

# Aplicación de la Farmacometría en Medicina Veterinaria

Gonzalo Suárez, DMTV, PhD

suarezveirano@gmail.com | gonzalo.suarez@fvvet.edu.uy

**Unidad Farmacología y Terapéutica, Departamento Clínicas y Hospital Veterinario, Facultad Veterinaria, Universidad de la República**

2024-10-17

# Concepto 1

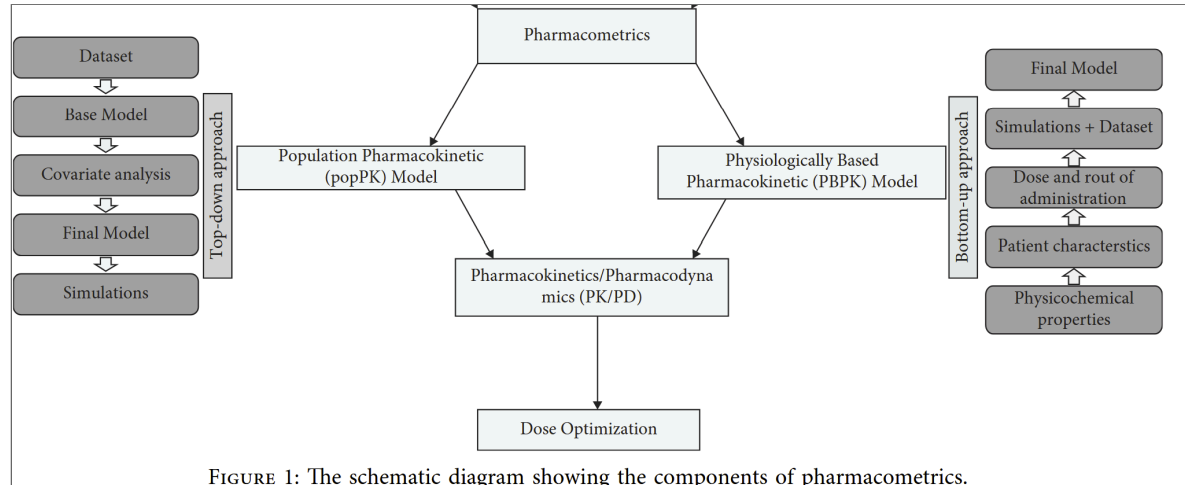
¿Qué es la Farmacometría?

## ¿Qué es la Farmacometría?

**Farmacometría es la ciencia de desarrollar y aplicar métodos estadísticos y matemáticos para caracterizar, comprender y predecir la farmacocinética, farmacodinámica y la respuesta clínica de un determinado fármaco.**

- Considerar **cambios fisiológicos y patológicos** (función renal-hepática)
- Predecir cambios en **escenarios de dosificación** (edad, peso, sexo, cambios operativos)
- Simular **escenarios clínicos** (enfermedades concomitantes, sistema productivo, estudio de residuos)
- Acelerar el desarrollo de **nuevos fármacos** (enfermedades huerfanas, condiciones especiales)

