

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 651**

51 Int. Cl.:

A61M 5/00 (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2005** **E 05715413 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013** **EP 1722839**

54 Título: **Dispositivo para la dosificación temporal de medicamentos**

30 Prioridad:

04.03.2004 DE 102004010516

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2014

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**WILLMANN, STEFAN;
SCHMITT, WALTER;
LIPPERT, JÖRG y
DORN, INGMAR**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 443 651 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo para la dosificación temporal de medicamentos

La invención se refiere a un dispositivo para la dosificación temporal controlada de medicamentos mediante un procedimiento para la determinación de un perfil de dosificación correspondiente y al control correspondiente del dispositivo de dosificación.

Se conocen en el estado de la técnica con la palabra clave "TCI" (= Target Controlled Infusion) bombas de infusión controladas informáticamente, cuya función de entrada de datos se determina mediante un modelo farmacocinético y se pueden adquirir comercialmente. El campo de uso principal de TCI es el control de agentes de narcosis administrados por vía intravenosa (por ejemplo, Propofol, comercializado como Diprifusor™ de AstraZeneca (Produktin-formation "Diprifusor™: Target Controlled Infusion (TCI) in anaesthetic practice", AstraZeneca Anaesthesia, nueva edición (1998)). Es desventajoso en estos procedimientos conocidos que el modelo farmacocinético sea un modelo de tres compartimentos ajustado a datos de plasma experimentales. En un procedimiento de "caja negra" de este tipo no se da posibilidad alguna de considerar factores fisiológicos individuales del paciente en el modelo farmacocinético. Por el contrario los modelos PK/PD basados en parámetros fisiológicos como el PK-Sim® desarrollado por Bayer Technology Services GmbH (www.PK-Sim.com: S. Willmarm, J. Lippert, M. Sevestre, J. Solodenko, F. Fois, W. Schmitt: "PK-Sim®: a physiologically based pharmacokinetic 'whole-body' model", Biosilico 1, 121-124 (2003)), describen la influencia de parámetros fisiológicos y anatómicos individuales como, por ejemplo, tamaño y composición de órganos, flujos sanguíneos, etc. en el comportamiento farmacocinético temporal de medicamentos (por ejemplo, la solicitud DE n° 10160270 y la solicitud DE n° 10345836). Estos parámetros fisiológicos y anatómicos se pueden reducir a algunos parámetros fácilmente medibles como, por ejemplo, peso corporal e índice de masa corporal. En la solicitud DE n° 10345837 se describió adicionalmente como se puede recurrir a informaciones bioquímicas y genéticas como, por ejemplo, datos de expresión de enzimas metabólicamente activos o de transportadores activos para la determinación de una dosificación individual ajustada a los pacientes. Sin embargo estos sistemas son modelos de simulación puros que se pueden usar sin apoyo directo de un uso en pacientes o de aplicaciones clínicas.

El documento US 2002/173729 da a conocer un dispositivo de dosificación que combina un modelo farmacodinámico y/o un modelo farmacocinético con los parámetros del paciente medidos para conseguir un control temporal de la dosificación de un medicamento.

El documento US 5687208 da a conocer un procedimiento para la selección de un protocolo de administración para agentes de contraste en un paciente en la preparación de una tomografía computarizada.

La invención se basa en el objetivo de desarrollar, partiendo del estado de la técnica citado, un dispositivo mejorado que haga posible una dosificación temporal exacta de un medicamento considerando los factores fisiológicos, anatómicos, bioquímicos y genéticos individuales del paciente.

La evolución temporal exacta de la dosificación de un medicamento es decisiva en muchos campos de indicación (por ejemplo, anestesia, diabetes, choque, sepsis, fallo cardiocirculatorio, asma, cáncer) para la seguridad y el éxito del tratamiento. Con ayuda de bombas de infusión controladas electrónicamente se pueden administrar medicamentos con una velocidad temporalmente variable predeterminada discrecional. Sin embargo el perfil de concentración-tiempo y el perfil de efecto-tiempo resultantes no dependen solo del perfil de dosificación, sino que viene determinado esencialmente con las propiedades farmacocinéticas (PK) y farmacodinámicas (PD) de la respectiva sustancia. Los modelos informáticos farmacocinéticos (PBPK) y farmacodinámicos basados en parámetros fisiológicos se encuentran en principio en condiciones de simular el perfil de concentración-tiempo así como el perfil de efecto-tiempo de una sustancia química en el cuerpo de un paciente considerando parámetros fisiológicos, anatómicos, bioquímicos y genéticos individuales.

La invención se refiere por tanto a un dispositivo en el que se usa un modelo PBPK/PD para determinar una evolución temporal óptima para los pacientes individuales de la dosificación mediante ajuste iterativo bien de la evolución de concentración-tiempo en plasma o en la zona objetivo (diana) o de la evolución de efecto-tiempo farmacodinámica en un perfil objetivo temporal predeterminado. Esta evolución temporal optimizada de la administración sirve entonces como función de entrada para un dispositivo de dosificación. En combinación con medidas a tiempo real de parámetros fisiológicos se puede desarrollar un circuito de regulación cerrado que supera claramente los procedimientos de caja negra conocidos del estado de la técnica, que prescinden del aprovechamiento de datos fisiológicos.

Es especialmente ventajosa la combinación adicional de lo anterior con una medida a tiempo real de parámetros fisiológicos que pueden estar sujetos a oscilaciones temporales, como, por ejemplo, es el caso de la expresión de enzimas metabólicamente activos.

La característica esencial de la invención consiste en la combinación de un modelo farmacocinético y/o farmacodinámico basado en parámetros fisiológicos (PBPK/PD) con un dispositivo de dosificación automatizado como, por ejemplo, una bomba de infusión de control electrónico. Los modelos PBPK/PD son ventajosos frente a los modelos de compartimentos no fisiológicos, ya que tienen la capacidad de describir detalladamente la influencia de factores fisiológicos, anatómicos, bioquímicos y genéticos individuales sobre la farmacocinética y farmacodinámica.

De forma sorprendente con el uso de los modelos de PBK/PD es ahora posible determinar individualmente tasas de dosificación ajustadas a los pacientes.

