME IPRED IWRES DL GRP MDV CHT EVID
NOPRINT ONEHEADER FILE=sdtab4
$TABLE ID TIME V1 K10 K12 K21 GRP DL EVID
NOPRINT ONEHEADER FILE=patab4

```

No RV in PK

PK FIXED

22

## PD Graphs. Drug B

Grupo Zeltia

- xpdb4 <- xpose.data(4)
- ind.plots(xpdb4,scales=list(relation="free"),layout = c(2,3))
- pred.vs.idv(xpdb4,by="GRP",scales=list(relation="free"),smooth = NULL)

Individual plots (Run 4)

Population predictions vs. Time (Run 4)

23



## PKPD Model. Tasks



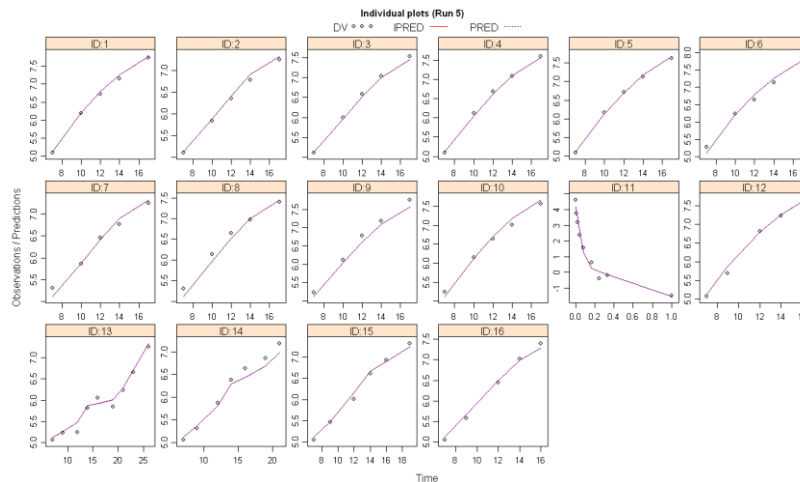
- Which drug shows more potency?
- Extra work: Develop a single PKPD model for both drugs (run5.mod):
  - Same  $\lambda_0, \lambda_1, w_0$  but different  $k_1$  and  $k_2$ .
  - Make the VPC by group

24

## PKPD Drug A, PD Drug B. Graphs



- In R:
  - `ind.plots(xpdb5,scales=list(relation="free"),layout = c(6,3))`

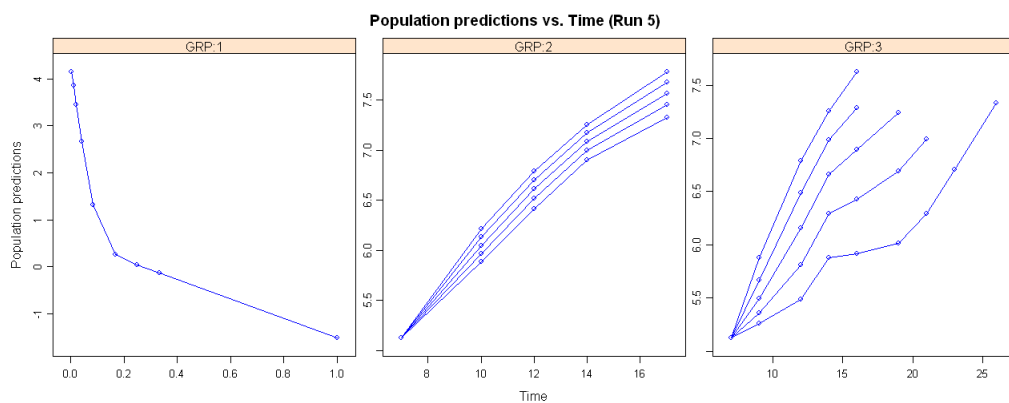


25

## PKPD Drug A, PD Drug B. Graphs



- In R:
  - `pred.vs.idv(xpdb5,by="GRP",scales=list(relation="free"),smooth = NULL,layout = c(3,1))`

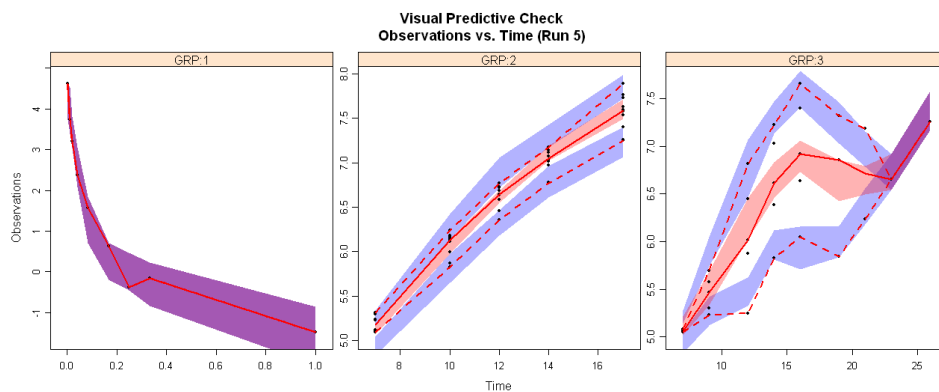


26

## PKPD Drug A, PD Drug B. Graphs



- In R:
  - `xpose.VPC(by="GRP",type="p",PI=NULL,PI.real=T,col="black",pch=19,cex=.5,scales=list(relation="free"),layout = c(3,1))`



27











# **Modelos FC/FD en antibioterapia. Aplicación en profilaxis quirúrgica y pacientes críticos sometidos a técnicas continúas de reemplazo renal**

---

ARANTXA ISLA

Universidad del País Vasco UPV/EHU

---

**Arantxa Isla**, licenciada en Farmacia por la Universidad del País Vasco UPV/EHU, se doctoró en el año 2006, obteniendo el Premio Extraordinario de Doctorado en el campo de Ciencias de la Salud. En la actualidad es profesora agregada en el Departamento de Farmacia y Ciencias de los Alimentos de dicha Universidad y miembro del grupo de investigación “Farmacocinética, nanotecnología y terapia génica”. Imparte docencia desde el año 2006 en la Licenciatura y el Grado en Farmacia, en el Master de “Farmacología. Desarrollo, evaluación y utilización racional de medicamentos” de la UPV/EHU y es profesora del programa de doctorado “Desarrollo, evaluación y utilización racional de medicamentos”. Su principal línea de investigación es la farmacocinética/farmacodinamia, principalmente en el ámbito de la antibioterapia. El trabajo realizado en esta línea ha conducido a la publicación de varios artículos y comunicaciones a congresos nacionales e internacionales.





Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea



## MODELOS FARMACOCINÉTICOS/FARMACODINÁMICOS (FC/FD) EN ANTIBIOTERAPIA

Vitoria-Gasteiz 23 de Noviembre de 2012

Arantxa Isla Ruiz (UPV/EHU)  
Departamento de Farmacia y Ciencias de los Alimentos  
Grupo Farmacocinética, Nanotecnología y Terapia Génica  
Facultad de Farmacia, UPV/EHU

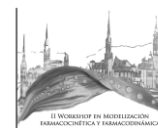
## MODELOS FARMACOCINÉTICOS/FARMAODINÁMICOS (FC/FD) EN ANTIBIOTERAPIA



- FC/FD en antibioterapia
- Aplicaciones
  - Profilaxis quirúrgica
    - Cefoxitina
  - Técnicas continuas de reemplazo renal
    - Piperacilina/tazobactam



## Consideraciones FC/FD en antibioterapia

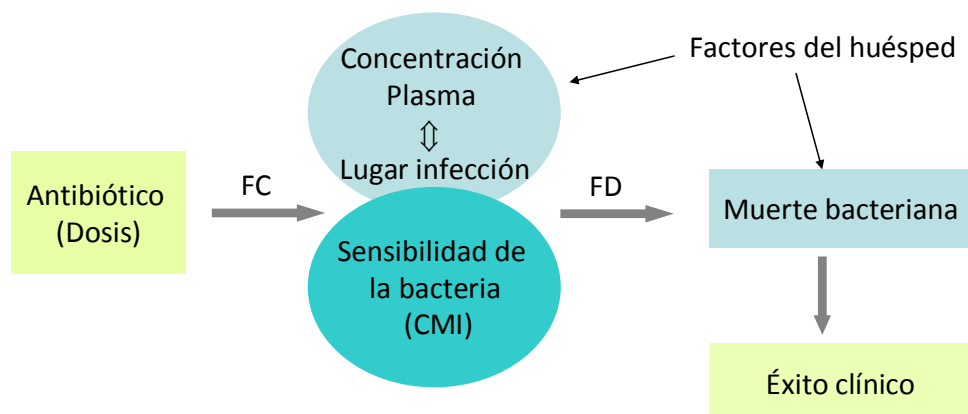


- Objetivo del tratamiento antibiótico
  - Erradicación bacteriana
  - Minimizar el riesgo de desarrollo de resistencias
- Estrategia
  - Selección de fármacos con actividad frente al patógeno responsable de la infección (FD)
  - Dosificación adecuada para garantizar concentraciones eficaces en el lugar de la infección (condicionado por FC)

Introducción

3

## Consideraciones FC/FD en antibioterapia

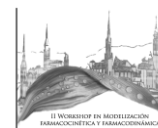


Introducción

4



## Consideraciones FC/FD en antibioterapia



“Infectious disease practitioners have a unique opportunity to deliver **pathogen-directed therapy** because they can remove the offending pathogen from the patient's body and examine it in the **laboratory**”.