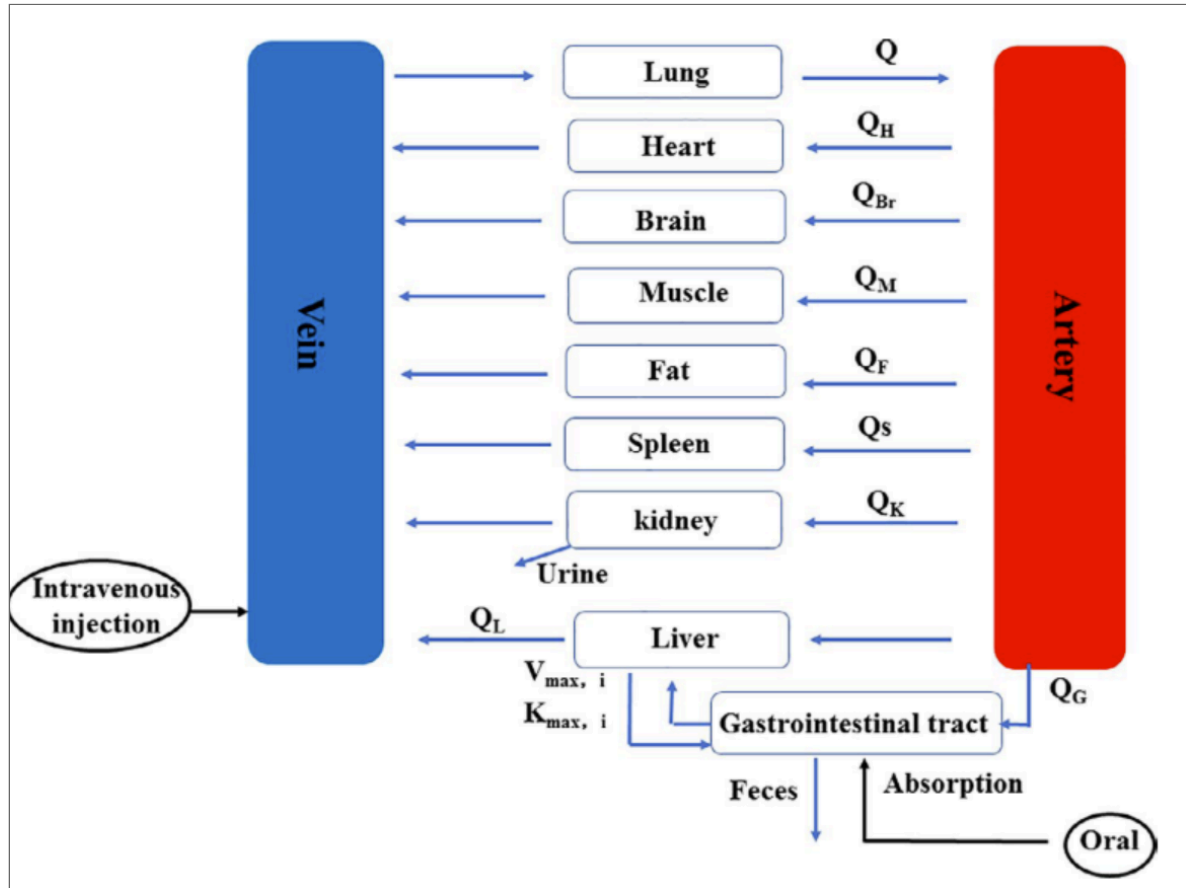
## Farmacometría: Esquema (1)



**(Usman et al. 2023)**

## Farmacometría: Modelo Compartimental (2)


- Los modelos PBPK son potentes herramientas que pueden simular la concentración de un xenobiótico en tejidos de interés y permitir extrapolaciones entre especies, dosis y vías de administración, así como de *in vitro* a *in vivo* (IVIVE).