En la figura 1 se muestra una representación esquemática de un procedimiento basado en el dispositivo de acuerdo con la invención. Es componente principal un modelo PBPK/PD (101) que describe una forma determinada de organismo, con especial preferencia el de un mamífero, y que necesita como parámetros de entrada una serie de distintos parámetros:

- 1.) Parámetros específicos de la sustancia del medicamento que se va a administrar (102). Son parámetros específicos de la sustancia típicos, por ejemplo, parámetros físicoquímicos como lipofilia, constante de unión a albúmina de suero humano y/o otras proteínas del plasma, fracción de plasma no unida, solubilidad en solución de tampón acuosa o en líquido intestinal, tamaño de la molécula (expresada por el peso molecular o volumen molecular), eliminación hepática y/o renal, coeficientes de permeabilidad, p.ej. mediante membranas sintéticas o biológicas, y coeficientes de distribución de equilibrio entre plasma (o sangre) y los diversos órganos.
- 2.) Parámetros de entrada fisiológicos, anatómicos, bioquímicos y/o genéticos específicos de la especie que son característicos de los pacientes contemplados (103). A esta clase de parámetros pertenecen de forma particular peso corporal, partes en volumen de órganos individuales en volumen corporal total, flujos sanguíneos de órganos individuales, proporciones de agua, grasa y lípidos de órganos individuales así como parámetros que caracterizan la expresión y función de enzimas metabólicamente activos (de forma particular en hígado e intestino) o la expresión y función de proteínas para el transporte activo de moléculas por membranas celulares. Estos parámetros se pueden medir bien directamente o se correlacionan para determinadas poblaciones con parámetros de pacientes determinables de forma sencilla como edad, sexo, peso corporal y masa corporal magra (P. S. Price, R. B. Conolly, C. F. Chaisson, E. A. Gross, J. S. Young, E. T. Mathis, D. R. Tedder: "Modeling interindividual Variation in physiological factors used in PBPK models of humans", *Grit. Rev. Toxicol.* 33, 469-503 (2003)). Se pueden usar algunos o varios de estos parámetros en el procedimiento de acuerdo con la invención.
- 3.) Un perfil de dosificación que describe la dosis administrada como función del tiempo (104).

Además se predetermina:

- 4.) Un perfil diana que da la evolución de concentración-tiempo deseada del medicamento que se administra en el plasma, sangre o directamente en la diana bioquímica en el órgano objetivo o la evolución del efecto-tiempo deseada ("perfil TEÓRICO", 105). Este perfil diana es específico de la indicación y depende del medicamento que se considere. En muchos casos clínicamente relevantes como, por ejemplo, en la administración de agentes narcóticos se pretende un perfil de efecto rectangular con flancos lo más empinados posible, es decir, el efecto deseado (aquí: narcosis) se debe usar espontáneamente, permaneciendo luego durante un periodo de tiempo definido lo más constante posible, y al final del tratamiento de nuevo disminuye rápidamente. El perfil diana puede ser bien una función temporal sencilla $Z(t)$ o también de forma alternativa o adicional ser prevista como intervalo de tolerancia (definida como intervalo entre un valor máximo y un valor mínimo $[Z_{m\max}(t) - Z_{m\min}(t)]$).

Partiendo de una función de partida que se va a seleccionar en la práctica para el perfil de dosificación, el modelo PBPK/PD calcula en función de las informaciones de 1.) - 2.) el perfil de concentración-tiempo o bien el perfil de efecto-tiempo individual para la sustancia observada ("perfil REAL", 106).

A este respecto se pueden plantear fundamentalmente distintas vías de administración del medicamento en el modelo PBPK/PD. El medicamento se puede administrar por vía intravenosa, intraarterial, interperitoneal, subcutánea, tópica, oral o por inhalación por las vías aéreas superiores y/o el pulmón. Es especialmente importante y preferida la administración por vía intravenosa.

La siguiente etapa del procedimiento consiste en un proceso de optimización iterativo, en el que el perfil de dosificación se varía hasta que el perfil de concentración-tiempo o bien el perfil de efecto-tiempo simulado coincida con el perfil TEÓRICO (107, 108). Como resultado de esta optimización numérica se obtiene aquel perfil de dosificación temporal que provoque la evolución de concentración-tiempo o bien de efecto-tiempo deseada para la

sustancia observada en cada paciente individual o muestre la menor desviación posible de esta. Como procedimiento de optimización numérico se tienen en cuenta, por ejemplo, procedimientos de gradiente, procedimientos sin gradiente, procedimientos estocásticos o procedimientos evolucionarios. Son especialmente preferidos en los procedimientos de gradiente el procedimiento de cuasi-Newton o el procedimiento de Newton y de forma particular el procedimiento de encajonamiento en intervalos en los procedimientos sin gradiente. En los procedimientos estocásticos se prefiere de forma particular el procedimiento de Monte-Carlo, el procedimiento de optimización genética representa una forma especialmente preferida de un procedimiento evolucionario.

A este perfil de dosificación se recurre en la última etapa para el control de un dispositivo de dosificación automático.

Correspondientemente la presente invención se refiere también a un dispositivo para la dosificación temporalmente controlada de un medicamento que comprende las siguientes etapas:

a) previsión de un perfil objetivo dependiente de la indicación y de la sustancia, que aporta una evolución de concentración-tiempo deseada o una evolución de efecto-tiempo deseada,

b) simulación farmacocinética y/o farmacodinámica basada en parámetros fisiológicos con perfil de administración variable temporalmente considerando parámetros individuales del paciente y parámetros de entrada específicos de la sustancia del medicamento que se va a administrar,

c) ajuste numérico iterativo del perfil de administración, hasta que el perfil temporal simulado coincida con el perfil objetivo predeterminado o muestre con este la máxima coincidencia alcanzable,

d) control de un dispositivo de dosificación basado en el resultado de c).

Es especialmente ventajoso el dispositivo de acuerdo con la invención cuando los parámetros fisiológicos que tienen una influencia sobre el comportamiento farmacocinético o farmacodinámico del medicamento son variables en el tiempo. Entre los parámetros fisiológicos que cambian durante el procedimiento de terapia, se cuentan por ejemplo los flujos sanguíneos del tracto gastrointestinal y del hígado, que se ven influenciados y modificados entre otros por la ingesta de alimentos (a una escala temporal prologada) también las tasas de excreción de transportadores o enzimas metabólicamente activos. En tanto tales parámetros se midan a tiempo real durante la terapia, se puede considerar su influencia cambiante en el tiempo para la optimización del perfil de dosificación con el dispositivo de acuerdo con la invención.