Frei et al. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2008) 61, 621-628

Introducción

5

## Consideraciones FC/FD en antibioterapia



Aislamiento e **identificación** del patógeno

Determinación sensibilidad de la bacteria a diferentes antibióticos (**CMI**)

Selección **antibiótico** con **actividad** frente al patógeno

Establecimiento **dosificación** adecuada que garantice una alta probabilidad de respuesta

Introducción

6



## Consideraciones FC/FD en antibioterapia



- Modelos FC/FD
  - permiten predecir la eficacia clínica y bacteriológica
  - ayudan a identificar la posología más idónea.
- Objetivo: Establecer “*target*” FC/FD para optimizar terapia antimicrobiana
  - Identificar el **índice FC/FD** que mejor predice la actividad antimicrobiana in vivo
  - Determinar la **magnitud** del índice FC/FD requerido para la eficacia in vivo

Introducción

7

## Parámetros FC/FD predictivos



T>CMI:

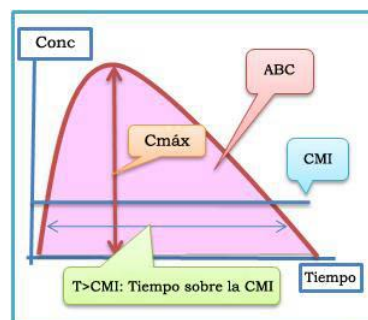
Porcentaje de tiempo durante el cual las  $C_p$  superan la CMI en un intervalo de dosificación

$C_{m\acute{a}x}/CMI$ :

Cociente entre la concentración máxima en el estado estacionario y la CMI

ABC/CMI:

Relación entre el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo en 24 horas y la CMI



Introducción

8



## Parámetros FC/FD predictivos



Actividad antimicrobiana	Antimicrobiano	Índice de eficacia FC/FD
Concentración dependiente EPA prolongado	Aminoglucósidos Fluoroquinolonas Metronidazol Daptomicina	ABC/CMI, $C_{max}/CMI$
Tiempo dependiente con poco o moderado EPA	$\beta$ -lactámicos	$T > CMI$
Concentración independiente EPA prolongado	Glicopéptidos Linezolid Vancomicina Tetraciclinas Clindamicina Azithromicina Gliciliclinas	ABC/CMI

Scaglione F. Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) considerations in the management of Gram-positive bacteraemia. Int J Antimicrob Agents. 2010;36 Suppl 2:S33-9

9

## Parámetros FC/FD predictivos



### Magnitud del parámetro FC/FD

**Table 2**  
Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) index and target magnitude for each antimicrobial agent.

Antimicrobial agent	PK/PD index	Magnitude
Amoxicillin [22]	$f\%T_{>MIC}$	50
Cloxacillin [22]	$f\%T_{>MIC}$	50
Piperacillin/tazobactam [22]	$f\%T_{>MIC}$	50
Cefotaxime [22]	$f\%T_{>MIC}$	50
Cefepime [22]	$f\%T_{>MIC}$	50
Ertapenem [22]	$f\%T_{>MIC}$	30
Imipenem [22]	$f\%T_{>MIC}$	30
Meropenem [22]	$f\%T_{>MIC}$	30
Levofloxacin [20]	$AUC_{SS}/MIC$	125
Vancomycin [3]	$AUC_{SS}/MIC$	400
Daptomycin [3]	$AUC_{SS}/MIC$	666
Tigecycline [3]	$AUC_{SS}/MIC$	18
Linezolid [3]	$AUC_{SS}/MIC$	100

$f\%T_{>MIC}$ , percentage of time that the antimicrobial free serum concentration remained above the MIC; MIC, minimum inhibitory concentration;  $AUC_{SS}/MIC$ , ratio of the area under the antimicrobial concentration–time curve for 24 h divided by the MIC.

Asín E. et al. Comparison of antimicrobial pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoints with EUCAST and CLSI clinical breakpoints for Gram-positive bacteria. International Journal of Antimicrobial Agents 40 (2012) 313– 322

Introducción

10



## Determinación de los parámetros FC/FD y su magnitud



Estudios in vitro

Estudios in vivo

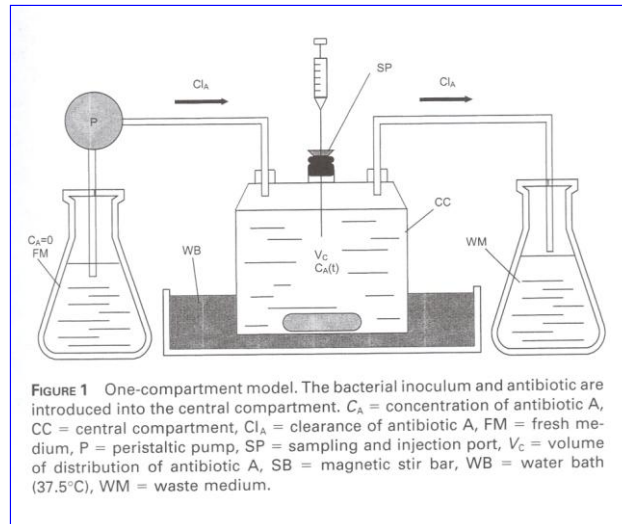


FIGURE 1 One-compartment model. The bacterial inoculum and antibiotic are introduced into the central compartment.  $C_A$  = concentration of antibiotic A, CC = central compartment,  $Cl_A$  = clearance of antibiotic A, FM = fresh medium, P = peristaltic pump, SP = sampling and injection port,  $V_c$  = volume of distribution of antibiotic A, SB = magnetic stir bar, WB = water bath (37.5°C), WM = waste medium.

Introducción

11

## Determinación de los parámetros FC/FD y su magnitud

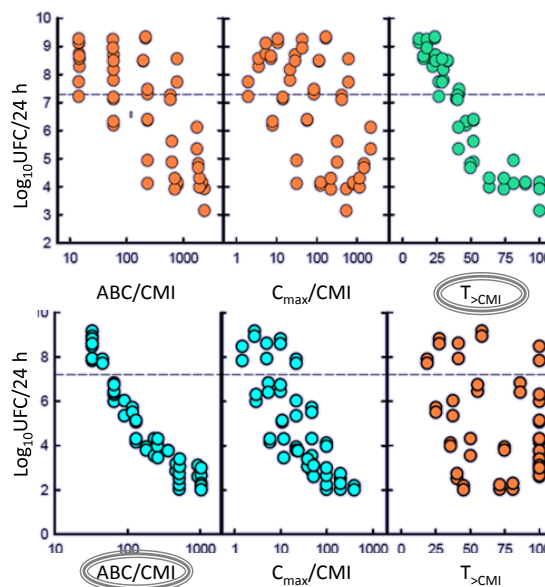


Índices FC/FD para **ceftazidima** frente a *S. pneumoniae* en modelo murino de neumonía.

Craig WA. Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Clinical Practice, 2002

Índices FC/FD para **levofloxacin** frente a *S. pneumoniae* en ratón neutropénico.