Esquematic MODEL PBPK

# Farmacometría: Modelo PBPK (3)

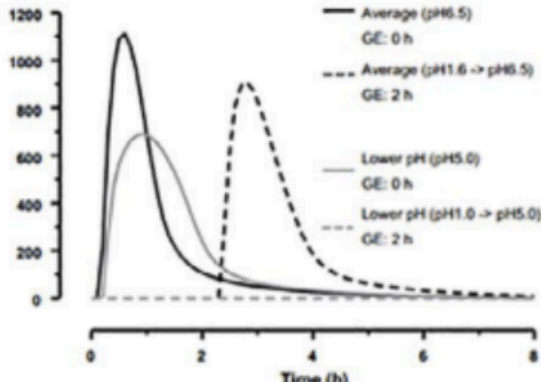
**PBPK model blocks**



**Physiological parameters**



**Drug properties & kinetics**



**Study protocol & formulation properties**

Block Model PBPK

**(Zhou et al. 2021)**

# Aplicaciones de los modelos PBPK (humanos)

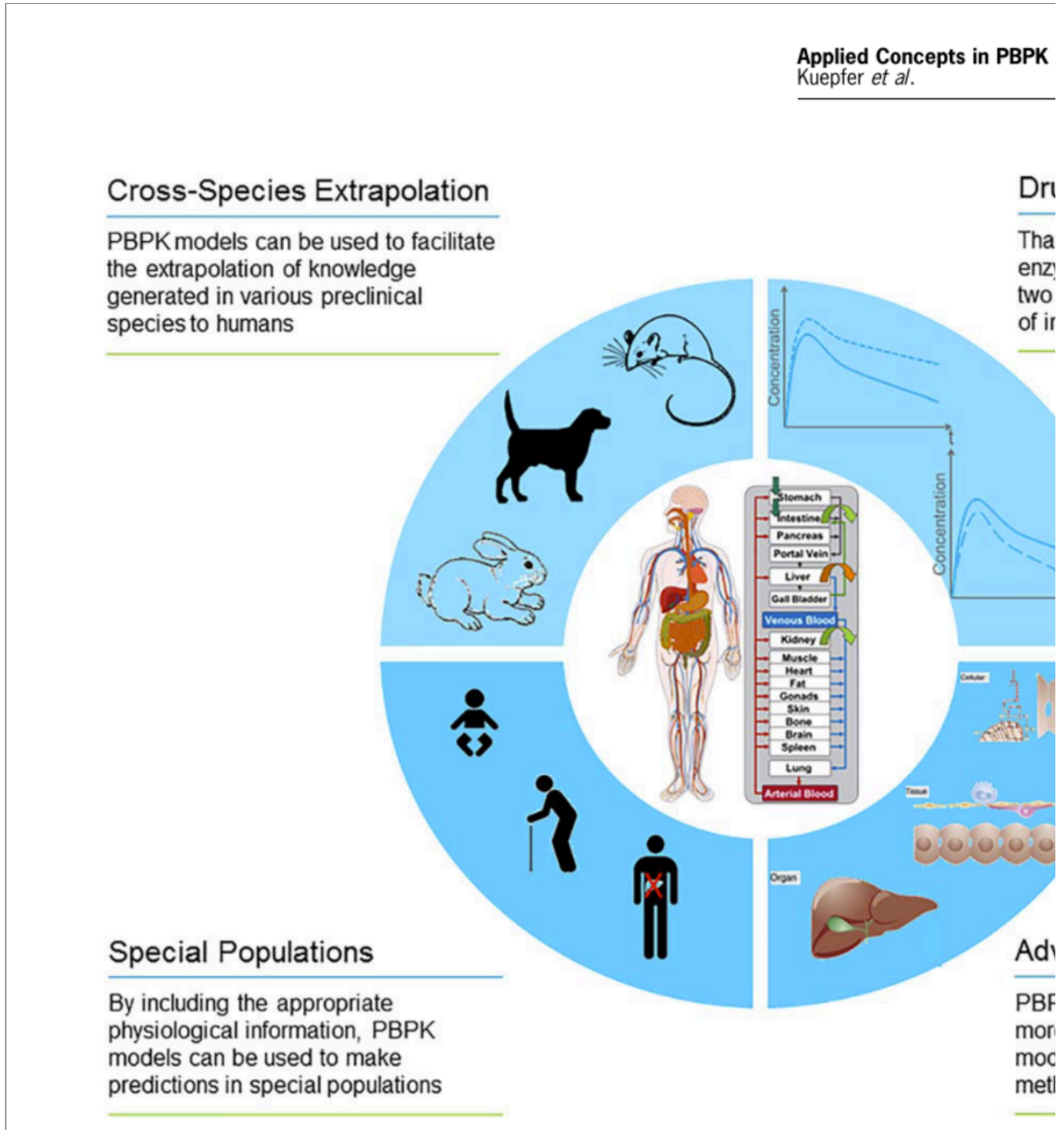
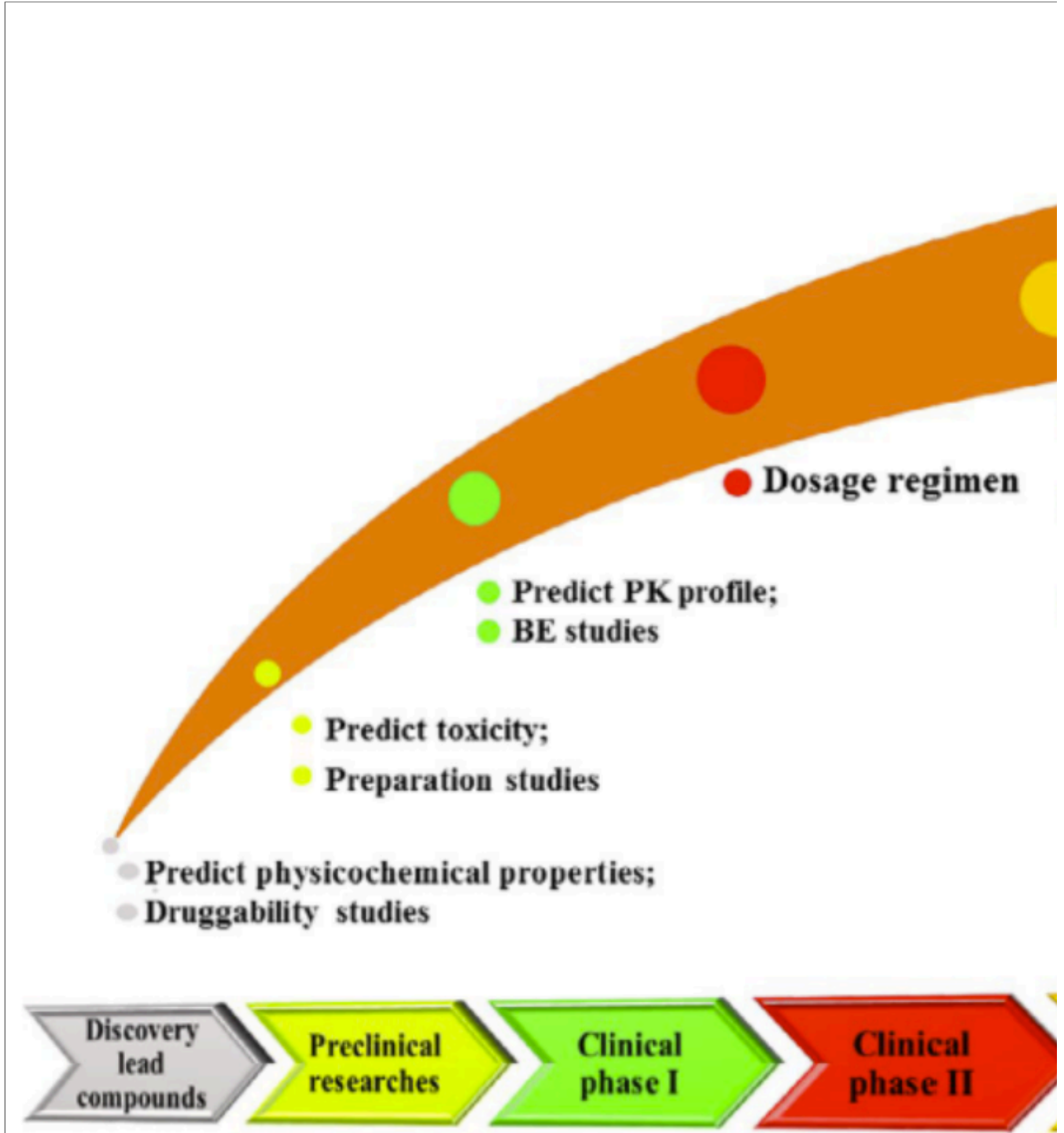


