

**CAMEVET - Comité de las Américas
de Medicamentos Veterinarios**

**WOAH - World Organisation
for Animal Health**

**Ministerio de Agricultura y
Ganadería, Brasil**

Leonardo Viana de Almeida - División de Registro de
Productos Farmacéuticos, Ministerio de Agricultura y
Ganadería, Brasil

- Graduado en Ciencias Farmacéuticas
- Máster en Química Farmacéutica
- Máster en Economía

Guía para establecer los criterios para el uso de modelos
computacionales como métodos alternativos para la
determinación de la eficacia y periodo de retiro de
antimicrobianos veterinarios

Guía - modelos computacionales para la determinación de la eficacia y periodo de retiro de antimicrobianos veterinarios

Brasil es uno de los mayores productores y exportadores de productos agrícolas y ganaderos del mundo.

También tiene uno de los mercados de animales de compañía más grandes del mundo.

Por lo tanto y en consecuencia, tenemos una fuerte industria manufacturera de medicamentos veterinarios, sean farmacéuticos o biológicos (vacunas, diagnóstico), productos alimenticios, y productos para higiene y belleza para los animales.

Guía - modelos computacionales para la determinación de la eficacia y periodo de retiro de antimicrobianos veterinarios

El Ministerio de Agricultura hace el registro de todos los productos de interés en la agricultura y ganadería:

- Medicamentos veterinarios (antibióticos, antimicrobianos, hormonas)
- Vacunas veterinarias
- Productos para diagnóstico de las enfermedades de los animales
- Cosméticos veterinarios (higiene o belleza)
- Productos para limpieza del hábitat de los animales
- Productos para reproducción de los animales (material genético)
- Alimentos y suplementos alimentares para los animales (vitaminas, minerales, ↑ crecimiento)
- Fertilizantes, semillas, pesticidas
- Productos químicos y biológicos que ayudan el crecimiento vegetal

Guía - modelos computacionales para la determinación de la eficacia y periodo de retiro de antimicrobianos veterinarios

Cuando se registra un medicamento veterinario la empresa propietaria debe presentar:

- Fórmula completa.
- Indicaciones del uso.
- Efectos adversos.
- Forma de uso, administración, dosificación y manejo.
- Proceso productivo y de control de calidad.
- Tiempo mínimo entre la última aplicación (**retiro**) y el abate de los animales (basado en LMR).
- Estudios farmacéuticos y **clínicos veterinarios** que sustentan la **eficacia** y la seguridad de los medicamentos veterinarios.

Guía - modelos computacionales para la determinación de la eficacia y periodo de retiro de antimicrobianos veterinarios

¡Problemas!

- Además de los nuevos productos, ahora estamos reanalizando los estudios anteriores de productos ya registrados en Brasil.
- Muchos estudios pasados se realizaron sin Buenas Prácticas Clínicas, sin prueba de los datos, sin datos originales y sin trazabilidad.
- Hay actualmente **86** principios activos sin LMRs establecidos, que representan ahora **236** productos en uso en Brasil. Se puede adoptar 10 µg/Kg como estándar.
- Hay muchos otros productos sin estudio de depleción de residuo aceptable.
- Brasil talvez necesita suspender productos con los problemas arriba.

Guía - modelos computacionales para la determinación de la eficacia y periodo de retiro de antimicrobianos veterinarios

Estado de implementación de la Guía: documento **en Trámite II**

Guía propuesta por Brasil en CAMVET del Uruguay, 2023.

Objetivo:

- Establecer direcciones para el ajuste de dosis con el periodo de retiro ajustado.
- Establecer direcciones para proponer periodo de retiro de productos con principios activos conocidos y formulaciones semejantes.
- Establecer direcciones para comprobación de la eficacia y periodo de retiro con fines del registro de productos.