Andes D, Craig WA. Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 261-268



Introducción

12





## Variabilidad FC y FD



- Análisis FC/FD poblacional
  - Explicar diferencias en la respuesta entre individuos que reciben la misma dosis
  - Identificar sub-poblaciones de riesgo
  - Definir protocolos diferenciados de actuación
  - Calcular la probabilidad de éxito de tratamiento
    - Microorganismo aislado e identificado y conocida su sensibilidad frente al antibiótico (valor de CMI)
    - En terapia empírica

Introducción

13

## Variabilidad FC y FD



### **PTA**

*Probabilidad de que el índice de eficacia alcance el valor asociado con el éxito de la terapia para cada CMI.*

### **FRA (Fracción de respuesta acumulada)**

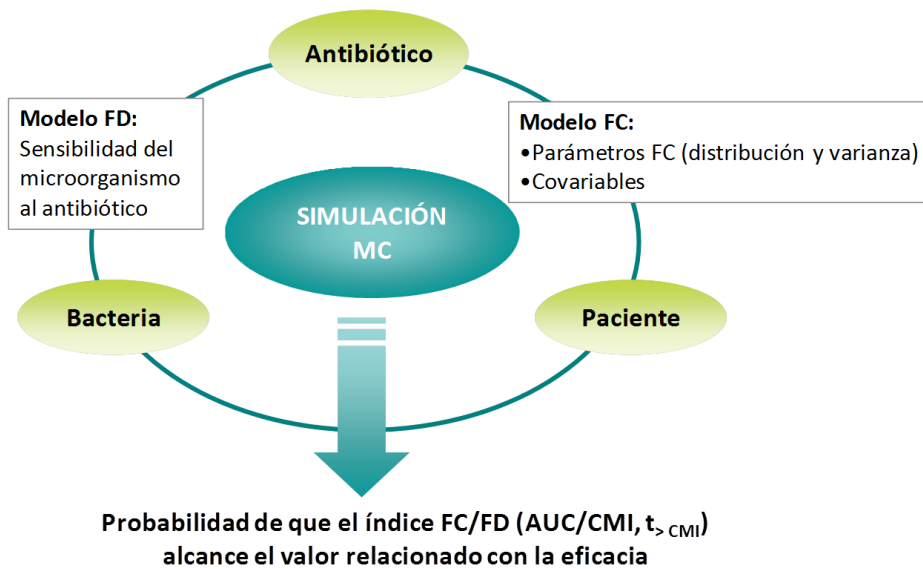
*Probabilidad de éxito del tratamiento en ausencia de información sobre la sensibilidad concreta del aislado clínico del paciente.*

Introducción

14



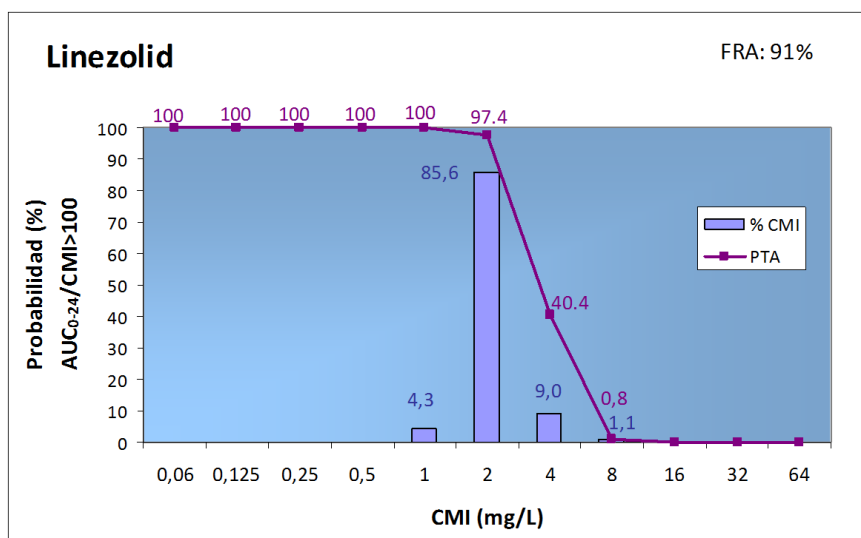
## Variabilidad FC y FD



Introducción

15

## Variabilidad FC y FD



Introducción

16



## Aplicaciones prácticas con NONMEM



### Profilaxis quirúrgica

Cefoxitina

### Pacientes críticos sometidos a TCRR

Piperacilina/tazobactam

Aplicaciones

17

## Aplicaciones prácticas con NONMEM



## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE **CEFOXITINA** EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA COLORRECTAL ELECTIVA

Eur J Clin Pharmacol (2012) 68:735–745  
DOI 10.1007/s00228-011-1206-1

PHARMACOKINETICS AND DISPOSITION

### Population pharmacokinetics of prophylactic cefoxitin in patients undergoing colorectal surgery

Arantzazu Isla • Iñaki F. Trocóniz •  
Ignacio López de Tejada • Silvia Vázquez •  
Andrés Canut • Jesús Muriel López •  
María Ángeles Solinís • Alicia Rodríguez Gascón

Profilaxis antibiótica

18



## PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN CIRUGÍA COLORRECTAL



- Cirugía colorrectal: Riesgo de infección elevado
- Protocolos profilaxis
  - **Cefoxitina**
  - Metronidazol + cefuroxima
  - Metronidazol + perfloxacino
  - Metronidazol + gentamicina
  - Amoxicilina + ác. clavulánico

Profilaxis antibiótica

19

## PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN CIRUGÍA COLORRECTAL



### Cefoxitina en profilaxis antibiótica

- **Actividad** frente a bacterias aerobias y anaerobias
- Actividad tiempo dependiente ( $T_{>CMI}$ )
- Objetivo: Garantizar durante toda la intervención **niveles** de antibiótico por **encima de la CMI** de posibles patógenos implicados

Profilaxis antibiótica

20



## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE **CEFOXITINA** EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA COLORRECTAL ELECTIVA



### Cefoxitina en profilaxis quirúrgica

- Evaluar la idoneidad de la dosis de 2 g de cefoxitina en profilaxis quirúrgica en cirugía colorrectal
- Desarrollo de un modelo PK de cefoxitina
  - Definir **comportamiento cinético** utilizado como agente profiláctico en cirugía colorrectal
  - Cuantificar la **variabilidad** interindividual así como los factores individuales o asociados a la cirugía responsables de dicha variabilidad
- Análisis FC/FD
  - Determinar probabilidad de alcanzar objetivo: concentraciones de fármaco libre de cefoxitina por encima de la CMI de microorganismos implicados en infección de herida quirúrgica durante toda la intervención

Profilaxis antibiótica

21

## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE **CEFOXITINA** EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA COLORRECTAL



### Dosis, toma de muestras:

56 pacientes, 2000 mg cefoxitina inducción anestesia y cada 2 h

13 pacientes 1 dosis  
36 pacientes 2 dosis  
6 pacientes 3 dosis  
1 paciente 4 dosis

206 muestras

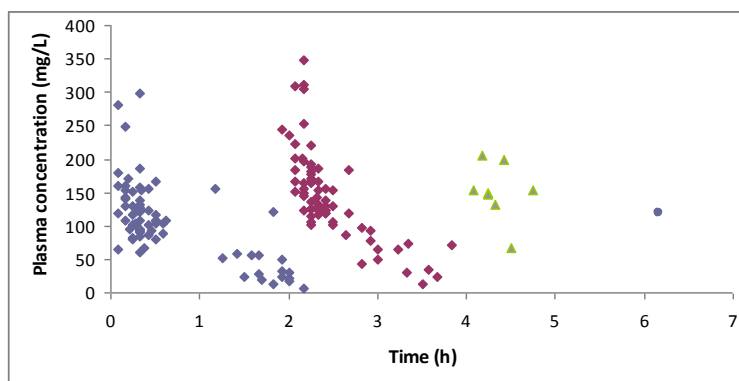
56 muestras predosis  
67 muestras tras la 1ª dosis (56 pacientes)  
74 muestras tras la 2ª dosis (43 pacientes),  
8 muestras tras la 3ª dosis (7 pacientes),  
1 muestra tras la 4ª dosis (1 paciente).

Profilaxis antibiótica

22



## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE **CEFOXITINA** EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA COLORRECTAL



Profilaxis antibiótica

23

## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE **CEFOXITINA** EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA COLORRECTAL



### Análisis farmacocinético

### NONMEM VII

Modelos compartimentales

Modelo de covariables

Evaluación del modelo

FC/FD

Profilaxis antibiótica

24



## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE CEFOTAXIMA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA COLORRECTAL