Figure 1  
(Kuepfer et al. 2016)

## Aplicaciones de los modelos PBPK (veterinaria)



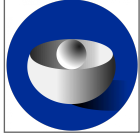
The potential Application of PBPK model  
**(Zhou et al. 2021)**



## Marco Regulatorio internacional (1)



### **Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses**



### **Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation**

*“Si se utiliza la modelización PBPK en el desarrollo de un fármaco en investigación, se recomienda encarecidamente aprovechar la oportunidad para diseñar de forma óptima estudios de farmacología clínica que puedan proporcionar datos para mejorar progresivamente el modelo y apoyar las aplicaciones previstas del mismo.”*

# Marco Regulatorio internacional (2)



## Efficacy: pharmaceuticals

13 December 2018  
EMA/CHMP/458101/2016  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

15 December 2023  
EMA/CVMP/EWP/133/1999-Rev.1  
Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP)

EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation

Guideline on the conduct of pharmacokinetic studies in target animal species

- 5.5.1. Blood sampling .....9
- 5.5.2. Other biological fluids and tissues .....9
- 5.6. Analytical procedure .....9
- 5.7. Pharmacokinetic calculations and interpretation ..... 10
- 6. Special approaches ..... 10**
- 6.1. Pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK/PD) modelling ..... 10
- 6.2. Population pharmacokinetics (PopPK) ..... 11

Guideline on the principles of regulatory acceptance of 3Rs (replacement, reduction, refinement) testing approaches

- **Replacement:** testing approaches that avoid or replace the use of live animals in an experiment where they would have otherwise been used. Replacement could include the use of established animal and human cell lines, or cells and tissues or mathematical and computer models or physicochemical methods.

