

**FICHA IDENTIFICATIVA****Datos de la Asignatura**

<b>Código</b>	43038
<b>Nombre</b>	Análisis Farmacocinético Farmacodinámico Poblacional y Simulación de Ensayos Clínicos
<b>Ciclo</b>	Máster
<b>Créditos ECTS</b>	4.0
<b>Curso académico</b>	2012 - 2013

**Titulación(es)**

<b>Titulación</b>	<b>Centro</b>	<b>Curso</b>	<b>Periodo</b>
2138 - M.U. en Investigación y Uso Racional del Medicamento 12-V.2	COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO DE LA U.VALENCIA	1	Anual

**Materias**

<b>Titulación</b>	<b>Materia</b>	<b>Carácter</b>
2138 - M.U. en Investigación y Uso Racional del Medicamento 12-V.2	14 - Análisis Farmacocinético Farmacodinámico Poblacional y Simulación de Ensayos Clínicos	Optativa

**Coordinación**

<b>Nombre</b>	<b>Departamento</b>
CASABO ALOS, VICENTE GERMAN	134 - FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

**RESUMEN**

La asignatura es eminentemente práctica. El estudiante debe adquirir las bases teóricas fundamentales y las habilidades prácticas necesarias para el diseño de ensayos de farmacocinética poblacional sea como objetivo principal o como objetivo secundario en el contexto de un ensayo clínico, así como para el análisis de los datos que se pueden obtener en tales ensayos. Además se aborda el estudio mediante modelado matemático de la evolución temporal del efecto farmacológico, respuestas farmacodinámicas y respuestas clínicas in vivo.

El modelado va a permitir la simulación de respuestas en diferentes diseños y escenarios de ensayos clínicos.

Una vez introducidos los conceptos básicos el aprendizaje se basará en la resolución de casos prácticos, tanto simulados como tomados de la vida real, mediante las herramientas informáticas adecuadas.



## CONOCIMIENTOS PREVIOS

### Relación con otras asignaturas de la misma titulación

No se han especificado restricciones de matrícula con otras asignaturas del plan de estudios.

### Otros tipos de requisitos

Se requieren conocimientos previos de Farmacocinética y Biofarmacia, Farmacología y Fisiología.

## COMPETENCIAS

### 2138 - M.U. en Investigación y Uso Racional del Medicamento 12-V.2

- Utilizar adecuadamente las herramientas informáticas, métodos estadísticos y de simulación de datos, aplicando los programas informáticos y la estadística a los problemas biomédicos
- Que los/las estudiantes sepan aplicar los conocimientos adquiridos y su capacidad de resolución de problemas en entornos nuevos o poco conocidos dentro de contextos más amplios (o multidisciplinares) relacionados con su área de estudio
- Que los/las estudiantes sean capaces de integrar conocimientos y enfrentarse a la complejidad de formular juicios a partir de una información que, siendo incompleta o limitada, incluya reflexiones sobre las responsabilidades sociales y éticas vinculadas a la aplicación de sus conocimientos y juicios
- Que los/las estudiantes sepan comunicar sus conclusiones y los conocimientos y razones últimas que las sustentan a públicos especializados y no especializados de un modo claro y sin ambigüedades.
- Que los/las estudiantes posean las habilidades de aprendizaje que les permitan continuar estudiando de un modo que habrá de ser en gran medida autodirigido o autónomo
- Ser capaces de trabajar en equipo con eficiencia en su labor profesional o investigadora.
- Ser capaces de acceder a la información necesaria (bases de datos, artículos científicos, etc.) y tener suficiente criterio para su interpretación y empleo.
- Poseer y comprender conocimientos que aporten una base u oportunidad de ser originales en el desarrollo y/o aplicación de ideas, a menudo en un contexto de investigación.
- Ser capaces de integrar las nuevas tecnologías en su labor profesional y/o investigadora.
- Ser capaces de analizar de forma crítica tanto su trabajo como el de sus compañeros.
- Ser capaces de acceder a herramientas de información en otras áreas del conocimiento y utilizarlas apropiadamente.
- Ser capaces de valorar la necesidad de completar su formación científica, histórica, en lenguas, en informática, en literatura, en ética, social y humana en general, asistiendo a conferencias o cursos y/o realizando actividades complementarias, autoevaluando la aportación que la realización de estas actividades supone para su formación integral.
- Dominar el método científico, el planteamiento de protocolos experimentales y la interpretación de resultados en la búsqueda, desarrollo y evaluación de nuevos fármacos.