### Desarrollo del modelo.

Patient characteristic	Mean (SD)	Range
Age (years)	68 (12)	36-86
Weight (kg)	71 (9)	53-92
Gender (%) Male / Female	61 / 39	
ASA (American Society of Anesthesiologists) score (%) 1 / 2 / 3 / 4	11 / 41 / 39 / 9	
Length of surgery (hours)	2.3 (0.8)	1-5
Laparoscopy (%) Yes / No / No data available	80 / 18 / 2	
Diabetes mellitus (%) Yes / No	23 / 77	
Renal insufficiency (%) Yes / No	4 / 96	
Malnutrition (%) Yes / No	2 / 98	
Immunosuppression (%) Yes / No	4 / 96	
Immunosuppressant treatment (%) Yes / No	20 / 80	
Perioperative transfusion (%) Yes / No	38 / 63	
Haemoglobin concentration in serum (g/dL)	12.8 (2.4)	7.4-19.7
Serum creatinine (mg/dL)	0.9 (0.2)	0.5-1.6
Glucose concentration in serum (mg/dL)	115.5 (32.4)	82-266
Leucocytes (/mm <sup>3</sup> )	7938 (3226)	2600-16700
Creatinine clearance (mL/min)	77.3 (21.5)	38.0-152.7

## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE CEFOTAXIMA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA COLORRECTAL



### Desarrollo del modelo. Covariables

	Modelo	Nº comp	Par	Cov	OFV	Mod. Ref.	ΔOFV
<b>MODELO BASE</b>	1	1	-	-	1245.620	-	-
	2	2	-	-	1240.905	1	-4.715
	3	1	CL	Sexo	1245.341	1	-0.279
	4	1	V	Sexo	1245.568	1	-0.052
	5	1	CL	Edad	1237.524	1	-8.096
	6	1	V	Edad	1242.876	1	-2.744
	7	1	CL	Peso	1245.618	1	-0.002
	8	1	V	Peso	1245.064	1	-0.556
	9	1	CL	Glucemia	1245.245	1	-0.375
	10	1	CL	Hemoglobina	1245.516	1	-0.104
	11	1	CL	CLcr lin	1238.549	1	-7.071
<b>FINAL MODEL</b>	12	1	CL	CLcr nonlin	1238.517	1	-7.103
	13	1	V	CLcr	1243.751	1	-1.997
	14	1	CL	Edad +CLcr	1235.742	11	-2.775

Profilaxis antibiótica

26



## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE CEFOXITINA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA COLORRECTAL



### Modelo final

Parameter	Estimate (RSE(%))	Median (2.5 <sup>th</sup> -97.5 <sup>th</sup> percentile)#
$CL (Lxh^{-1}) = \theta_{CL} \times \left( \frac{CL_{CR}}{77} \right)^{\theta_{CLCR}}$	$\theta_{CL} = 11.5 (5.4)$ $\theta_{CLCR} = 0.52 (27.9)$	$\theta_{CL} = 11.4 (10.1 - 12.5)$ $\theta_{CLCR} = 0.54 (0.22 - 0.99)$
V (L)	12 (4.7)	11.9 (10.9 - 13.2)
IPV <sub>CL</sub> (%)	27.1 (39.4)	26.4 (14 - 37)
IPV <sub>V</sub> (%)	22 (63.2)	22.4 (7.5 - 33.4)
Residual error <sub>additive</sub> (µg/mL)	4.92 (41.5)	5.12 (1.29 - 16.3)
Residual error <sub>proportional</sub> (%)	24.1 (6.97)	23.5 (19 - 27)

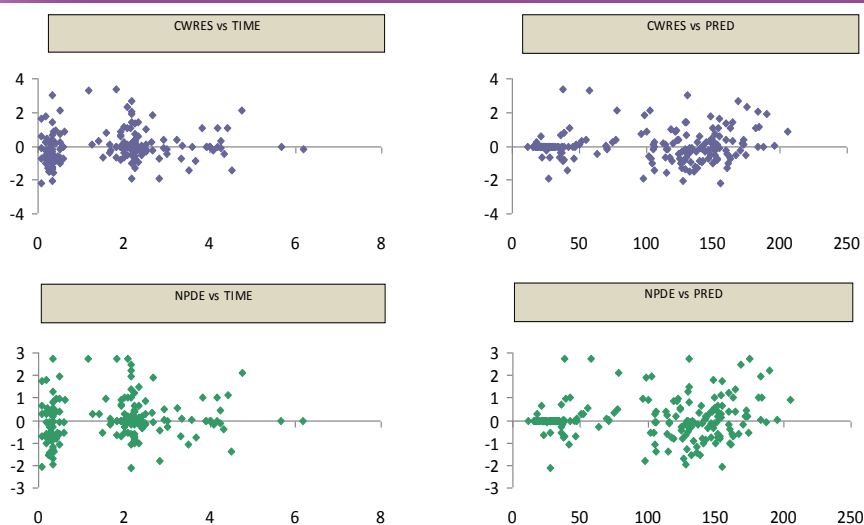
Profilaxis antibiótica

27

## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE CEFOXITINA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA COLORRECTAL



### Diagnostic plots



Profilaxis antibiótica

28



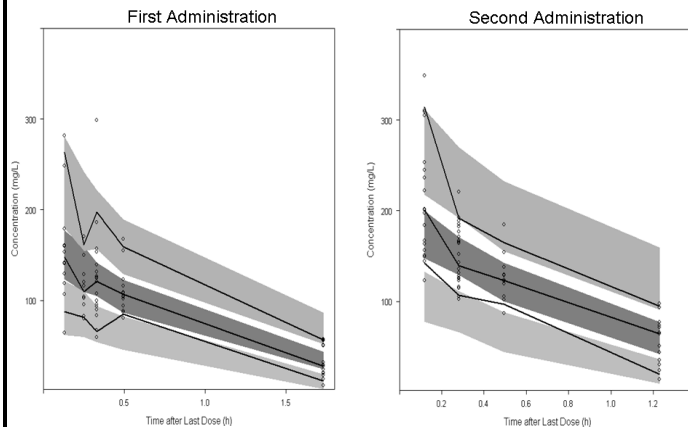


## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE CEFOTIXIMA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA COLORRECTAL



VPC

NPC



	Simulated data (percentiles)	Raw data (median)
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	189.2	201.3
	202.4	
	216.7	
Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	147.5	158.6
	159.4	
	171.8	

Solid lines, median, 5th and 95th percentiles of the observations. Gray areas cover the 90% confidence intervals of the 5th, median, and 95th percentiles of the simulated profiles. Points, observations.

Profilaxis antibiótica

29

## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE CEFOTIXIMA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA COLORRECTAL



Simulaciones análisis FC/FD y cálculo PTA

4 Grupos de pacientes

Regímenes dosificación

CLCR 40 mL/min  
CLCR 60 mL/min  
CLCR 80 mL/min  
CLCR 100 mL/min

Dosis única  
2000 mg

1000 estudios 1000 casos

CMI Breakpoint enterobacterias (CLSI):  
8 mg/L

CMI

Concentración a  $t = 2 \text{ h}, 1,5 \text{ h}, 1 \text{ h}$

PTA ( $f_c > \text{CMI}$ )

Profilaxis antibiótica

30

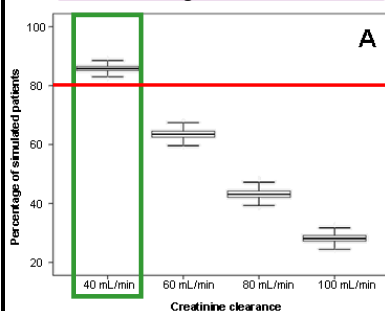


## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE CEFOXITINA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA COLORRECTAL



### Análisis FC/FD

#### PTA ( $T_{>8\text{mg/L}} \geq 2 \text{ h}$ )



Box plot of the probability to maintain cefoxitin free plasma concentration above 8 mg/L at 2 hours (A), 1,5 hours (B) and 1 hour (C) post administration in simulated one thousand studies of 1000 patients with creatinine clearance of 40, 60, 80 and 100 mL/min

Profilaxis antibiótica

31

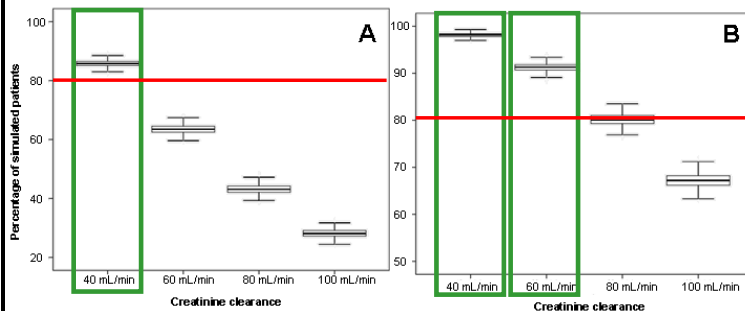
## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE CEFOXITINA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA COLORRECTAL