Aplicación Veterinaria

# Ejemplos donde se aplican la Farmacometria en Veterinaria

# Farmacometría aplicada a *Animales de compañía*



pharmaceuticals



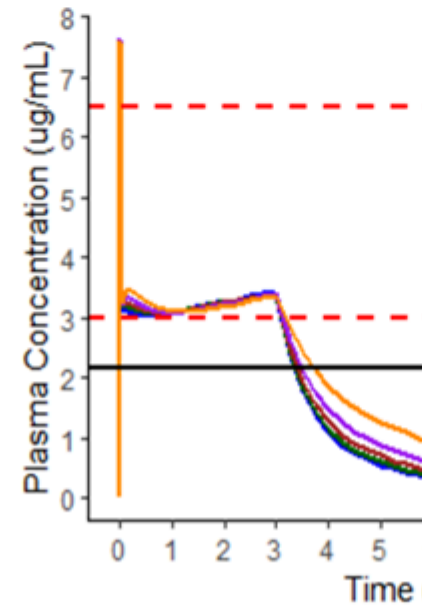
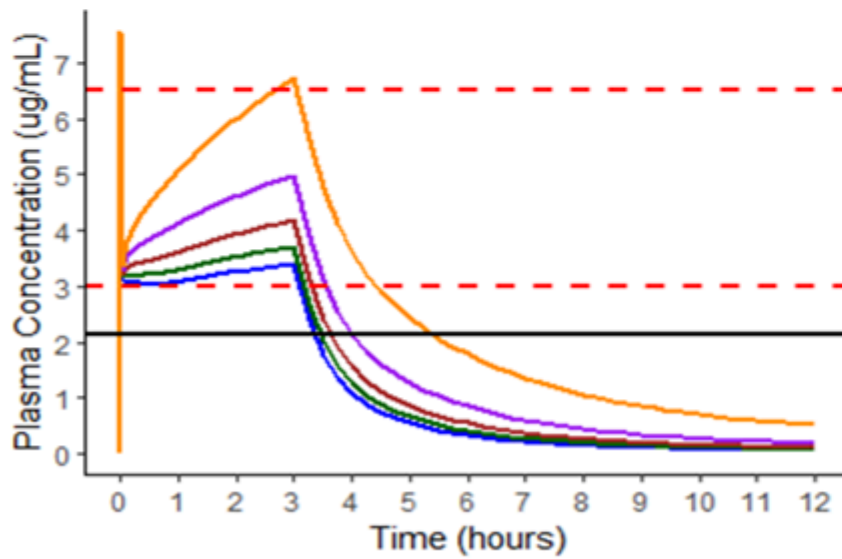
Article

## Advancing Canine Anesthesia: PBPK Modeling for Propofol Dose Optimization in Dogs with Hepatic Impairment

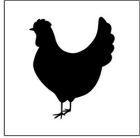
Lucas W. F. Gonzaga<sup>1</sup>, Beatriz M. Egito<sup>1</sup>, João B. C. Coelho<sup>1</sup>, Gabriela P. Souza<sup>1</sup>, Frederico S. Martins<sup>2</sup> and Marcos Ferrante<sup>1\*</sup>

What is the plasma concentration profile of propofol in the different subpopulations anesthetized with the routine protocol?

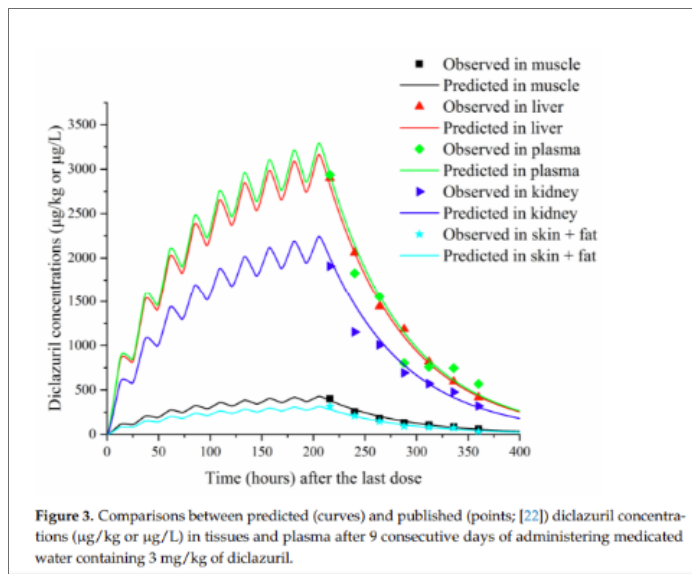
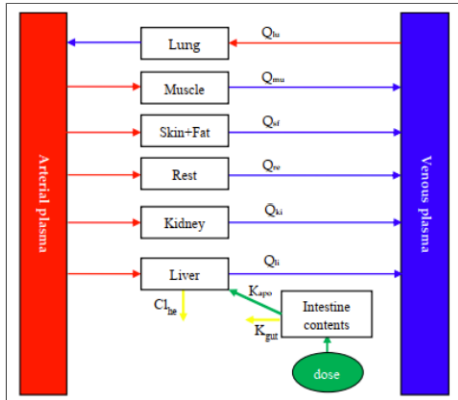
What is the population equivalent to...