En determinados casos como, por ejemplo, en la anestesia puede ser razonable efectuar la regulación del dispositivo de dosificación no solo sobre el perfil objetivo farmacocinético o farmacodinámico deseado, sino recurrir a una magnitud externa de medida como otros parámetros de entrada.

En una forma de realización especial se supervisa el resultado de la terapia adicionalmente con una o varias sondas de medida adecuadas, que miden, por ejemplo, la profundidad de narcosis en una anestesia, y se integran las señales de medida como magnitudes de entrada adicionales en el procedimiento. El control del dispositivo de dosificación no se regula puramente con el perfil objetivo farmacodinámico o farmacocinético, sino que se incluyen señales de medida externas. Así, por ejemplo, se aumenta el aporte de un agente narcótico si la profundidad de narcosis medida no supera un valor crítico. De este modo se puede efectuar un circuito de regulación cerrado que optimice con inclusión de valores de medida en línea y simulaciones fisiológicas a tiempo real la dosificación temporal del medicamento. En esta forma de realización se usa la respuesta conocida de la simulación fisiológica del perfil farmacodinámico o farmacocinético en modificaciones en la tasa de administración para ajustar nuevamente la tasa de aporte de medicamento a las necesidades mostradas por las sondas de medida del paciente. En una forma de realización adicional especial se considera a corto plazo solo la señal de la sonda de medida para la regulación en tanto presente un estado crítico (por ejemplo si el paciente amenaza con despertar de la narcosis prematuramente).

Como procedimientos de simulación son adecuados fundamentalmente todos los procedimientos basados en los parámetros citados, siendo especialmente adecuados y preferidos de acuerdo con la invención los procedimientos reivindicados en los documentos solicitud DE n° 10160270 y solicitud DE n° 10345836.

Además del uso del dispositivo de acuerdo con la invención como medio de ayuda para la realización de una terapia médica, se puede usar el procedimiento de acuerdo con la invención también en ensayos clínicos o ensayos con animales como medio de ayuda, por ejemplo para aumentar en las series de ensayos con dosificaciones clínicas "razonables" y reducir a un mínimo la "aproximación pendular" típica de la dosificación, por ejemplo la aproximación empírico-iterativa de dosificaciones demasiado grandes a demasiado pequeñas, que se aproximan alternativamente

al óptimo, y con ello minimizar la carga de organismos tratados y maximizar la probabilidad de un éxito del experimento.

Como grupo objetivo para la aplicación del dispositivo de acuerdo con la invención se tienen en cuenta correspondientemente humanos y animales, de forma particular humanos así como animales de aprovechamiento, de cría, de laboratorio, de experimentación y de compañía. Se prefiere muy especialmente el dispositivo como medio de ayuda para el tratamiento terapéutico de humanos o experimentación clínica en humanos.

A los animales de aprovechamiento y de cría pertenecen animales mamíferos como, por ejemplo, terneros, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos arni, asnos, conejos, gamos, renos, animales de pieles como, por ejemplo, visones, chinchilla, mapaches, aves como, por ejemplo, gallinas, gansos, pavos, patos, palomas, especies de aves para tenencia en el hogar y zoológico.

A los animales de laboratorio y experimentación pertenecen ratones, ratas, cobayas, hámsteres, conejos, perros, gatos, cerdos y monos respectivamente de todas las especies, subespecies y razas.

A los animales de compañía pertenecen perros y gatos.

Como dispositivo de dosificación controlado electrónicamente se tienen en cuenta bombas de infusión controladas electrónicamente, inhaladores o cápsulas de liberación controladas electrónicamente para la administración por vía oral. Son especialmente adecuadas bombas de infusión controladas electrónicamente.

El dispositivo de acuerdo con la invención es especialmente ventajoso en aquellas indicaciones y principios activos que disponen solo de una estrecha "ventana terapéutica". Una ventana terapéutica estrecha significa que existe solo un pequeño intervalo de concentración en el que se dan en concreto los efectos farmacológicos deseados, pero al mismo tiempo no se observa efecto secundario no deseado alguno. Ejemplos de campos de indicación con ventana terapéutica estrecha son todos los tipos de enfermedades cancerígenas, enfermedades infecciosas, de forma particular infecciones bacterianas y víricas, enfermedades cardiocirculatorias, de forma particular alta presión sanguínea, lipidemia, angina de pecho e infarto de miocardio, enfermedades del sistema nervioso central como enfermedad de Alzheimer mórbida, esquizofrenia, epilepsia, dolor de cabeza crónico (migraña), terapia contra dolor y anestesia, enfermedades psíquicas, de forma particular depresiones y estados de angustia, enfermedades del metabolismo como, por ejemplo, diabetes y trastornos del metabolismo de las grasas (adipositas), enfermedades de las vías respiratorias como asma y bronquitis, enfermedades inmunológicas, de forma particular alergias, reuma y esclerosis múltiple, enfermedades del tracto gastrointestinal, de forma particular úlcera de estómago y del duodeno y enfermedad de Crohn mórbida, así como enfermedades vasculares, de forma particular aquellas que conducen a disfunción eréctil, y estados de choque agudos.

Ejemplo

La invención se aclara a continuación más detalladamente con ayuda de un ejemplo, este ejemplo ilustra la presente invención pero en ningún caso debe contemplarse como limitación.

El ejemplo se fundamenta en simulaciones con el modelo farmacocinético basado en parámetros fisiológicos PK-Sim® desarrollado por Bayer Technology Services.