### Análisis FC/FD

#### PTA ( $T_{>8\text{mg/L}} \geq 2 \text{ h}$ )

#### PTA ( $T_{>8\text{mg/L}} \geq 1,5 \text{ h}$ )



Box plot of the probability to maintain cefoxitin free plasma concentration above 8 mg/L at 2 hours (A), 1,5 hours (B) and 1 hour (C) post administration in simulated one thousand studies of 1000 patients with creatinine clearance of 40, 60, 80 and 100 mL/min

Profilaxis antibiótica

32



## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE **CEFOXITINA** EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA COLORRECTAL

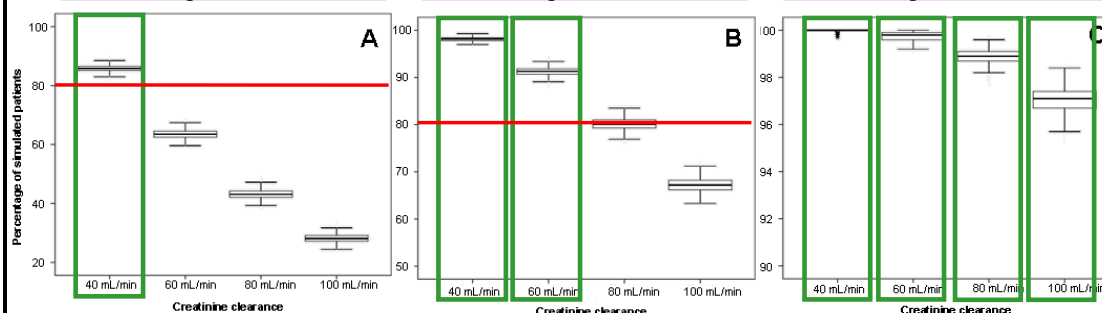


### Análisis FC/FD

PTA ( $T_{>8\text{mg/L}} \geq 2 \text{ h}$ )

PTA ( $T_{>8\text{mg/L}} \geq 1,5 \text{ h}$ )

PTA ( $T_{>8\text{mg/L}} \geq 1 \text{ h}$ )



Box plot of the probability to maintain cefoxitin free plasma concentration above 8 mg/L at 2 hours (A), 1,5 hours (B) and 1 hour (C) post administration in simulated one thousand studies of 1000 patients with creatinine clearance of 40, 60, 80 and 100 mL/min

Profilaxis antibiótica

33

## Aplicaciones prácticas con **NONMEM**



## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE **PIPERACILINA/ TAZOBACTAM** EN PACIENTES CRÍTICOS SOMETIDOS A HEMOFILTRACIÓN CONTINUA

34



## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE PIPERACILINA/TAZOBACTAM EN PACIENTES CRÍTICOS SOMETIDOS A HEMOFILTRACIÓN CONTINUA



Procedimientos de purificación sanguínea extracorpórea que intentan sustituir la función renal durante un periodo de tiempo indefinido, aplicándose 24 h al día

### Ventajas:

1. Estabilidad hemodinámica
2. Mayor control de la uremia
3. Adecuado control metabólico
4. Adecuado aporte nutricional

### Inconvenientes:

1. Anticoagulación continua
2. Sobrecarga de lactato
3. Infecciones
4. Coste

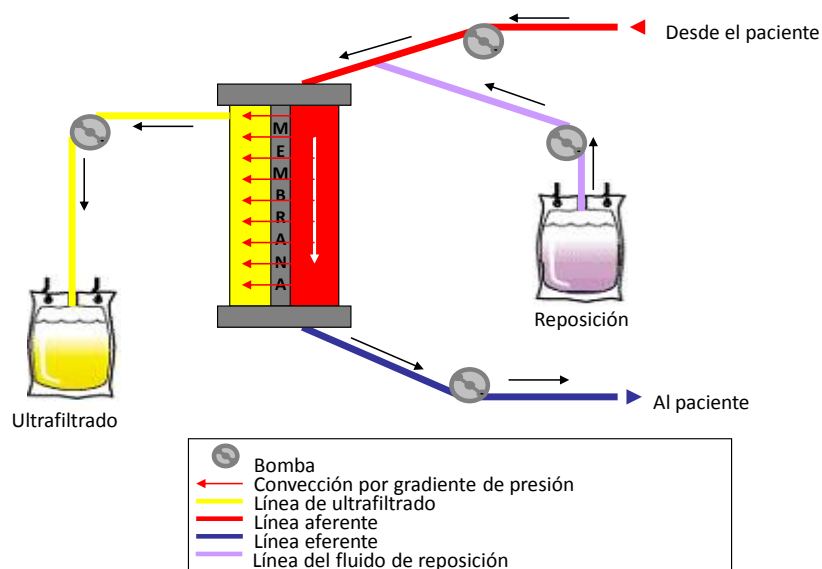
### Indicaciones:

1. Renales
2. No renales

TCRR

35

## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE PIPERACILINA/TAZOBACTAM EN PACIENTES CRÍTICOS SOMETIDOS A HEMOFILTRACIÓN CONTINUA



TCRR

36



## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE PIPERACILINA/TAZOBACTAM EN PACIENTES CRÍTICOS SOMETIDOS A HEMOFILTRACIÓN CONTINUA



### Eliminación extracorpórea de fármacos

- **Factores dependientes del PRINCIPIO ACTIVO:**
  - Volumen de distribución
  - Unión a proteínas plasmáticas
  - Peso molecular
- **Factores dependientes del PACIENTE:**
  - Situación clínica: gasto cardíaco, respuesta inflamatoria...
  - Aclaramiento renal residual y aclaramiento no renal
  - Tratamiento con otros fármacos
- **Factores dependientes de la TÉCNICA:**
  - Permeabilidad de la membrana
  - Flujos de diálisis y de ultrafiltrado
  - Sistema de reposición pre/postfiltro
  - Capacidad de adsorción
  - Depósito de proteínas en la membrana (vida útil del filtro)

TCRR

37

## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE PIPERACILINA/TAZOBACTAM EN PACIENTES CRÍTICOS SOMETIDOS A HEMOFILTRACIÓN CONTINUA



### Aclaramiento de fármacos en TCRR

**Table 1.** Equations for calculating CRRT clearance from first principles

Mode of CRRT	Calculation of CRRT clearance
CVVH (post-dilution)	$CL_{CVVH} \text{ (post)} = Q_f \times S_c$
CVVH (pre-dilution)	$CL_{CVVH} \text{ (pre)} = Q_f \times S_c \times Q_b / (Q_b + Q_{rep})$
CVVHD	$CL_{CVVHD} = Q_d \times S_d$
CVVHDF	$CL_{CVVHDF} = (Q_f + Q_d) \times S_d$

$CL_{CVVH} \text{ (post)}$ , clearance from continuous veno-venous haemofiltration using post filter haemodilution;  $Q_f$ , ultrafiltrate rate;  $S_c$ , sieving coefficient;  $CL_{CVVH} \text{ (pre)}$ , clearance from continuous veno-venous haemofiltration using pre-filter haemodilution;  $Q_b$ , blood flow rate;  $Q_{rep}$ , predilution replacement rate;  $CL_{CVVHD}$ , dialysate flow rate;  $S_d$ , saturation coefficient;  $CL_{CVVHDF}$ , clearance from continuous veno-venous haemodiafiltration.

Li y cols. J Antimicrob Chemother 2009; 64(5):929-937

TCRR

38



## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE PIPERACILINA/ TAZOBACTAM EN PACIENTES CRÍTICOS SOMETIDOS A HEMOFILTRACIÓN CONTINUA



### Objetivo del estudio

- Desarrollar un modelo farmacocinético poblacional que permita explicar el comportamiento cinético de piperacilina administrados a pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos sometidos a TCRR.
- Análisis FC/FD:
  - Probabilidad de conseguir el target FC/FD.