# Farmacometría aplicada a *Animales de producción* (1).



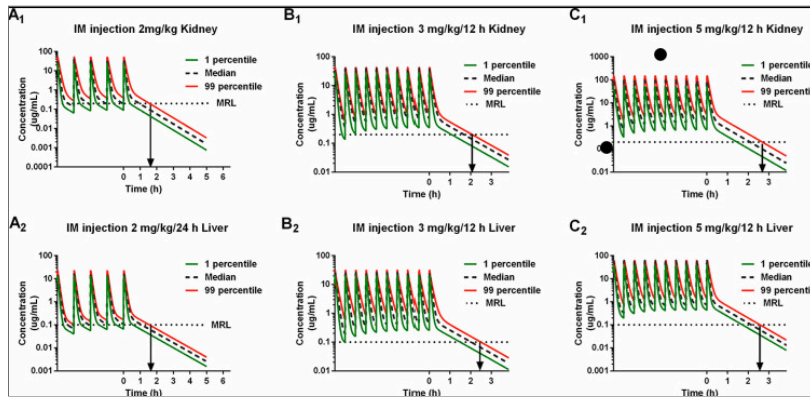
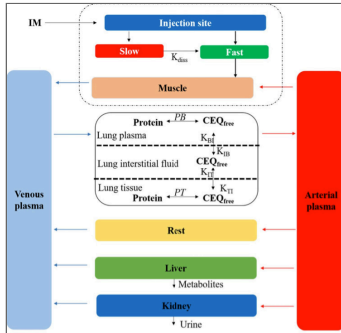
- [Development and Application](#) of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Diclazuril in Broiler Chickens. *Yang et al., 2023*



## Farmacometría aplicada a *Animales de producción* (2).



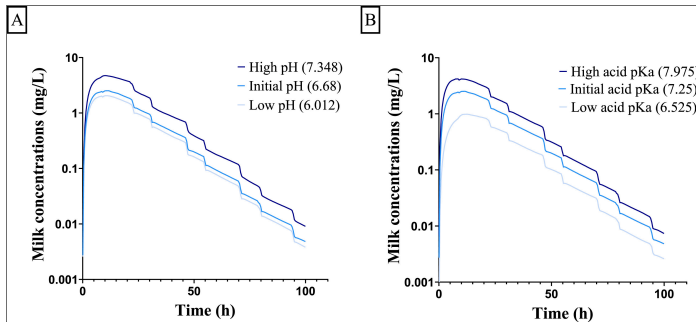
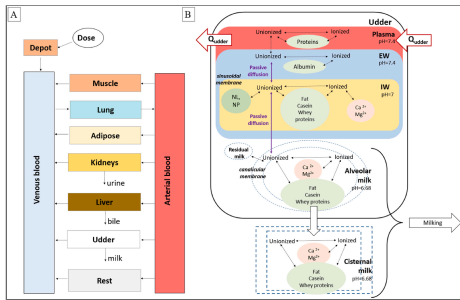
- A physiologically based pharmacokinetic model to optimize the **dosage regimen and withdrawal time** of cefquinome in pigs. *Mi et al., 2023*



# Farmacometría aplicada a *Animales de producción* (3).



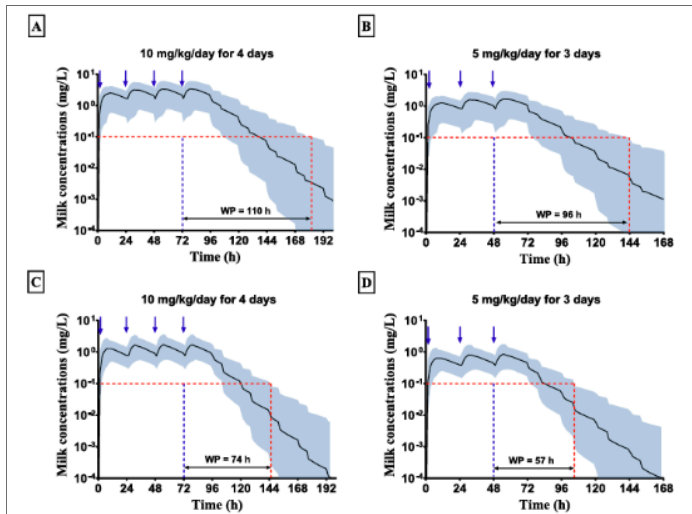
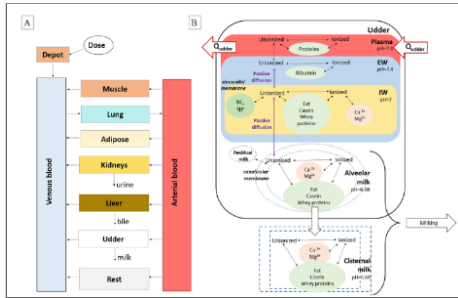
- A physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model exploring the blood-milk barrier in lactating species - A case study with oxytetracycline administered to dairy cows and goats. *Tardiveau et al., 2022*