Como sustancia ejemplo se seleccionó teofilina, un medicamento para la terapia de asma. Lo especial de esta sustancia es que dispone de un intervalo de concentración muy estrecho en el que la sustancia es terapéuticamente efectiva. Esta denominada "ventana terapéutica" se indica en la bibliografía con 5-10 a 20 mg/l (concentración en plasma) (A. Ohnishi: "A Review of Clinical Use of Theophylline in Acute Asthma: Factors Influencing Kinetic Disposition and Drug Interactions", Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 22, 253-258 (2000)). En concentraciones en plasma por debajo de 5 mg/l no se consigue por lo general efecto anti-asmático suficiente, por encima de una concentración en plasma de 20 mg/l aumenta fuertemente el riesgo de efectos secundarios no deseados como náuseas, temblores y latido cardíaco acelerado (A. Ohnishi: "A Review of Clinical Use of Theophylline in Acute Asthma: Factors Influencing Kinetic Disposition and Drug Interactions", Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 22, 253-258 (2000)). Con el uso de teofilina resulta una dificultad la circunstancia conocida de que la farmacocinética de este medicamento depende fuertemente de factores individuales del paciente como, por ejemplo, edad, sexo o proporción de grasa corporal. Especialmente la tasa de metabolización (P. A. Mitenko, R. I. Ogilvie: "Pharmacokinetics of intravenous Theophylline", Clin. Pharm. Therap. 14, 509-513 (1973); J. P. Jaeson, A. Muniyika: "Theophylline Pharmacokinetics in Black Zimbabwean Males", Therap. Drug Monitoring 12, 54-58 (1990); P. Gal, W. J. Jusko, A. M. Yurchak, B. A. Franklin: "Theophylline disposition in obesity", Clin. Pharmacol. Ther. 23, 438-44 (1978); S. H. D. Jackson, A. Johnston, R. Woollard, P. Turner: "The Relationship between Theo-phylline Clearance and Age in Adult Life", Eur. J. Clin. Pharmacol. 36, 29-34 (1989)), así como la fracción en plasma libre (Z. Trnavska:

"Theophylline Protein Binding", *Arzneim.-Forsch.* 40, 166-170 (1990); Z. Kato, O. Fukutomi, N. Kondo: "Developmental Changes of unbound Theophylline", *Ann Allergy Asthma Immunol.* 80, 517 (1998)), se diferencian individualmente y conducen en consecuencia a evoluciones de concentración en plasma individualmente diferentes. En el uso clínico se controla este problema supervisando experimentalmente la concentración en plasma de teofilina (A. Ohnishi: "A Review of Clinical Use of Theophylline in Acute Asthma: Factors Influencing Kinetic Disposition and Drug Interactions", *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 22, 253-258 (2000)). Este procedimiento es comparativamente costoso, requiere extracciones repetitivas de muestras de sangre en pacientes y adicionalmente sólo se aplica en la práctica en la terapia a largo plazo con teofilina.

El problema de una dosificación de teofilina óptima individual ajustada al paciente se puede resolver con el procedimiento de acuerdo con la invención como se describe a continuación:

Como parámetros de entrada dependientes de la sustancia se usan los siguientes valores para teofilina (tabla 1):

Tabla 1

PARÁMETRO	VALOR
Lipofilia (LogMA)	-0,2
Fracción en plasma libre	59%
Solubilidad	2800 mg/l
Peso molecular	180 Dalton
Permeabilidad intestinal (solo en toma por vía oral, figura 2c)	$2,97 \times 10^{-6}$ cm/s

El valor usado de 59% para la fracción en plasma libre representa un valor promedio para un humano adulto (Z. Trnavska: "Theophylline Protein Binding", *Arzneim.-Forsch.* 40, 166-170 (1990); Z. Kato, O. Fukutomi, N. Kondo: "Developmental Changes of unbound Theophylline", *Ann Allergy Asthma Immunol.* 80, 517 (1998)). Adicionalmente se toman como base los siguientes parámetros fisiológicos y anatómicos en los cálculos con PK-Sim® (parámetros por defecto para los humanos, tabla 2):

Tabla 2

Órgano/compartimento	Volúmenes [ml]	Flujo sanguíneo [ml/min]
Pool de sangre venosa	250	-/-
Pool de sangre arterial	140	-/-
Pulmón	670	4670
Estómago	150	60
Intestino delgado	640	600
Intestino grueso	370	240
Páncreas	100	60
Bazo	180	180
Hígado	1710	390
Vesícula biliar	20	0

(continuación)		
Riñón	720	1133
Cerebro	1486	700
Corazón	330	240
Músculo	30200	550
Hueso	12060	167
Piel	3020	50
Grasa	10060	300
Testículo	35	2,6

En primer lugar se evidencia que fundamentalmente en base a los valores citados anteriormente es posible describir con PK-Sim® la evolución de concentración-tiempo en plasma de teofilina correctamente. A tal efecto se compararon resultados de simulación con evoluciones de concentración-tiempo en plasma medidas experimentalmente (S. Valenti, P. Crimi, V. Brusasco: "Bioavailability and Pharmacokinetics of a New Controlled Release Theophylline Preparation in the Form of Capsules Containing Pellets", *Respiration* 52, 195-200 (1987); M. Müller, B. v. Osten, R. Schmid, E. Piegler, I. Gerngross, H. Buchegger, H. G. Eichler: "Theophylline kinetics in peripheral tissues in vivo in humans", *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 352, 438-441 (1995); M. C. Meyer, E. J. Jarvi, A. B. Straughn, F. R. Pelsor, R. L. Williams, V. P. Shah: "Bioequivalence of Immediate-release Theophylline Capsules", *Biopharm. Drug Dispos.* 20, 417-419 (1999)) y una evolución de concentración-tiempo en músculo de la bibliografía (M. Müller, B. v. Osten, R. Schmid, E. Piegler, I. Gerngross, H. Buchegger, H. G. Eichler: "Theophylline kinetics in peripheral tissues in vivo in humans", *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 352, 438-441 (1995)) (figura 2). Como se aprecia en la figura 2 la coincidencia de las curvas simuladas con las curvas determinadas experimentalmente es muy buena.

Para la optimización de perfiles de dosificación individuales se observan a continuación dos individuos virtuales, que se diferencian por ejemplo en su tasa de metabolización total ("eliminación"). El individuo A presenta una eliminación en plasma global (CL) de 0,4 ml/min/kg, el individuo B de 1,0 ml/min/kg. Estos valores se encuentran dentro del rango de oscilación de eliminación en plasma de teofilina en humanos (P. A. Mitenko, R. I. Ogilvie: "Pharmacokinetics of intravenous Theophylline", *Clin. Pharm. Therap.* 14, 509-513 (1973); J. P. Jameson, A. Munyika: "Theophylline Pharmacokinetics in Black Zimbabwean Males", *Therap. Drug Monitoring* 12, 54- 58 (1990); P. Gal, W. J. Jusko, A. M. Yurchak, B. A. Franklin: "Theophylline disposition in obesity", *Clin. Pharmacol. Ther.* 23, 438-44 (1978); S. H. D. Jackson, A. Johnston, R. Woollard, P. Turner: "The Relationship between Theophylline Clearance and Age in Adult Life", *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 36, 29-34 (1989)). Los demás parámetros fisiológicos y anatómicos relevantes, que se usan en las simulaciones siguientes, se recogen igualmente para ambos individuos y son idénticas a los valores recogidos en la tabla 2. Se puede plantear en este punto evidentemente también la consideración de una pluralidad de una pluralidad de diferencias individuales como, por ejemplo, en la fracción en plasma libre, en el peso corporal, en la proporción de grasa del cuerpo, o en el flujo sanguíneo en uno o varios órganos.

