

UNIVERSITAT DE BARCELONA  
FACULTAT DE FARMACIA  
DEPARTAMENT DE FARMACIA I TECNOLOGIA FARMACEUTICA  
UNITAT DE BIOFARMACIA I FARMACOCINETICA

**ESTUDIO FARMACOCINETICO DE  
ANALOGOS DE LA  
SOMATOSTATINA**

Josep Maria Cendrós Carreras, 2006

UNIVERSITAT DE BARCELONA  
FACULTAT DE FARMACIA  
DEPARTAMENT DE FARMACIA I TECNOLOGIA FARMACEUTICA  
UNITAT DE BIOFARMACIA I FARMACOCINETICA  
CIÈNCIA I TECNOLOGIA FARMACÈUTIQUES  
1994-1996

# ESTUDIO FARMACOCINETICO DE ANALOGOS DE LA SOMATOSTATINA

Memòria presentada per Josep Maria Cendrós Carreras per optar al  
títol de doctor per la universitat de Barcelona



Jose Domenech Berrozpe



Rosendo Obach Vidal



Josep Maria Cendrós Carreras

Josep Maria Cendrós Carreras, 2006

A la Vir, Jordi,  
Angela i Josep Maria

## AGRADECIMIENTOS

Mira que he disposat de temps (fins i tot algun que altre any) per poder desenvolupar uns senyors agraïments amb aquelles llargues frases retòriques incloent un sense fi d'agraïments. Però com a bon llatí que soc, ja estic aquí a darrera hora escrivint-los ràpidament i desitjant no deixar-me a ningú.

Comencem primer de tot agraint de tot cor la paciència i consells dels meus dos amics i a demés crec recordar que els meus directors de Tesi, Josep Domenech i Rossend Obach.

Al Dr Domenech, per brindar-me l'oportunitat de poder desenvolupar aquest treball en el "seu" departament i per compartir amb un neòfit els seus coneixements cinètics que gairebé son superiors als seus coneixements de futbol (que ja es difícil). Equiparant el desenvolupament d'aquest treball amb un equip de futbol, el Dr Domenech seria l'entrenador, i es per tots conegut que sense un gran entrenador no s'assoleixen grans fites. Així, els seus coneixements tàctics cinètics, m'han permès driblar i regatejar amb tots els problemes que s'han anat presentant durant el transcurs d'aquesta llarga competició, aconseguint arribar al final desitjat.

Al Dr Obach per la seva visió de futur sobre la importància que adquiriria un cert tipus d'anàlisis farmacocinètic anomenat anàlisis poblacional (entre nosaltres, sort que aquest tipus d'anàlisis ha tingut tirada, doncs sinó quin temps més mal a guanyat). També per permetre'm poder-li robar alguns minuts de la seva més que apretada agenda que m'ha permès absorbir, distribuir, metabolitzar i espero no eliminar els seus savis consells cinètics. Agrair també la seva constant insistència en que acabes ja amb aquest viatge que semblava interminable (jo ja pensava que, com el bordat que teixia Penelope mentre esperava a Ulises, el que feia de dia, algú ho desfeia de nit).

Ara ens posem una mica més seriosos ja que venen els agraïments institucionals. Agrair a S.A. LASA Laboratorios el deixar-me utilitzar tant les instal·lacions com les dades cinètiques utilitzades en aquest treball. Ostres, ja m'ha tornat a passar. Que des de fa ja uns quants anys que el laboratori es diu IPSEN, però no hi ha manera, que al nou nom no m'hi acostumo. Com no, agrair a tota la gent del laboratori que d'una manera o altre va participar en portar a terme els estudis farmacocinètics inclosos en aquesta Memòria (fa tants anys que es varen fer aquests estudis que soc incapaç de concretar qui hi va participar). Una menció especial a la Dr Peraire, cap del departament de Metabolisme i Farmacocinètica d'IPSEN que hem va donar accés a tot el necessari i més per poder realitzar aquest treball, i al Dr. Ll. Campmany, que va desenvolupar minuciosament totes les metodiques analítiques.