    - Actividad tiempo dependiente
    - Objetivo en pacientes críticos:  $T_{>CMI}$  100%

TCRR

39

## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE PIPERACILINA/ TAZOBACTAM EN PACIENTES CRÍTICOS SOMETIDOS A HEMOFILTRACIÓN CONTINUA



### Dosis, toma de muestras:

16 pacientes, piperacilina-tazobactama (4 g/0.5 g)

2 pacientes q4h

7 pacientes q6h

7 pacientes q8h

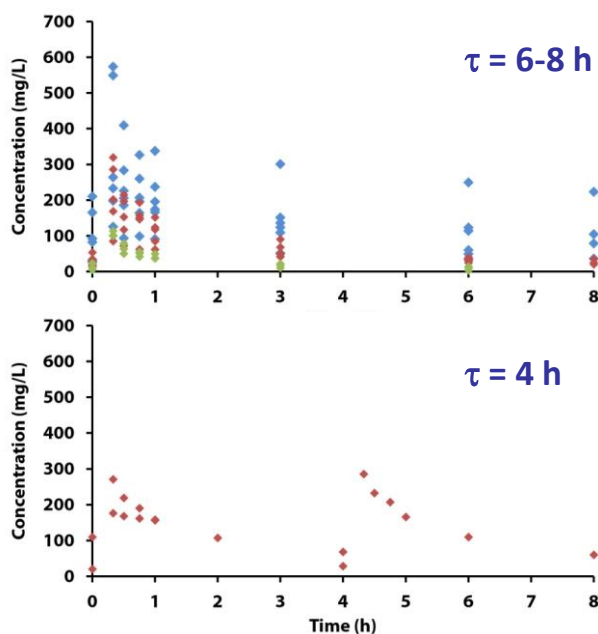
244 muestras

TCRR

40



## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE PIPERACILINA/TAZOBACTAM EN PACIENTES CRÍTICOS SOMETIDOS A HEMOFILTRACIÓN CONTINUA



TCRR

41

## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE PIPERACILINA/TAZOBACTAM EN PACIENTES CRÍTICOS SOMETIDOS A HEMOFILTRACIÓN CONTINUA



### Análisis farmacocinético

NONMEM VII

Modelos compartimentales

Modelo de covariables

Evaluación del modelo

FC/FD

TCRR

42



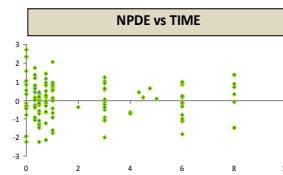
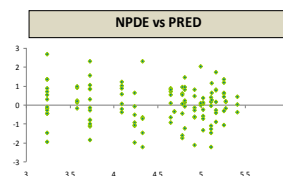
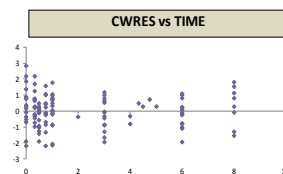
## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE PIPERACILINA/TAZOBACTAM EN PACIENTES CRÍTICOS SOMETIDOS A HEMOFILTRACIÓN CONTINUA



### Base model

PARAMETRO	Estimado
OFV = -176.9093	[RSE(%)]
CL (L/h)	8.38 (19)
V1 (L)	21.3 (18)
Q (L/h)	20.0 (17)
V2 (L)	22.5 (23)
IIV <sub>-CL</sub> (%)	74 (16)
IIV <sub>-V1</sub> (%)	70 (18)
IIV <sub>-V2</sub> (%)	79 (35)
Correlación <sub>CL-V1</sub> (%)	74 (19)
Error residual <sub>-aditivo</sub> (log-scale)	0.18 (13)

† Shrinkage (%): CL  $\eta_{sh} = -2.7$ ; V1  $\eta_{sh} = 0.9$ ; V2  $\eta_{sh} = 27.4$ ;  $\epsilon_{sh} = 16.1$



TCRR

43

## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE PIPERACILINA/TAZOBACTAM EN PACIENTES CRÍTICOS SOMETIDOS A HEMOFILTRACIÓN CONTINUA



### Covariables

Características del Paciente	Media (SD)
<b>Covariables continuas</b>	
Edad (años)	57 (16)
Peso (kg)	74 (8)
Flujo ultrafiltrado (mL/h)	1619 (425)
Aclaramiento de creatinina (mL/min)	43 (34)
Fracción libre (%)	78 (13)
Proteínas totales (g/dL)	4.7 (0.9)
Albumina (g/dL)	2.15 (0.47)
Bilirrubina (mg/L)	2.13 (1.89)
Coefficiente Sieving	0.37 (0.25)
<b>Covariables categóricas</b>	
Sexo (%) Hombre / Mujer	75 / 25
SOFA <sup>1</sup> score Sepsis-related Organ Failure Assessment	11 (3)
APACHE II <sup>2</sup> score Acute Physiology & Chronic Health Evaluation II	22 (6)
Politraumatismo Sí / No	11 / 5

TCRR

44





## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE PIPERACILINA/TAZOBACTAM EN PACIENTES CRÍTICOS SOMETIDOS A HEMOFILTRACIÓN CONTINUA



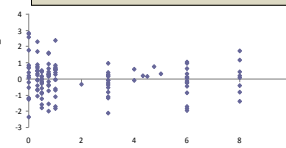
### Full model

PARAMETRO	Estimado
OFV = -212.7075	[RSE(%)]
<b>CL (L/h) = CL<sub>NR</sub> + CL<sub>R</sub> + CL<sub>EC</sub></b>	
CL <sub>NR</sub> Politraumatizados	9.43 (22)
CL <sub>NR</sub> Sépticos	2.13 (26)
CL <sub>R</sub> = (CL <sub>CR</sub> /1.95) <sup>θ</sup>	3.97 (17)
V1 Politraumatizados (L)	35.3 (19)
V1 Sépticos (L)	16.9 (23)
Q (L/h)	21.2 (21)
V2 (L) = θ(PESO/75.3)	22.8 (20)
IIV <sub>CL</sub> (%)	32 (13)
IIV <sub>V1</sub> (%)	61 (25)
IIV <sub>V2</sub> (%)	65 (34)
Correlación <sub>CL-V1</sub> (%)	78 (21)
Error residual <sub>aditivo</sub> (log-scale)	0.177 (12)

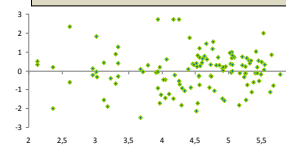
† Shrinkage (%): CL  $\eta_{sh} = -1.0$ ; V1  $\eta_{sh} = 2.5$ ; V2  $\eta_{sh} = 29.3$ ;  $\epsilon_{sh} = 15$

\* Covariables incluidas: CLcr (L/h), Politraumatizado, Peso (kg)

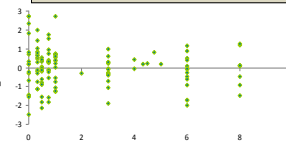
CWRES vs TIME



NPDE vs PRED



NPDE vs TIME



TCRR

45

## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE PIPERACILINA/TAZOBACTAM EN PACIENTES CRÍTICOS SOMETIDOS A HEMOFILTRACIÓN CONTINUA



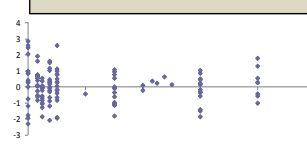
### Final model

PARAMETRO	Estimado
OFV = -196.6579	[RSE(%)]
<b>CL (L/h) = CL<sub>NR</sub> + CL<sub>R</sub> + CL<sub>EC</sub></b>	
CL <sub>NR</sub>	2.77 (28)
CL <sub>R</sub> = (CL <sub>CR</sub> /1.95) <sup>θ</sup>	4.55 (20)
V1 (L)	20.86 (23)
Q (L/h)	20.53 (30)
V2 (L) = θ(PESO/75.3)	21.41 (17)
IIV <sub>CL</sub> (%)	44 (31)
IIV <sub>V1</sub> (%)	75 (44)
Correlación <sub>CL-V1</sub> (%)	80 (37)
Error residual <sub>aditivo</sub> (log-scale)	0.19 (11)

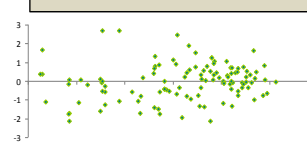
† Shrinkage (%): CL  $\eta_{sh} = -2.0$ ; V1  $\eta_{sh} = 3.0$ ;  $\epsilon_{sh} = 11.9$



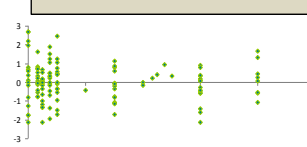
CWRES vs TIME



NPDE vs PRED



NPDE vs TIME



TCRR

46



```

;----- MODELO DE PIPERACILINA TAZOBACTAMA -----
$PROBLEM PIPETAZO ALL DATA
$INPUT ID TIME AMT RATE TINF=DROP CMT=DROP DVV DV MDV=DROP EVID II ADDL
      SS CELM FLAG SIC OQL EDAD SEXO PESO APII SOFA PROT ALB BILI QS
      QUF QREP SIEC FUNB CLCR TRAU
$DATA pipetazo4c.csv IGNORE=I IGNORE=(FLAG.GT.1) IGNORE=(CELM.GT.0) ;IGNORE=(ID.GT.14)
$SUBROUTINES ADVAN3 TRANS3

$PK
TVCL = THETA (1)+(CLCR/1.95)*THETA (6)
CL = (TVCL+QUF/1000*SIEC)*EXP(ETA(1))
TVV = THETA (2)
V = TVV*EXP(ETA (2))
TVQ = THETA (3)
Q = TVQ