Como perfil TEÓRICO se selecciona en este ejemplo una concentración en plasma de 15 mg/l, que se debe mantener constante durante un periodo de tiempo de 12 horas. El intervalo de tolerancia seleccionado es ± 1 mg/l (representado en la figura 3), es decir es válido

$$Z(t) = \begin{cases} 0 & , t < 0 \\ 15 \text{ mg/l} & , 0 \leq t \leq 12 \text{ h} \\ 0 & , t > 12 \text{ h} \end{cases} \quad \text{así como} \quad (1)$$

$$Z_{\min}(t) = \begin{cases} 0 & , t < 0 \\ 14 \text{ mg/l} & , 0 \leq t \leq 12 \text{ h} \\ 0 & , t > 12 \text{ h} \end{cases} \quad \text{y} \quad Z_{\max}(t) = \begin{cases} 0 & , t < 0 \\ 16 \text{ mg/l} & , 0 \leq t \leq 12 \text{ h} \\ 0 & , t > 12 \text{ h} \end{cases}$$

En la figura 4 se muestran las evoluciones de concentración en plasma-tiempo simuladas con PK-Sim® para los dos individuos tras una administración de bolo por vía intravenosa de 1 mg/kg de teofilina. Estas curvas sirven como punto de partida para la optimización del perfil de dosificación.

- 5 En la siguiente etapa se varía finalmente iterativamente la tasa de infusión, es decir, la dosis aplicada por vía intravenosa por intervalo de tiempo. La amplitud del intervalo de dosificación alcanza en este ejemplo 0,1 horas = 6 minutos. Este tamaño se elige de forma razonable en tanto que se ajusta a la cinética de distribución y de eliminación de la sustancia.

- 10 El resultado de simulación obtenido (= perfil REAL) se compara luego con el perfil TEÓRICO. En el caso de una desviación del perfil REAL respecto al perfil TEÓRICO, que se encuentra fuera del intervalo de tolerancia válido, se varía la cantidad aplicada en el periodo correspondiente, hasta que todo el perfil REAL coincida en el marco del intervalo de tolerancia con el perfil REAL. En el ejemplo presentado se llevó a cabo la optimización del perfil de administración mediante iteración manual. En el marco de una optimización de terapia sólida se tienen que usar en este punto procedimientos de optimización numérica adecuados. Como procedimientos de optimización adecuados se tienen en cuenta aquí, por ejemplo, procedimientos de gradiente, de forma particular procedimiento de cuasi-Newton o de Newton, así como procedimientos sin gradiente como encajonamiento de intervalos y procedimientos estocásticos como procedimiento de Monte-Carlo.

- 20 Un resultado respectivo de un procedimiento de optimización iterativo manual de este tipo se representa en las figuras 5 (a) y (b). Los perfiles de dosificación pertenecientes a estos perfiles REALES se muestran en las figuras 6 (a) y (b). Estos perfiles de dosificación así determinados sirven en la última etapa del procedimiento como función de entrada para el control de un autómata de dosificación convencional, por ejemplo, una bomba de infusión controlada electrónicamente.

Descripción de las figuras

Figura 1: representación esquemática del procedimiento para la dosificación temporal de medicamentos.

- 25 **Figura 2:** comparación entre evolución de concentración-tiempo experimental de teofilina de la bibliografía con resultados de simulación de PK-Sim® con velocidades de metabolización ajustadas a los datos experimentales respectivos:

a) Infusión por vía intravenosa de 5,58 mg/kg durante 20 minutos. La eliminación en plasma es aquí CL = 0,40 ml/min/kg. (fuente: [12])

- 30 b) Infusión por vía intravenosa de 240 mg durante 10 minutos. La eliminación en plasma es aquí CL = 0,25 ml/min/kg. (fuente: [13])

c) Administración por vía oral de 200 mg de una formulación de liberación inmediata (valor medio y desviación estándar de tres cápsulas de liberación inmediata bioequivalentes [14]). La eliminación en plasma es aquí CL= 0,50 ml/min/kg.

- 35 **Figura 3:** predeterminación del perfil diana (= perfil TEÓRICO)

Figura 4: resultado de simulación para la administración en embolada por vía intravenosa de 1 mg/kg de teofilina en el individuo A (CL = 0,4 ml/min/kg) y B (CL = 1,0 ml/min/kg).

Figura 5: perfil de concentración en plasma-tiempo simulado (perfil REAL) tras ajuste iterativo del perfil de dosificación para el individuo A (a) y B (b).

Figura 6: perfil de dosificación optimizado para el individuo A (a) y B (b).

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para el control temporal de la dosificación de un medicamento, que comprende la combinación de un modelo farmacocinético y farmacodinámico basado en fisiología con un dispositivo de dosificación automatizado que está preparado para la realización de las siguientes etapas:

- 5 a) simulación farmacocinética y farmacodinámica basada en fisiología con perfil de administración variable temporalmente considerando parámetros anatómicos, fisiológicos y/o genéticos individuales del organismo que se va a tratar seleccionados del grupo constituido por flujos sanguíneos, volúmenes y composición de órganos individuales, datos de expresión génica de enzimas metabólicamente activos o transportadores activos y parámetros de entrada específicos de la sustancia del medicamento que se va a administrar, basados en un perfil diana que depende de indicaciones y de sustancias predeterminadas, que da una evolución de concentración-tiempo deseada o una evolución de efecto-tiempo deseada,
- 10 b) ajuste numérico iterativo del perfil de administración hasta coincidencia del perfil temporal simulado con el perfil diana predeterminado,
- c) control del dispositivo de dosificación en base al resultado de b).
- 15 2. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el modo de administración se trata de uno de los siguientes: administración por vía intravenosa, administración por vía intraarterial, administración por vía intraperitoneal, administración por vía intramuscular, administración por vía subcutánea, administración por vía tópica, administración por vía oral o administración por inhalación.
- 20 3. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 2, en el que los parámetros específicos de la sustancia que se consideran se tratan de una elección de los siguientes: lipofilia, constantes de unión a proteínas del plasma, fracción libre en plasma, solubilidad, coeficiente de permeabilidad, peso molecular, volumen molecular, coeficiente de distribución en órgano/plasma o bien en órgano/sangre.
- 25 4. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que como procedimiento para el ajuste del perfil de administración se considera el uso de uno de los siguientes procedimientos de optimización numérica: procedimientos de gradiente, de forma particular procedimientos de cuasi-Newton o de Newton; procedimientos sin gradiente como encajonamiento de intervalos; procedimientos estocásticos como procedimiento de Monte-Carlo.
5. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el dispositivo de dosificación se trata de una bomba de infusión controlada electrónicamente, un inhalador o una cápsula de liberación controlada electrónicamente para la administración por vía oral.
- 30 6. Dispositivo según la reivindicación 1, configurado para la medida de uno o varios de los parámetros anatómicos, fisiológicos y/o genéticos a tiempo real durante la administración.
7. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 6, configurado para supervisar adicionalmente la secuencia de terapia en línea mediante una o varias sondas de medida adecuadas y utilizar su señal de medida o señales de medida para el control del dispositivo de dosificación.