Guía - modelos computacionales para la determinación de la eficacia y periodo de retiro de antimicrobianos veterinarios

Índice

1. **Introducción**
2. **Objetivo**
3. **Alcance**
4. **Definiciones**
5. **Datos microbiológicos requeridos para simulaciones PK-PD**
 - 5.1. Distribuciones de CIM
 - 5.2. Estudios de tiempo de muerte bacteriano
 - 5.3. Información sobre biodisponibilidad intracelular - en caso de patógenos intracelulares
6. **Determinación de índices PK-PD y valores objetivos farmacodinámicos (FDO)**
 - 6.1 Estudios preclínicos de PK-PD
 - 6.1.1. Modelos in vitro
 - 6.1.2 Modelos animales
 - 6.1.2.1 Modelos de infección animal comúnmente utilizados:
 - 6.2 Análisis de las relaciones PK-PD

Guía - modelos computacionales para la determinación de la eficacia y periodo de retiro de antimicrobianos veterinarios

7. Datos farmacocinéticos clínicos para respaldar los análisis PK-PD

- 7.1. Datos farmacocinéticos de animales no infectados
- 7.2. Datos farmacocinéticos de animales infectados
- 7.3. Farmacocinética poblacional (PopPK)
- 7.4. Otros datos relevantes

8. Determinación de la probabilidad de alcance del objetivo farmacocinético (PAO) mediante simulaciones

- 8.1. Métodos estadísticos y requisitos de las simulaciones
 - 8.1.1 Métodos estadísticos utilizados
 - 8.1.2 Requisitos de la simulación
 - 8.1.2.1 Ajustes del modelo
 - 8.1.3 Presentación de los resultados de las simulaciones
- 8.2. Probabilidad de alcance del objetivo PK-PD (PAO)

9. Implicaciones regulatorias del uso de modelos PK-PD

- 9.1 Sustitución de Estudios Clínicos por Simulaciones PK-PD
- 9.2 Otros usos potenciales de los análisis PK-PD

Guía - modelos computacionales para la determinación de la eficacia y periodo de retiro de antimicrobianos veterinarios

10. Estudios para estimar el periodo de retiro

10.1 Datos de residuos para respaldar los análisis PBPK

(physiology based pharmacokinetics)

10.2 Modelos farmacocinéticos basados en fisiología

10.3 Requisitos de la simulación

10.4 Presentación de los resultados de las simulaciones para estimar el periodo de retiro

10.5 Implicaciones regulatorias del uso de los modelos PBPK

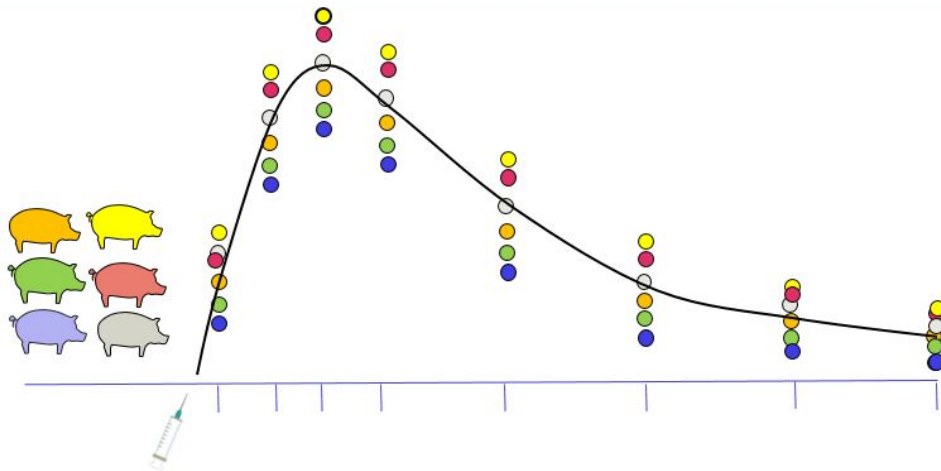
11. Referencias:

Guía EMA/CHMP/594085/2015 - Directrices para uso de PK/PD en el desarrollo de medicamentos antimicrobianos.