# Farmacometría aplicada a *Animales de producción* (4).



- A physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model exploring the blood-milk barrier in lactating species - A case study with oxytetracycline administered to dairy cows and goats. *Tardiveau et al., 2022*



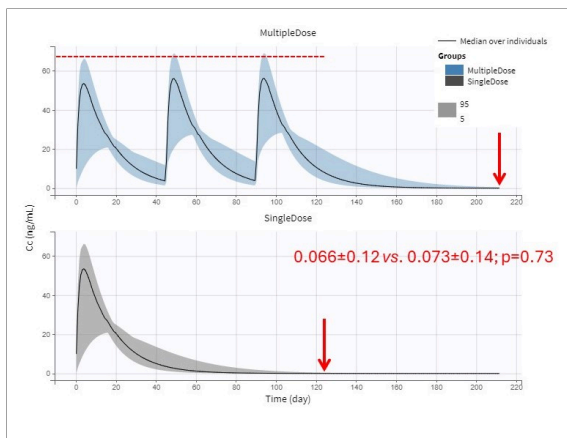
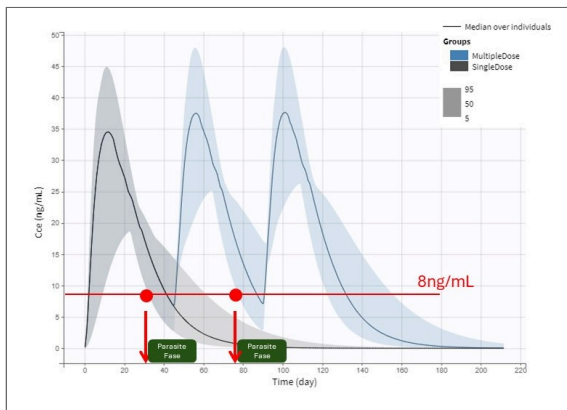


# Farmacometría aplicada a *Animales de producción (4)*



PK/PD of subcutaneous administration of Ivermectin in cows and the relationship with ticks and withdrawal time Suarez et al., unpublished

**Goal:** Scheme of treatments *SingleDose* vs. *MultipleDose* ( $> 8\text{ng/mL}$  & **withdrawal period = 122days** )

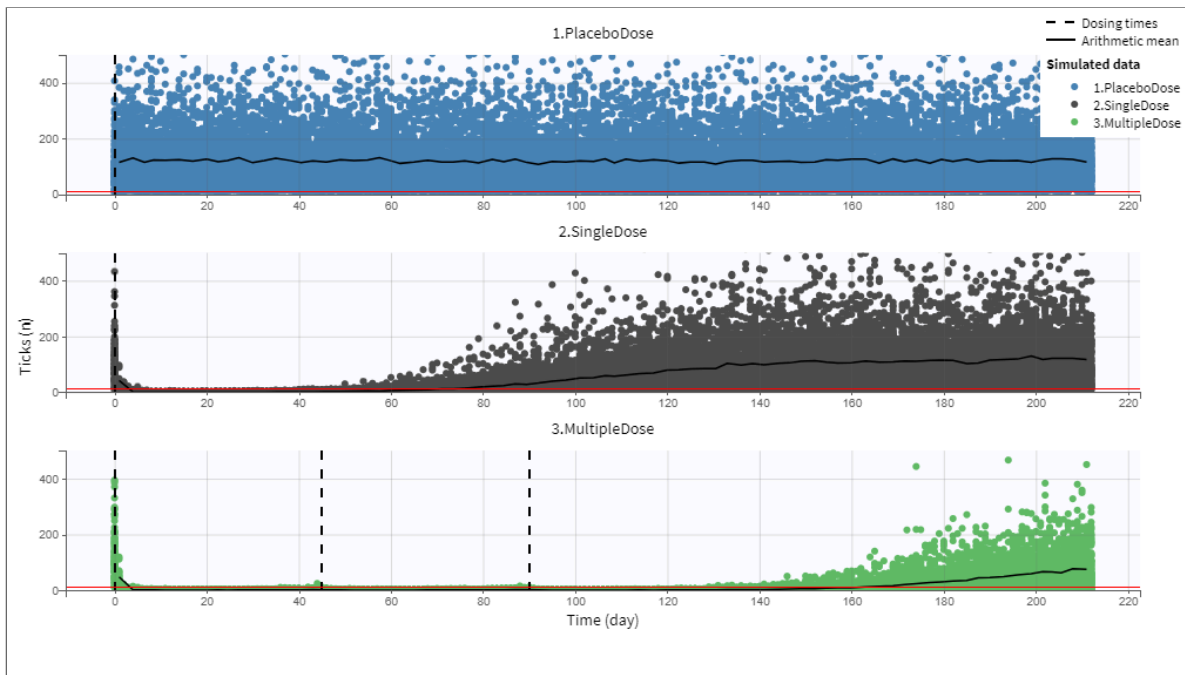


# Farmacometría aplicada a *Animales de producción (5)*



PK/PD of subcutaneous administration of Ivermectin in cows and the relationship with ticks and withdrawal time Suarez et al., unpublished