35

FIGURA 1

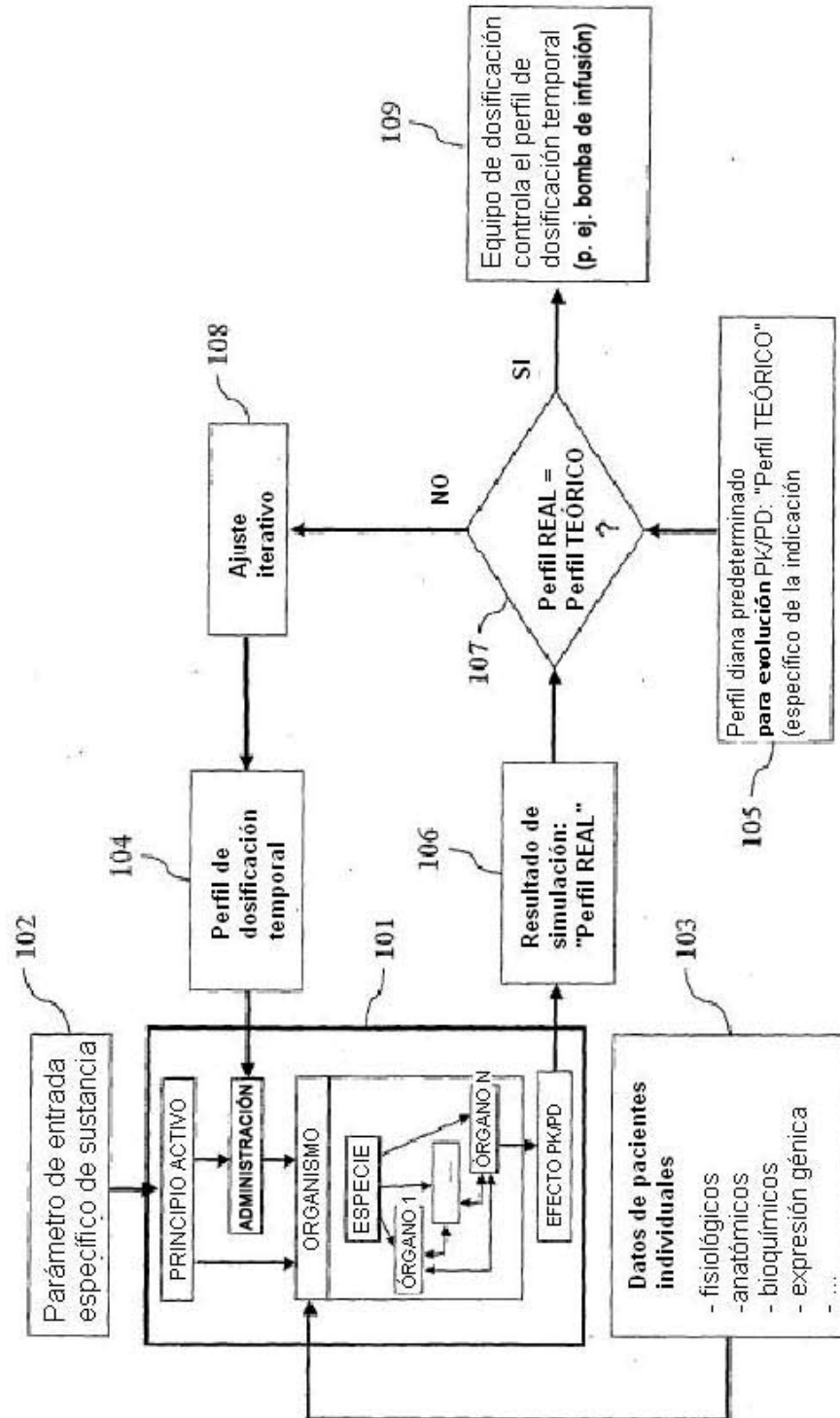


FIGURA 2 (a)

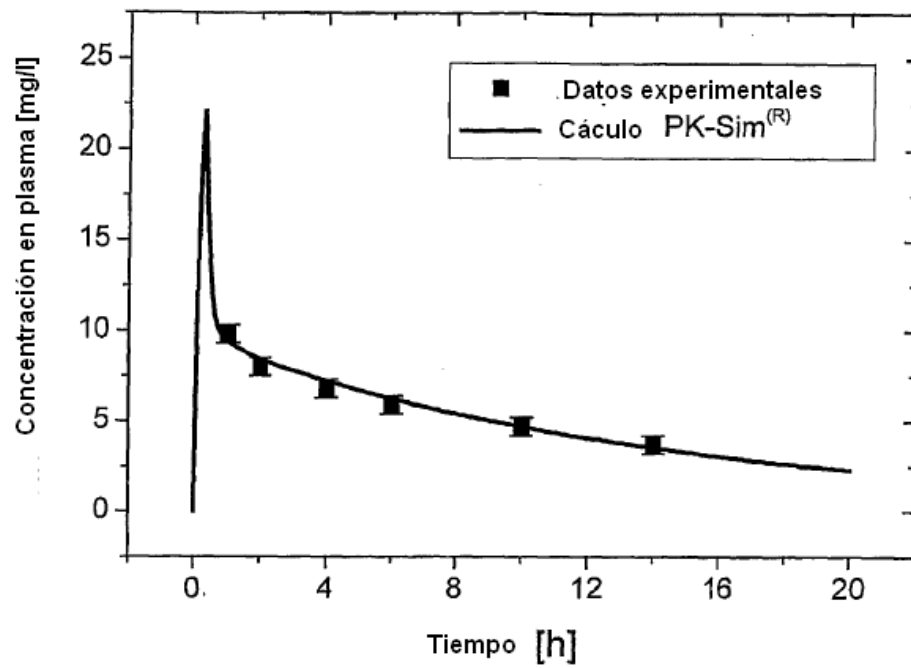


FIGURA 2 (b)