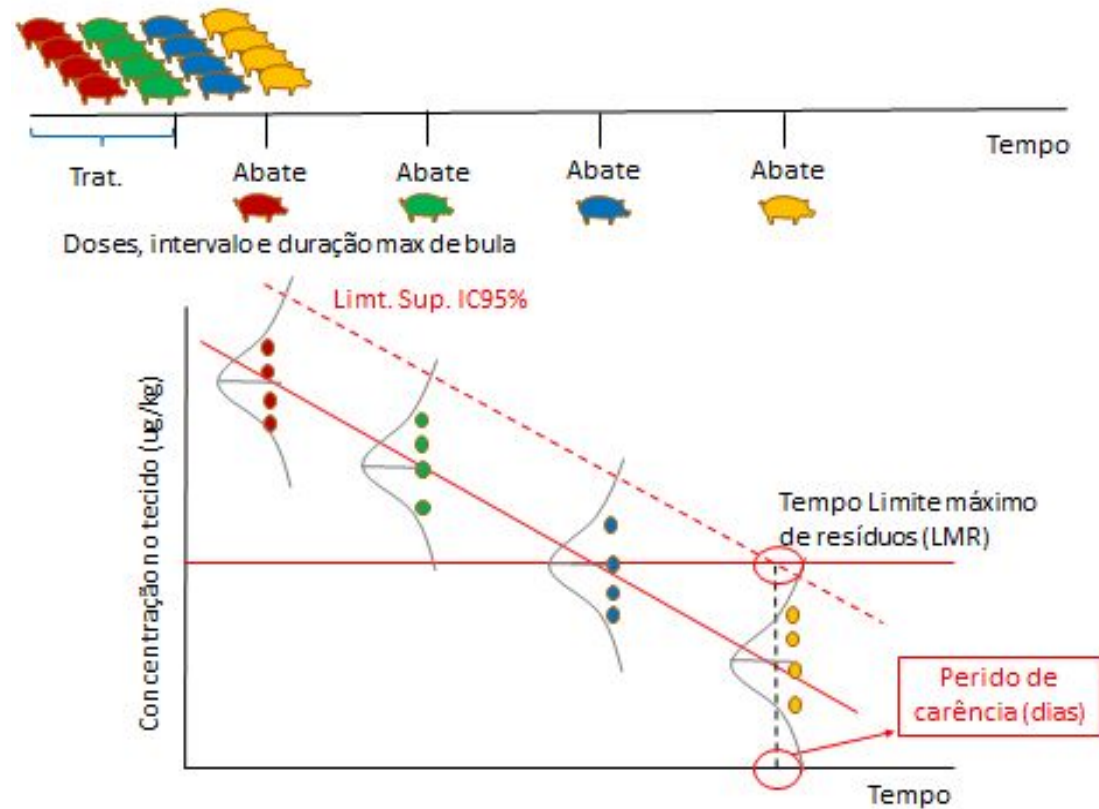
Guía EMA/CHMP/458101/2016 – Reporting PBPK modeling and simulation.

Guía - modelos computacionales para la determinación de la eficacia y periodo de retiro de antimicrobianos veterinarios

Estudios de farmacocinética plasmática



Estudios de residuos



Eficacia

PK

PK/PD

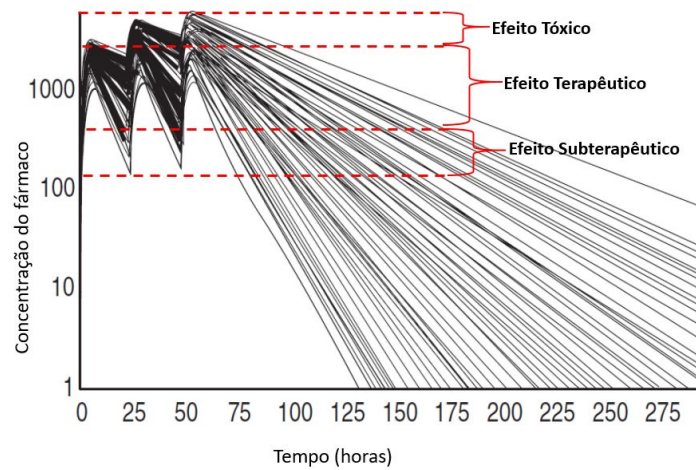
PD

Dosis

Paciente

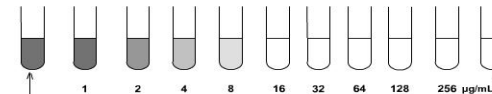
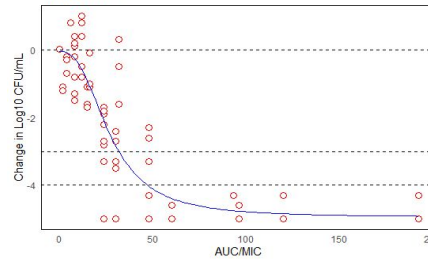
Bacteria