TVV2 = THETA (4)**(PESO/75.3)
V2 = TVV2
VSS = V+V2
S1=V

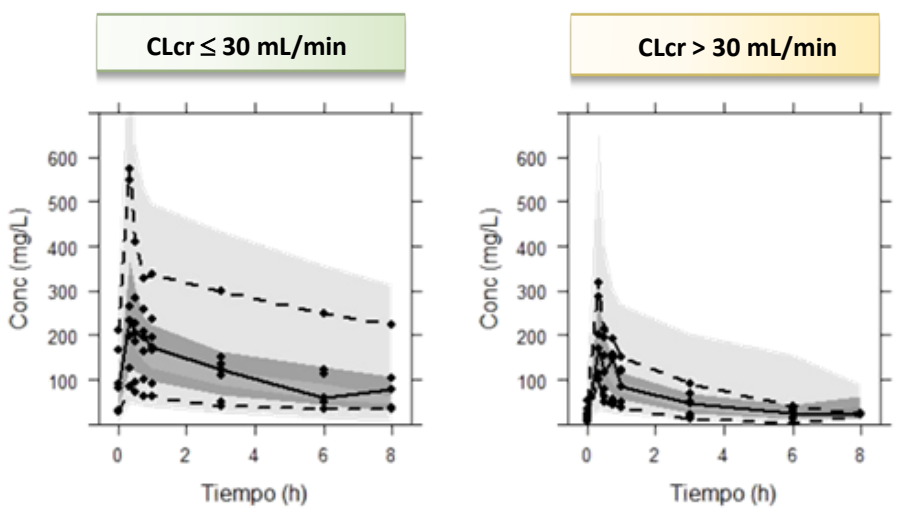
$ERROR (OBSERVATION ONLY)
IPRED=LOG(F)
W=THETA (5)
Y=IPRED+W*EPS (1)
IWRES=(DV-IPRED)/W

$THETA (0,2.77444) ; 1 CL
$THETA (0,20.8583) ; 2 V
$THETA (0,20.5312) ; 3 Q
$THETA (0,21.4132) ; 4 V2
$THETA (0,0.192623) ; 5 ERROR ADITIVO log-scale
$THETA (0,4.55059) ; 6 CLCR en CL LINEAL
$OMEGA BLOCK (2)
0.194793
0.263722 0.558094
$SIGMA 1 FIX
$EST MAXEVAL=9990 METHOD=1 INTERACTION ;PRINT=5
$COV
    
```

## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE PIPERACILINA/TAZOBACTAM EN PACIENTES CRÍTICOS SOMETIDOS A HEMOFILTRACIÓN CONTINUA



### VPC



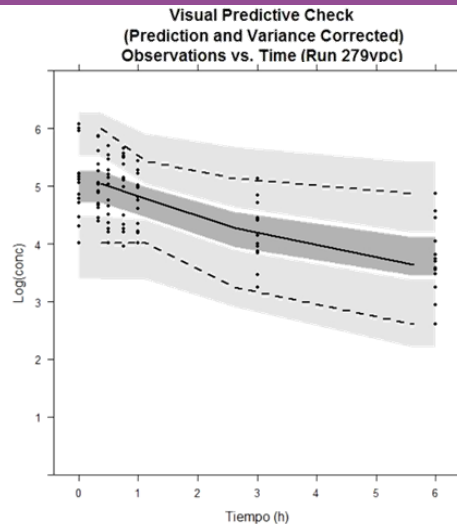
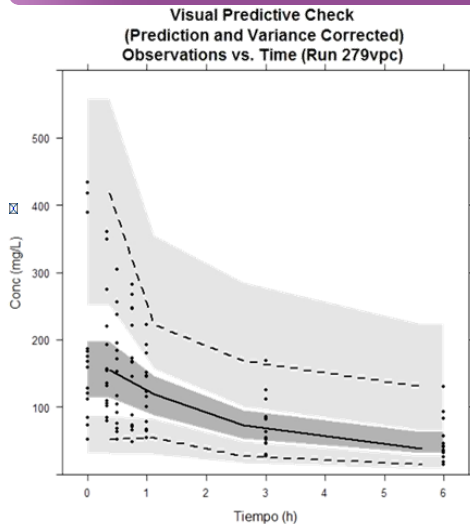
TCRR



## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE PIPERACILINA/TAZOBACTAM EN PACIENTES CRÍTICOS SOMETIDOS A HEMOFILTRACIÓN CONTINUA



### VPC



TCRR

Bergstrand M. et al. Prediction-Corrected Visual Predictive Checks for Diagnosing Nonlinear Mixed-Effects Models. AAPS J. 2011; 13(2): 143–151.

49

## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE PIPERACILINA/TAZOBACTAM EN PACIENTES CRÍTICOS SOMETIDOS A HEMOFILTRACIÓN CONTINUA



### Simulaciones análisis FC/FD y cálculo PTA

3 Grupos de pacientes

CLcr 10 mL/min  
CLcr 50 mL/min  
CLcr 100 mL/min

Regímenes dosificación

4 g / 6 h - 8 h  
4 g / 4 h - 6 h - 8 h  
4 g / 4h - 6 h - 8 h

1000 estudios 1000 casos

Concentración a  $t = \tau$   
 $fC_{min}$



PTA ( $fC > MIC$ )

CMI

TCRR

50



```

;----- MODELO DE PIPERACILINA TAZOBACTAMA -----
$PROBLEM PIPETAZO ALL DATA
$INPUT ID TIME AMT RATE DV EVID II SS PESO CLCR
$DATA 6h100mlmin.csv IGNORE=I
$SUBROUTINES ADVAN3 TRANS3

$PK
FUNB = THETA (7) * EXP (ETA (3))
SIC = THETA (8) * EXP (ETA (4))
QULF = THETA (9) * EXP (ETA (5))
TVCL = THETA (1) + (CLCR / 1.95) * THETA (6)
CL = (TVCL + QULF * SIC) * EXP (ETA (1))
TVV = THETA (2)
V = TVV * EXP (ETA (2))
TVQ = THETA (3)
Q = TVQ
TVV2 = THETA (4) ** (PESO / 75.3)
V2 = TVV2
VSS = V + V2
S1 = V

$ERROR (OBSERVATION ONLY)
IPRED = LOG (F)
W = THETA (5)
Y = IPRED + W * EPS (1)
IWRES = ((DV - IPRED) / W)

SUBJ = IREP
$THETA 2.77444 ; 1 CL
$THETA 20.8583 ; 2 V
$THETA 20.5312 ; 3 Q
$THETA 21.4132 ; 4 V2
$THETA 0.192623 ; 5 ERROR ADITIVO log-scale
$THETA 4.55059 ; 6 CLCR en CL LINEAL
$THETA 0.83 ; 7 FUNB
$THETA 0.268 ; 8 SIEC
$THETA 1.12 ; 9 QUF
$OMEGA BLOCK (2)
0.194793
0.263722 0.558094
$OMEGA 0.0133 0.0234 0.072
$SIGMA 1 FIX
$SIM (584521) ONLY SUBPROBLEMS=1000

$TABLE SUBJ ID TIME DV FUNB NOAPPEND NOHEADER NOPRINT FILE=6h100mlmin.prn
    
```

## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE PIPERACILINA/TAZOBACTAM EN PACIENTES CRÍTICOS SOMETIDOS A HEMOFILTRACIÓN CONTINUA



\$DATA 6h100mlmin.csv

ID	TIME	AMT	RATE	DV	EVID	II	SS	PESO	CLCR
1	0	4000	12000	0	1	6	1	70	6
1	6	0	0	0	0	0	0	70	6
2	0	4000	12000	0	1	6	1	70	6
2	6	0	0	0	0	0	0	70	6
3	0	4000	12000	0	1	6	1	70	6
3	6	0	0	0	0	0	0	70	6
4	0	4000	12000	0	1	6	1	70	6
4	6	0	0	0	0	0	0	70	6
5	0	4000	12000	0	1	6	1	70	6
5	6	0	0	0	0	0	0	70	6
6	0	4000	12000	0	1	6	1	70	6
6	6	0	0	0	0	0	0	70	6
7	0	4000	12000	0	1	6	1	70	6
7	6	0	0	0	0	0	0	70	6
8	0	4000	12000	0	1	6	1	70	6
8	6	0	0	0	0	0	0	70	6
9	0	4000	12000	0	1	6	1	70	6
9	6	0	0	0	0	0	0	70	6
10	0	4000	12000	0	1	6	1	70	6
10	6	0	0	0	0	0	0	70	6
11	0	4000	12000	0	1	6	1	70	6

Intervalo 6h

Dosis 4 g

Perfusión 20 min

Sujeto estándar 70 kg

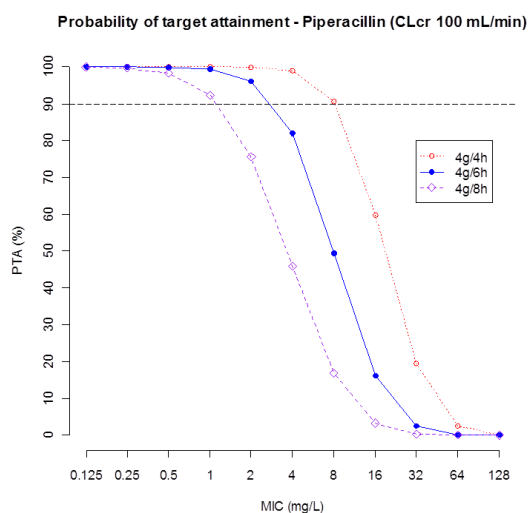
CLCR 100 mL/min



## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE PIPERACILINA/TAZOBACTAM EN PACIENTES CRÍTICOS SOMETIDOS A HEMOFILTRACIÓN CONTINUA



PTA



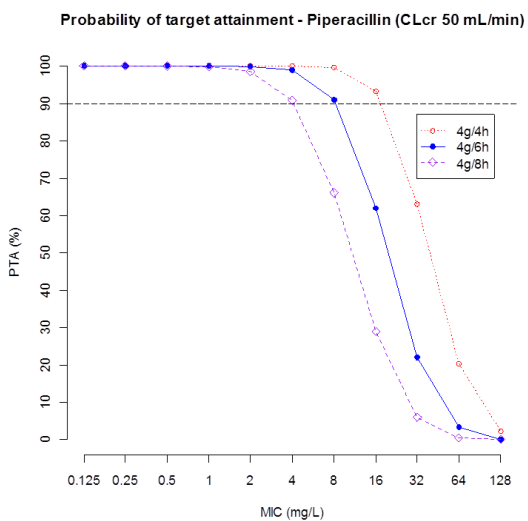
TCRR

53

## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE PIPERACILINA/TAZOBACTAM EN PACIENTES CRÍTICOS SOMETIDOS A HEMOFILTRACIÓN CONTINUA



PTA



TCRR

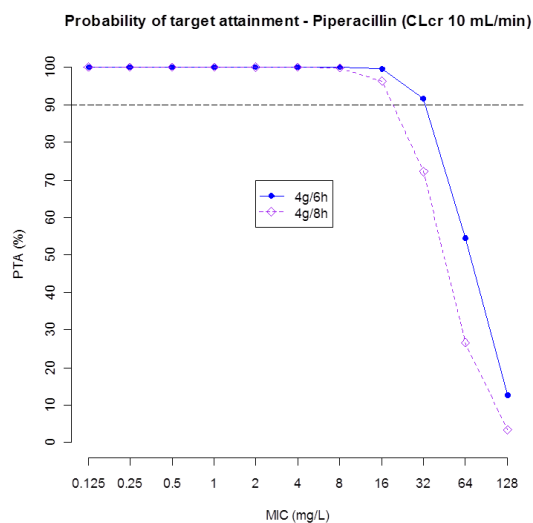
54



## FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE PIPERACILINA/TAZOBACTAM EN PACIENTES CRÍTICOS SOMETIDOS A HEMOFILTRACIÓN CONTINUA



### PTA



TCRR

55

## Agradecimientos

### Nuestro grupo

Alicia R Gascón  
Marian Solinís  
Ana del Pozo  
Eduardo Asín  
Amaia Soraluze

### Servicio cirugía Hospital Universitario Álava – sede Txagorritxu

E Campo  
J Errasti

### Servicio cirugía Hospital Universitario Álava – sede Santiago

I Tejada

### Servicio microbiología Hospital Universitario Álava – sede Santiago

A Canut

### Servicio Medicina Intensiva Hospital Universitario Álava – sede Santiago

J Maynar  
A Martín

### Universidad de Navarra

IF Trocóniz

56



**Muchas gracias por  
vuestra atención**

57

Modelos FC/FD en antibioterapia. Aplicación en profilaxis quirúrgica y pacientes críticos sometidos a técnicas continuas de reemplazo renal

ARANTXA ISLA

---













# Modelos FC/FD antihistamínicos. Caso práctico bilastina

---

IGNACIO ORTEGA  
FAES FARMA