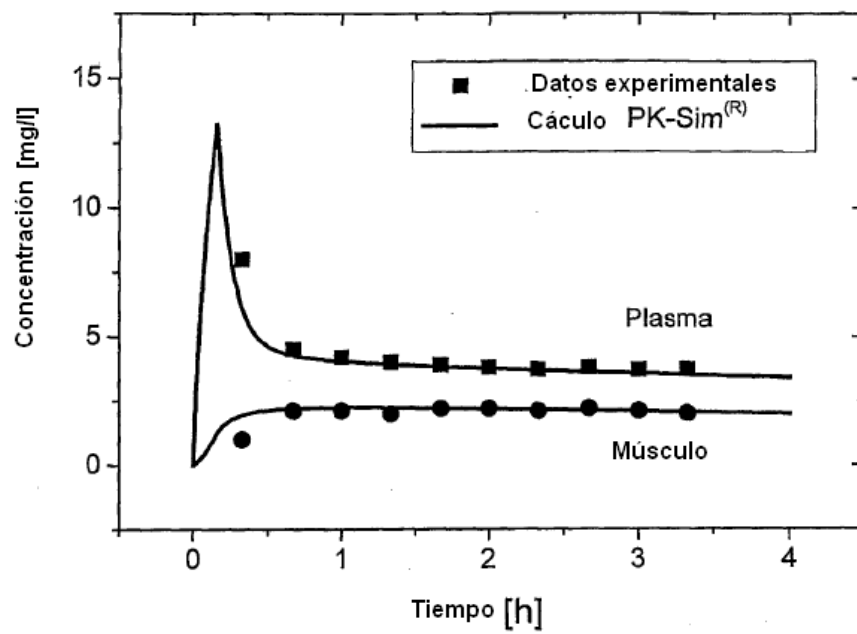


FIGURA 2 (c)

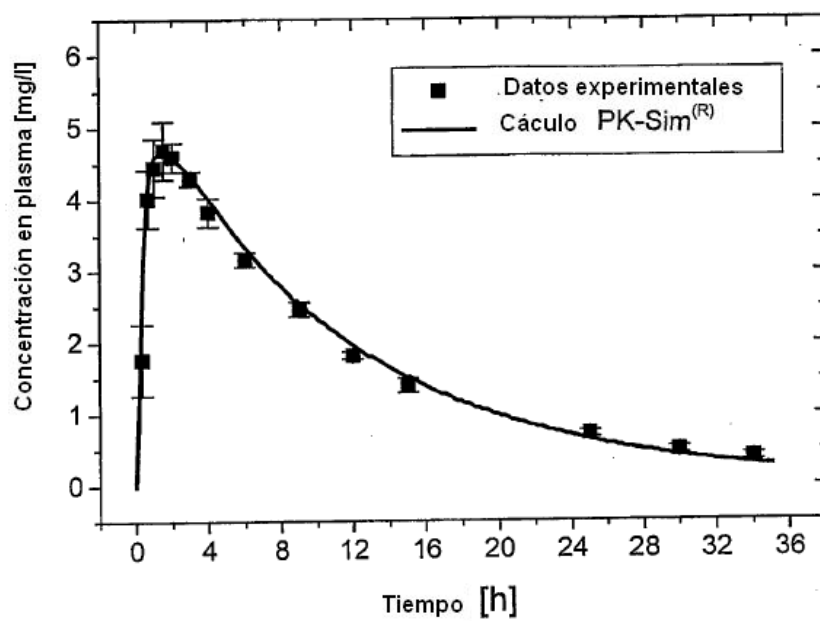


FIGURA 3

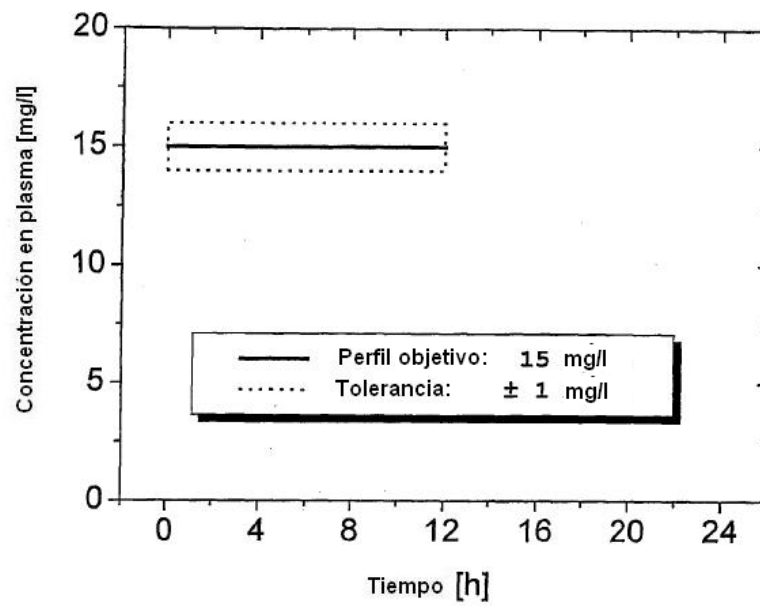


FIGURA 4

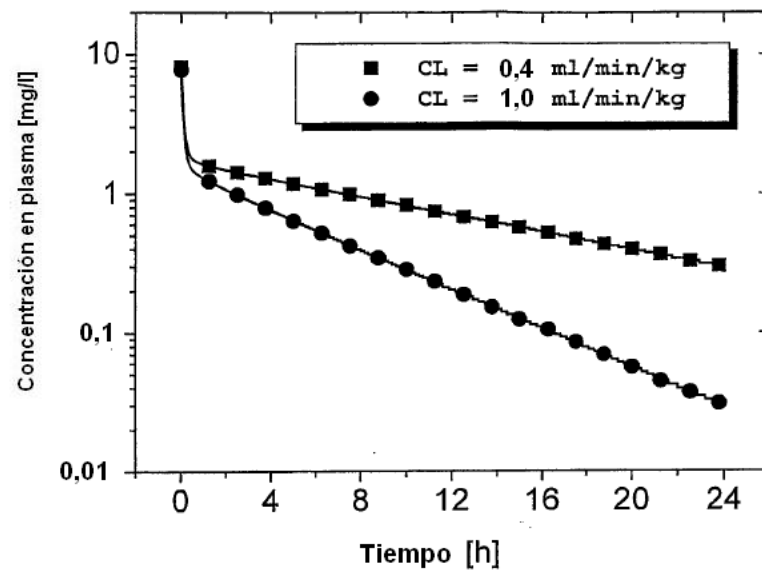


FIGURA 5 (a)