Respuesta

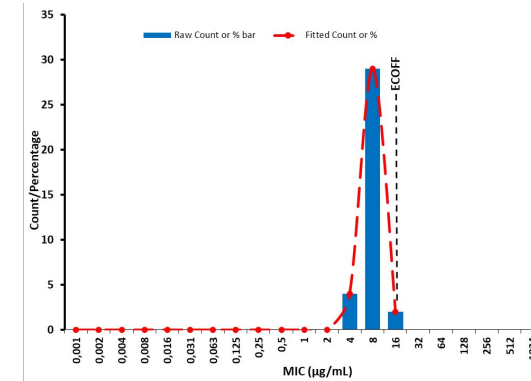


Concetración del ATB en plasma o en el sitio de infección

Índice PK/PD

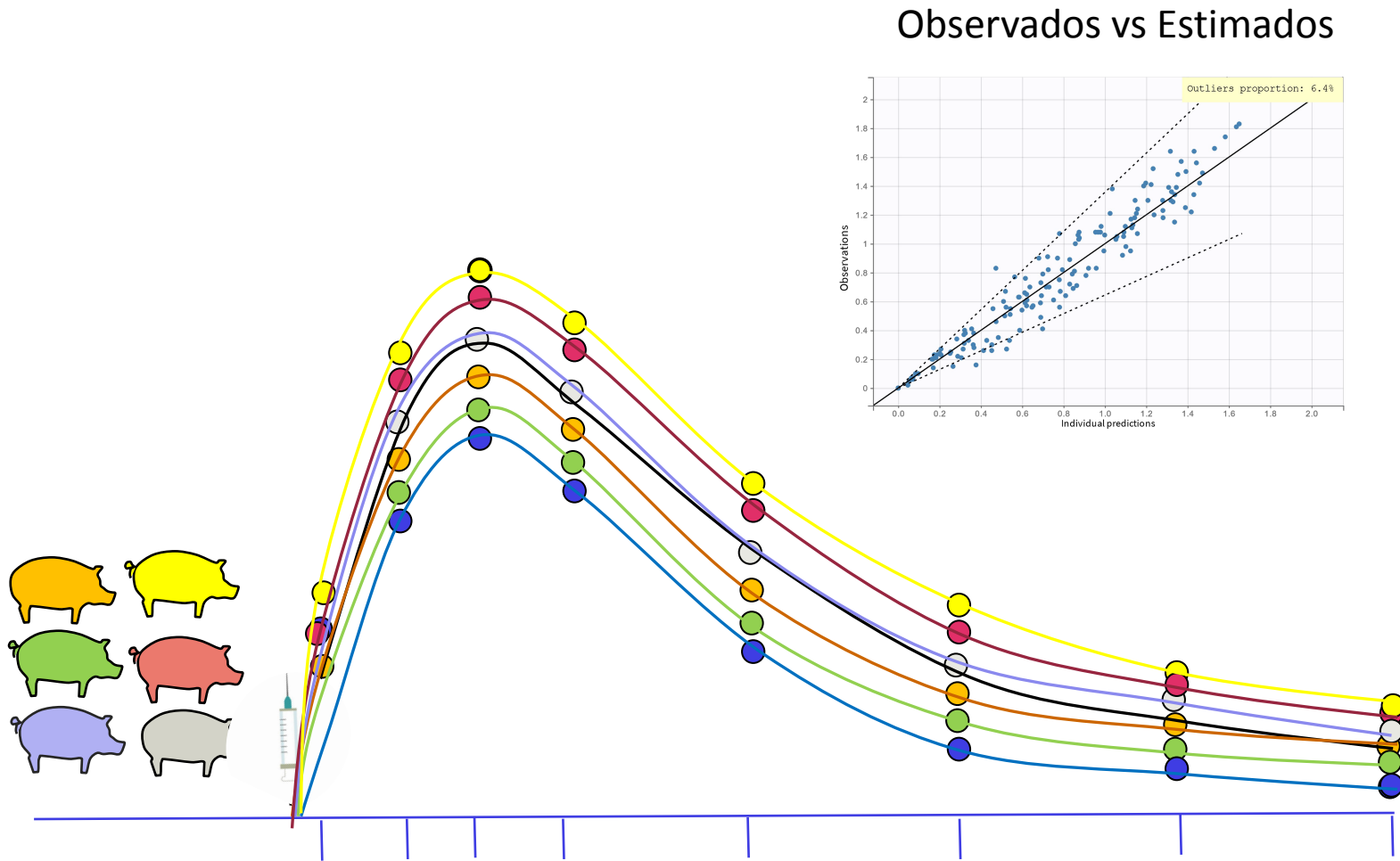


Concentración inhibitoria mínima – ¿Qué concentración es necesaria?