Agrair també a la Universitat de Barcelona el poder realitzar aquest treball d'investigació en aquesta bonica institució, a on ja fa massa anys vaig obtenir la llicenciatura i a on sembla que els anys no passen i que el temps s'hagi aturat. Les coses semblen impertèrrites, els eterns tràmits administratius, les llargues cues per qualsevol consulta, la generació espontània de noves taxes, etc., es com reviu temps passats.

(Ara toca canvi d'idioma) Agradecer efusivamente a mi inicial desconocimiento sobre la farmacocinética poblacional, ya que me permitió establecer una gran amistad con el Dr. Iñaki F de Trocóniz, uno de los mejores expertos en esta materia, que tuvo la buena voluntad de intentar transmitirme parte de sus amplios conocimientos. Espero que al menos la inclusión de la covariable “análisis poblacional” en mis conocimientos cinéticos básicos, haya resultado en una disminución estadísticamente significativa de la función objetiva (aunque solo sea a una  $p < 0.05$ ).

(Tornem al català) Una menció especial es mereix la lanreòtida, ja que el seu característic comportament farmacocinètic va ser clau per poder desenvolupar l'escalat entre espècies (sinó la Tesis se'n va en orris).

Per últim i no per això els menys importants (ens al contrari), vull donar les gràcies pel suport incondicional que he rebut durant tots aquests anys de “la família” (dit així sona una mica mafiós). Sense cap mena de dubte han estat ells els que més han patit els efectes col·laterals d'aquesta llarga batalla científica.

A la Vir, per estar al meu costat en tot moment i com no, per fer-me seguir els seus plans ben programats que evitaren que anés a la deriva escollint un rumb equivocat. A demés, com ja sol ser habitual, també ha estat ella una de les peces clau responsables de fer-me reaccionar a temps, no permetent que la peresa evités el naixement d'aquest treball científic (ja es sabut que darrera d'un home sempre hi ha gran una dona).

Als meus pares, Josep Maria i Angela, que m'han fet entendre que el més important de la vida no es només ser responsable i treballador, sinó també saber fruir dels moments bons i sobretot estar units en els moments més difícils. També donar-li les gràcies per transmetre'm constantment la seva inesgotable il·lusió per que fes, i sobretot acabes, la Tesi doctoral (crec que si hagués tingut una desena part de la seva il·lusió i esperit de lluita possiblement ja fa anys que l'hauria acabat).

Com autor d'aquest treball, m'he pres la petita llibertat de mencionar al meu trempat fill Jordi, la meva estimada germana Mireia, els dos cunyats (el maratonista i l'artista), els nebotets (catalans i gallecs), els coleguilles (els pixapins i els caleros), la patrulla Freak de la tarda, etc.. que potser directament no han col·laborat en l'execució de la Tesi, però que sense ells la meva vida personal durant aquest anys no hagués estat tan plena i segurament bastant més avorrida.

Acabo ja i no us faig perdre més temps, ja que us començo a notar ansiosos per poder començar a llegir aquest lleuger treball científic que espero no us deixi indiferents (si més no, espero no adormir a ningú).

# INDICE

OBJETIVO Y PLAN DE TRABAJO .....	7
1. INTRODUCCIÓN .....	10
2. MATERIAL Y METODOS .....	87
3. RESULTADOS .....	155
4. DISCUSION .....	497
5. CONCLUSIONES.....	531

Al inicio de cada capítulo se ha incluido un índice más detallado

# OBJETIVO Y PLAN DE TRABAJO

## 1 OBJETIVO

El objetivo principal de esta Memoria es establecer un modelo farmacocinético de escalado entre especies para la lanreótida (análogo de la somatostatina) que permita predecir el comportamiento farmacocinético de la lanreótida en el hombre tras la administración de dicho fármaco en distintas especies animales, utilizando la aproximación poblacional.