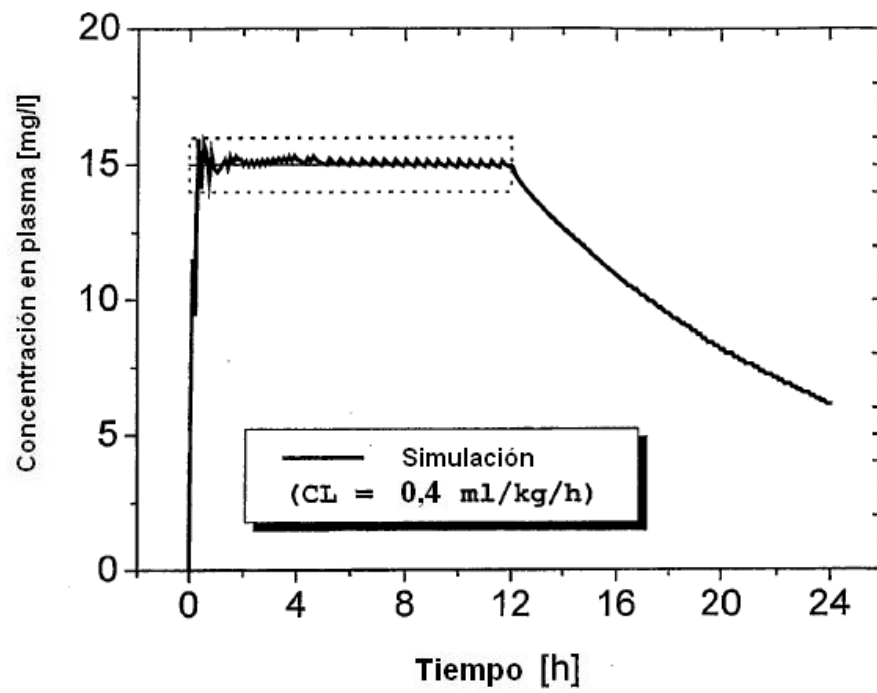


FIGURA 5 (b)

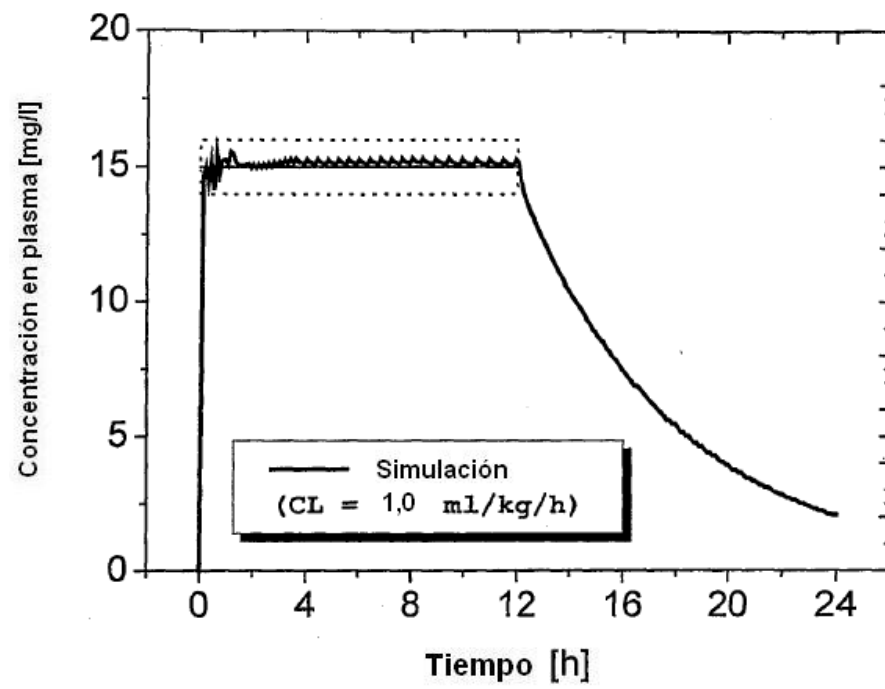


FIGURA 6 (a)

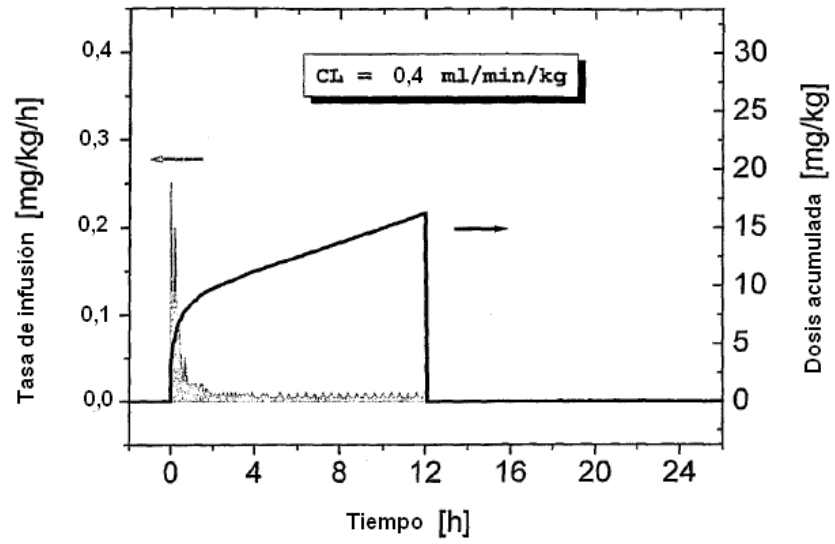


FIGURA 6 (b)