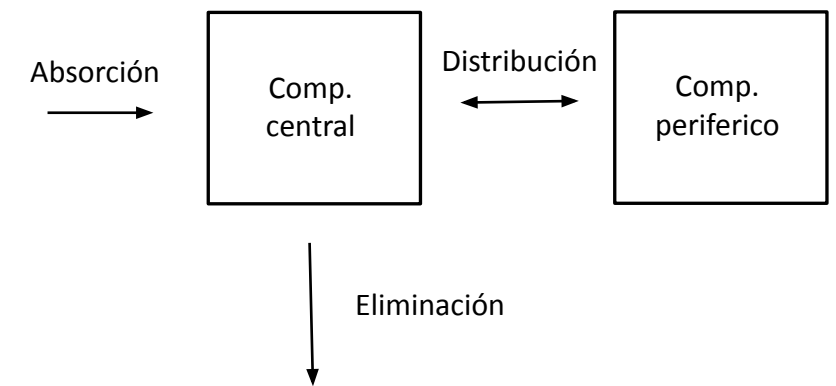


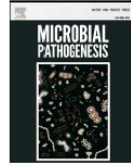
Punto de corte epidemiológico

Guía - modelos computacionales para la determinación de la eficacia y periodo de retiro de antimicrobianos veterinarios



Modelos compartimentales



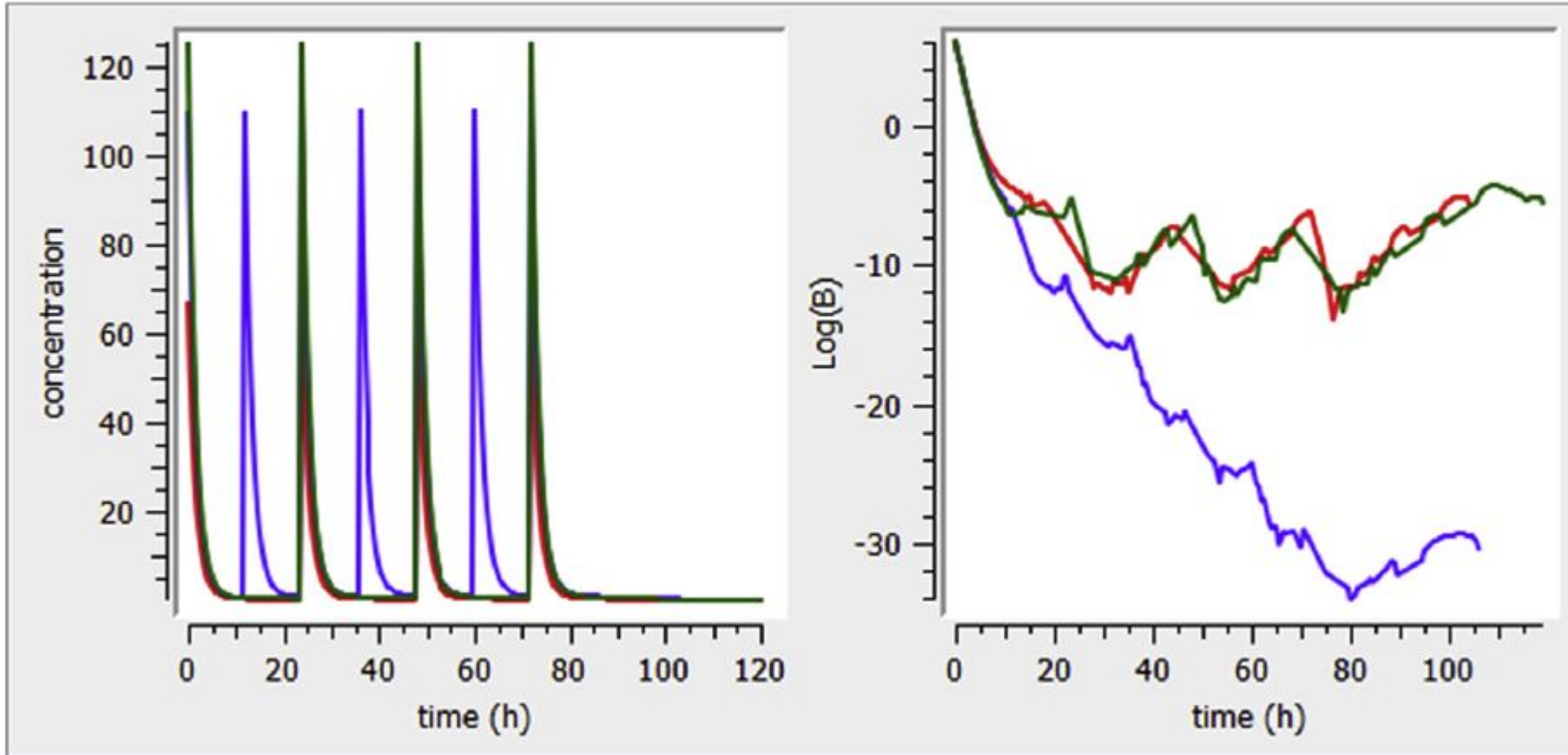
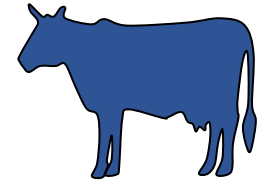