Se han empleado los datos provenientes de diferentes estudios farmacocinéticos realizados en tres especies animales (rata, perro y cerdo), tras la administración de la lanreótida por distintas vías de administración (intravenosa y extravasal), en diferentes regímenes de dosificación (dosis única y dosis múltiple) a varios niveles de dosis.

La lanreótida es un péptido análogo de la hormona natural somatostatina. Esta hormona, que se secreta de forma pulsátil desde el hipotálamo a la hipófisis, juega un papel determinante en el control del crecimiento y actúa principalmente inhibiendo la secreción de la hormona del crecimiento a nivel de la glándula pituitaria (hipófisis).

## 2 PLAN DE TRABAJO

El plan de trabajo de la presente Memoria incluye nueve etapas distintas:

### 1. Introducción

Se realiza una descripción detallada de los principales temas implicados en esta Memoria, desarrollando los siguientes temas:

- El crecimiento: descripción del proceso hormonal del crecimiento.
- Análogos de la somatostatina: descripción de los análogos de la somatostatina más ampliamente utilizados: octreotide y lanreótida.
- Escalado entre especies: descripción de la teoría y los distintos métodos utilizados en el escalado entre especies.

### 2. Metodica analítica

Se describe la puesta a punto de las diferentes metodicas analíticas desarrolladas para la determinación de la lanreótida en las distintas matrices biológicas utilizadas: suero de rata, suero de perro, plasma de cerdo y finalmente, plasma y suero humano.

### 3. Estudios farmacocinéticos en diferentes especies animales

Se describen los diferentes estudios farmacocinéticos desarrollados junto con los resultados obtenidos tras la administración de la lanreótida a diferentes vías y regímenes de dosificación para cada una de las tres especies animales ensayadas: rata, perro y cerdo.



#### 4. Estudio farmacocinético en el hombre

Se describen los diferentes estudios farmacocinéticos realizados junto con los resultados obtenidos tras la administración de la lanreótida por diferentes vías (subcutánea, bolus intravenoso e infusión continua intravenosa) en el voluntario sano.

#### 5. Análisis poblacional

Se definen los principales conceptos de la aproximación poblacional y se describe la aplicación de los modelos no lineales de efectos mixtos en farmacocinética mediante la utilización del programa NONMEM. También se detallan las diferentes etapas a realizar durante el proceso de modelización y los criterios de selección durante el refinamiento del modelo poblacional.

#### 6. Modelo farmacocinético poblacional para cada especie

Se desarrolla el modelo farmacocinético poblacional de la lanreótida en cada una de las especies ensayadas por separado. Se obtienen así los parámetros farmacocinéticos poblacionales para cada especie ensayada (rata, perro y cerdo).

#### 7. Modelo farmacocinético poblacional en el hombre

Se desarrolla el modelo farmacocinético poblacional de la lanreótida en el hombre. Los parámetros farmacocinéticos poblacionales obtenidos en el hombre servirán de valores de referencia, al realizar el escalado entre especies.

#### 8. Escalado entre especies

El objetivo de esta etapa es conseguir el modelo de escalado entre especies que permita predecir con mayor precisión y exactitud el perfil farmacocinético de la lanreótida en el hombre. Se han ensayado diferentes modelos de escalado entre especies, pero en todos los casos, solo se han analizado los datos provenientes de los estudios farmacocinéticos realizados en las distintas especies animales (rata, perro y cerdo), sin incluir los datos obtenidos en el hombre. Se han utilizado dos tipos de metodologías para el escalado entre especies:

- Alometría: aproximación que asume la existencia de una relación entre el parámetro farmacocinético y una característica fisiológica (principalmente el peso corporal).
- Tiempos farmacocinéticos: aproximación que asume que cada especie, debido a su propia fisiología, realiza un proceso farmacocinético en un periodo de tiempo distinto a otra especie (tiempo farmacocinético invariante). Estos modelos tratan de corregir el desfase temporal entre las especies.

De las diferentes aproximaciones realizadas se ha seleccionado el modelo de escalado entre especies que permite determinar mejor los parámetros farmacocinéticos de la lanreótida en el hombre.

#### 9. Discusión y Conclusiones