**Goal:** Scheme of treatments *SingleDose* vs. *MultipleDose* ( $> 8ng/mL$  & **Parasitological Efficacy**)




**FARAD**  
Food Animal Residue Avoidance Databank

1-888-US-FARAD • 1-888-873-2723

**Physiological Parameters for PBPK Modeli**

Animal

- Adult Cattle
- Market-Age
- Calves
- Growing

 Facultad de Veterinaria  
Universidad de Huancayo

# Fuentes de información

## FARAD: Food Animal Residue Avoid

## Physiological Parameters for PBPK Mo

- Beef Cattle
  - Male
  - Female
  - Angus
  - Hereford
- Dairy Cows
  - Jersey
  - Holstein
- Swine
  - Male
  - Female
- Aged
  - Different Age Groups
- Chicken
  - Broiler
  - Laying Hens
- Turkey
- Sheep
  - Market-Age
  - Lambs
- Goats

# Importancia de la Farmacometría en el ámbito de acción del CAMEVET

## ¿Qué ventajas presenta este tipo de aproximación?

### Para Organismos de control

- Análisis de riesgos de nuevos escenarios
- Seguridad del pacientes

### Para Empresa patrocinadora

- Establecer nuevos escenarios terapéuticos
- Orientar sobre los potenciales tiempos de espera de nuevos protocolos

## ¿Qué necesitamos para utilizar la herramienta?

- Datos de estudios de concentración en diversas matrices (plasma y tejidos)
- Revisión de la literatura científica
- Información del Diseño experimental

## Mensajes a recordar

1. La **falta de disponibilidad de datos previos** y la necesidad de evaluar numerosos medicamentos que requieren atención.
2. Contar con respuestas de estos agentes en **diferentes escenarios de aplicación**, tales como factores farmacológicos como dosis y frecuencia, así como factores fisiológicos como categorías, razas, sexos y condición corporal.
3. La **disparidad** entre los tiempos de desarrollo farmacotécnico y la ejecución de los ensayos de eficacia experimentales y/o de campo, subrayan la necesidad de la modelización PK/PD para acelerar el proceso de evaluación.
4. La necesidad de disponer de una interfaz para evaluar fácilmente escenarios alternativos y **optimizar los criterios de eficacia**. Ajustado a un proceso racionalizado de selección de dosis para una rápida respuesta en la toma de decisiones.
5. Validar estudios farmacométricos que indiquen que un **período de espera** garantice la seguridad alimentaria tras la administración de fármacos por las distintas vías de administración mediante dosis únicas o múltiples.

# Gracias - Obrigado - Thank you

**All models are wrong, but some**

---

**are useful.** *George E. P. Box,*  
*Empirical model- building and*  
*response surfaces (1987), Wiley,*  
*p. 424*

**Data do not speak for**  
**themselves they need context,**  
**and they need skeptical**  
**evaluation** *Allen Wilcox*

---

## References

Kuepfer, L, C Niederalt, T Wendl, J-F Schlender, S Willmann, J Lippert, M Block, T Eissing, and D Teutonico. 2016. “Applied Concepts in PBPK Modeling: How to Build a PBPK/PD Model.” *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology* 5 (10): 516–31. <https://doi.org/10.1002/psp4.12134>.

Usman, Muhammad, Sitaram Khadka, Mohammad Saleem, Huma Rasheed, Bimal Kunwar, and Moshin Ali. 2023. “Pharmacometrics: A New Era of Pharmacotherapy and Drug Development in Low- and Middle-Income Countries.” Edited by Benedetto Natalini. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences* 2023 (March): 1–10. <https://doi.org/10.1155/2023/3081422>.

Zhou, Kaixiang, Kun Mi, Wenjin Ma, Xiangyue Xu, Meixia Huo, Samah Attia Algharib, Yuanhu Pan, Shuyu Xie, and Lingli Huang. 2021. “Application of Physiologically Based Pharmacokinetic Models to Promote the Development of Veterinary Drugs with High Efficacy and Safety.” *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 44 (5): 663–78. <https://doi.org/10.1111/jvp.12976>.