Integration of PK/PD for dose optimization of aditoprim against *Trueperella pyogenes* causing endometritis in bovines

Muhammad Kashif Maan^a, Adeel Sattar^d, Kun Mi^a, Muhammad Abu Bakr Shabbir^c, Shuyu Xie^a, Li Xin^a, Saeed Ahmed^a, Samah Attia Algharib^a, Lingli Huang^{a,b,*}, Zonghui Yuan^{a,b}



CIM 0,25ug/ml

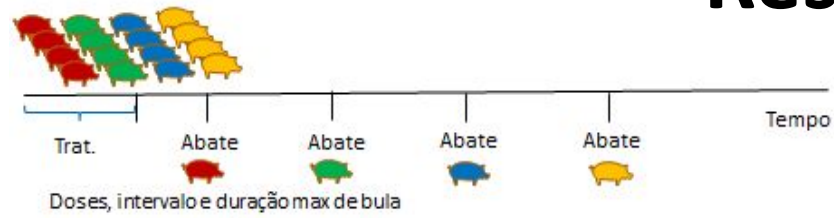


REGIMENES DE DOSIS

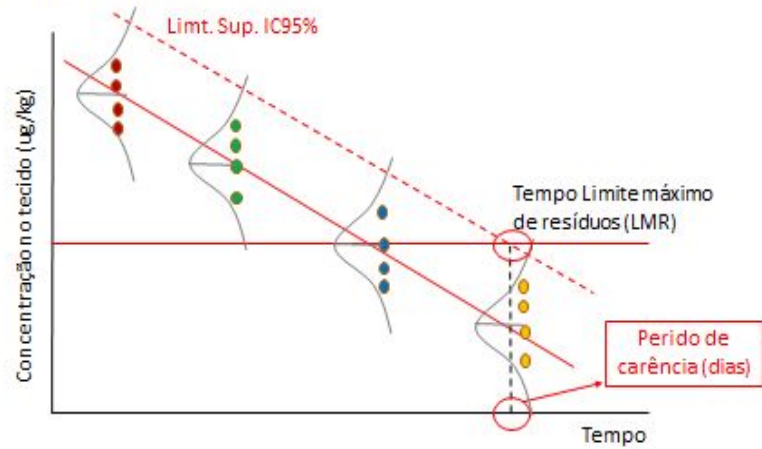
- 0.5 mg/kg every 24 h
- 4 mg/kg every 24 h
- 2 mg/kg every 12 h

Fig. 4. Simulate different dosage regimens (0.5 mg/kg every 24 h, 2 mg/kg every 12 h and 4 mg/kg every 24 h). The different doses were simulated for different intervals of time to find the efficient dose and dose interval.