---

**Ignacio Ortega** se licenció en Farmacia por la UPV/EHU en el año 2000 y obtuvo el grado de doctor por la misma universidad en el 2005. En el año 2005 se incorporó en el Departamento de Modelado y Simulación Avanzada de Johnson and Johnson Pharmaceutical Research. En el año 2007 Ignacio se incorporó al Departamento de Investigación Desarrollo e Innovación de FAES FARMA aplicando el modelado y simulación en diversos proyectos. En paralelo Ignacio colabora en los últimos años en la docencia del master Farmacología. Desarrollo, evaluación y utilización racional de medicamentos de la UPV/EHU, así como en proyectos de investigación del Departamento de Farmacología de dicha Universidad.





Durante los últimos años son numerosos los documentos de agencias reguladoras y las revisiones científicas, que han puesto en relevancia la necesidad de un uso integrado del Modelado y Simulación (M&S) en el desarrollo de nuevos fármacos.

Bilastina es un potente inhibidor del receptor antihistamínico  $H_1$  desarrollado por FAES FARMA, cuya comercialización ha sido recientemente aprobada en 28 países de la Unión Europea, para el tratamiento de conjuntivitis alérgica y urticaria. Durante el desarrollo de bilastina, el M&S ha sido una herramienta de gran valor, aportando un mejor conocimiento de la molécula.

Esta ponencia trata de resumir brevemente el papel del M&S en la aprobación de bilastina, describiendo los modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos desarrollados tanto en fase preclínica como en la fase clínica.

Se presenta información sobre los modelos farmacocinéticos preclínicos, los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos en clínica (incluyendo la evaluación de covariables) y su aplicación en el diseño y toma de decisiones, en estudios de biodisponibilidad, seguridad oftálmica, desarrollo pediátrico...













---

# ASISTENTES

---

Apellidos	Nombre	Afiliación
Abáigar Gutierrez-Solana	Ana	Universidad del País Vasco
Abrantes	João	Universidade de Coimbra
Alós Almiñana	Manuel	Hospital General de Castellón
Andreu Solduga	Franc	Universidad de Barcelona
Apaolaza Gallegos	Paola S.	Universidad del País Vasco
Asín Prieto	Eduardo	Universidad del País Vasco
Beloqui García	Ana	Universidad del País Vasco
Canut Blasco	Andrés	Hospital Universitario de Álava
Casabó Alós	Vicente	Universidad de Valencia
Catalán Latorre	Ana	Universidad de Valencia
Cendros Carreras	José Maria	ESTEVE (Laboratorios Dr. Esteve, S.A.)
Colom Codina	Helena	Universidad de Barcelona
Contreras Sandoval	Ana Margarita	Universidad de Navarra
del Pozo Rodríguez	Ana	Universidad del País Vasco
Encinas Pérez	Esther	Universidad del País Vasco
Falcão	Amílcar	Universidade de Coimbra
Fernández de Trocóniz	Iñaki	Universidad de Navarra
Fernandez Teruel	Carlos	PharmaMar
Ferriols Lisart	Rafael	Hospital General de Castellón
García Sánchez	M <sup>a</sup> José	Universidad de Salamanca
Garrido Cid	M <sup>a</sup> Jesus	Universidad de Navarra
Gil Alonso	Sandra	Universidad del País Vasco
Gonzalez Garcia	Ignacio	Universidad de Valencia
Gutierro Aduriz	Ibon	Laboratorios ROVI S.A.
Isla Ruiz	Arantxa	Universidad del País Vasco
Janda Galán	Alvaro	Universidad de Navarra
Lozano Samaniego	Olaia	Universidad del País Vasco

<b>Apellidos</b>	<b>Nombre</b>	<b>Afiliación</b>
<b>Lubomirov Jristov</b>	Rubin	Universidad Autónoma de Madrid
<b>Maiques Llácer</b>	Javier	Hospital General de Castellón
<b>Mangas Sanjuán</b>	Victor	Universidad Miguel Hernández de Elche
<b>Martín Suárez</b>	Ana	Universidad de Salamanca
<b>Martínez Illamola</b>	Sílvia	Hospital Parc Taulí
<b>Martínez Montero</b>	Olga	Universidad del País Vasco
<b>Matoses Osborne</b>	María	Universidad de Navarra
<b>Merino Sanjuán</b>	Matilde	Universidad de Valencia
<b>Moreno Vicente</b>	Raquel	Universidad del País Vasco
<b>Navarro Fontestad</b>	Carmen	Universitat de València
<b>Ochoa</b>	Lourdes	Laboratorios ROVI S.A.
<b>Ortega</b>	Ignacio	FAES FARMA
<b>Padullés Zamora</b>	Ariadna	Hospital Universitari de Bellvitge
<b>Parra Guillén</b>	Zinnia	Universidad de Navarra
<b>Peraire Guitart</b>	Concepción	Universidad de Barcelona
<b>Pérez Blanco</b>	Samuel Jonás	Universidad de Salamanca
<b>Pérez Ruiz de Garibay</b>	Aritz	Universidad del País Vasco
<b>Rodríguez Gascón</b>	Alicia	Universidad del País Vasco
<b>Santos Buelga</b>	Dolores	Universidad de Salamanca
<b>Solinís Aspiazu</b>	M <sup>a</sup> Ángeles	Universidad del País Vasco
<b>Soraluce Olañeta</b>	Amaia	Universidad del País Vasco
<b>Soy Muner</b>	Dolors	Universidad de Barcelona
<b>Teixeira Leite Lourenço da Silva</b>	Paulo Roberto	Universidad de Salamanca
<b>Torrecilla Alzola</b>	Josune	Universidad del País Vasco
<b>Valdivieso Echaide</b>	Naiara	Universidad del País Vasco
<b>Valle Cano</b>	Marta	Institut de Recerca HSCSP
<b>Zazo Gómez</b>	Hinojal	Universidad de Salamanca