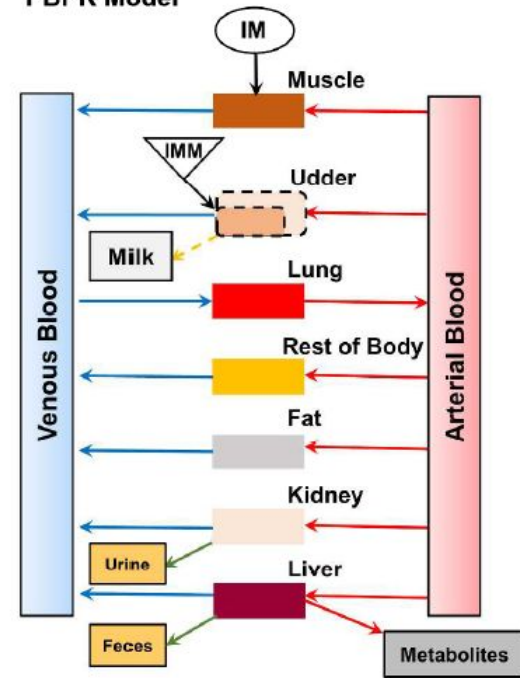
Resíduos



Concentraciones en hígado

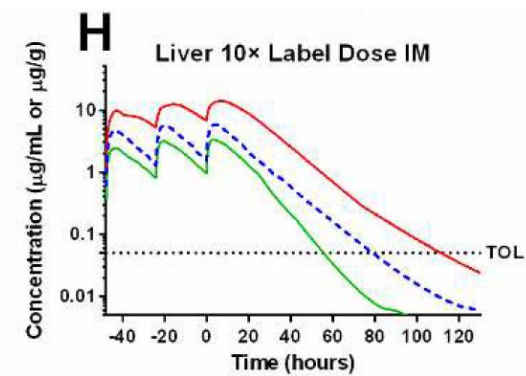
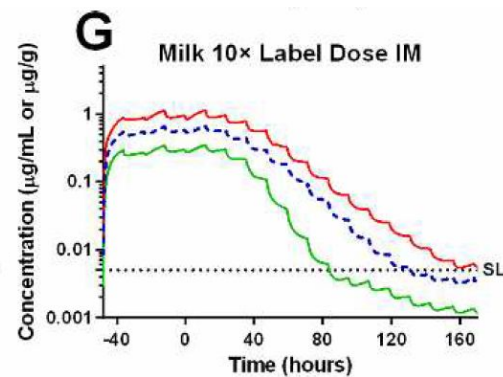
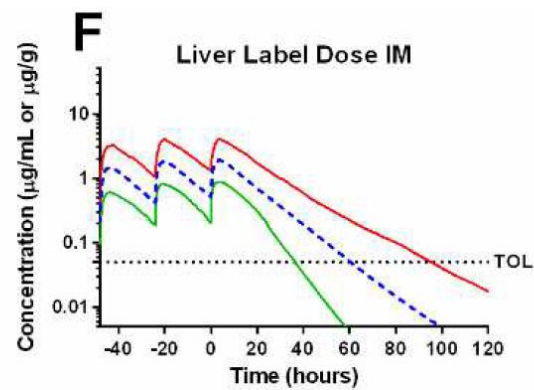
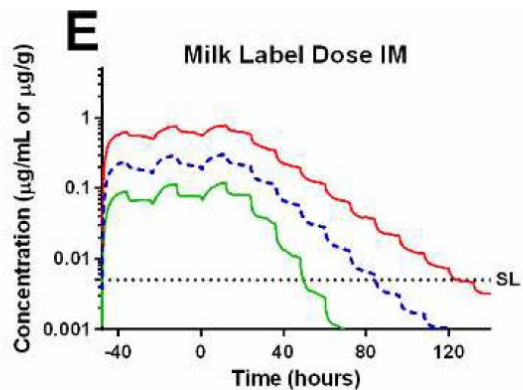


PBPK Model



Dosis indicadas

10X las dosis indicada



doi:10.1093/toxsci/kfy067

Stochastic Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Penicillin G in Milk From Dairy Cows Following Intramammary or Intramuscular Administrations

¹ Ronette Gehring ¹, Jim E Riviere ¹, Zhoumeng Lin ¹

Guía - modelos computacionales para la determinación de la eficacia y periodo de retiro de antimicrobianos veterinarios

Reunión del grupo de trabajo:

- Necesidad de capacitación técnica.
- Coleta de datos disponibles en la literatura y también privados.
- Formulario para conocer el universo de productos que podrán ser beneficiados en el corto plazo con el uso de esta abordaje.
- Productos que disponen de estudios de farmacocinética plasmática.
- Productos que disponen de estudios de residuos (4 o más tiempos).

¡Gracias!

Leonardo Viana de Almeida

División de Registro de Productos
Farmacéuticos

Ministerio de Agricultura y Ganadería,
Brasil

leonardo.viana@agro.gov.br