## RESULTADOS DE APRENDIZAJE

Al finalizar el proceso de enseñanza-aprendizaje el estudiante deberá ser capaz de:

1. Manejar de programas informáticos aplicados al análisis de la evolución temporal del efecto.
2. Comprender y analizar un proyecto o problema FC-FD y formular el mismo en términos matemáticos
3. Aplicar la metodología de simulación, mediante ordenador.
4. Manejar programas informáticos aplicados a Farmacocinética poblacional
5. Analizar un problema, resolverlo y elaborar el informe correspondiente.

## DESCRIPCIÓN DE CONTENIDOS

### 1. Farmacocinética poblacional

Introducción. Farmacocinética poblacional y desarrollo de nuevos fármacos. Variabilidad farmacocinética (FC): Factores fisiológicos, fisiopatológicos, antropométricos y clínicos que afectan a la FC. Datos experimentales y datos observacionales. Farmacocinética en el proceso de desarrollo de nuevos fármacos.

Modelos estadísticos poblacionales. Efectos mixtos lineales y no lineales. Ejemplos prácticos

### 2. Métodos de estimación de parámetros poblacionales

Clasificación de los métodos de estimación de parámetros poblacionales. Métodos Paramétricos de Dos etapas: Método estándar en dos etapas. Método global en dos etapas. Método iterativo en dos etapas. Métodos Paramétricos de Una etapa: Métodos simples: Combinación y promedio de datos. Regresión no lineal de efectos mixtos: Mínimos cuadrados extendidos. NONMEM. Métodos bayesianos y de Monte Carlo (Gibbs sampler). Métodos no paramétricos: Máxima verosimilitud (NPML). Expectation Maximization (NEPEM). Construcción y desarrollo de modelos farmacocinéticos poblacionales. Comparación de modelos. Pruebas de bondad de ajuste. Validación de los modelos. Obtención de estimas iniciales. Ejemplos

### 3. Modelos Farmacodinámicos

Introducción. Alcance y limitaciones del estudio del efecto. Tipos de Respuestas. Clasificación de Modelos farmacodinámicos. Modelos PD directos: modelo lineal, ejemplos. Modelo log-lineal, ejemplos. Modelo de Efecto máximo, ejemplos. Modelo de Efecto máximo sigmoide, ejemplos. Modelos PD in vivo. Modelos de enlace Farmacocinéticos y farmacodinámicos. Histéresis. Modelo de compartimento efecto. Modelos de respuestas indirectas. Inhibición de la producción inhibición de la eliminación. Estimulación de la producción. Estimulación de la eliminación.

Modelos farmacodinámicos de respuestas discretas dicotómicas. Ejemplo alivio de dolor.

### 4. Simulación de ensayos clínicos



Simulación de ensayos clínicos. Introducción. Alcance y limitaciones. Objetivos de la simulación. Estructura jerárquica de modelos necesarios. Modelos aleatorios de características de pacientes: variables continuas, variables dicotómicas. Modelos del fármaco: Farmacocinética y Modelo farmacodinámico: efectos fijos, variabilidad aleatoria interindividual. Variabilidad interocasión. Modelo de respuestas clínicas. Protocolo del ensayo. Diseño base nominal. Modelo de ejecución: dosis y observaciones faltantes. Plan de análisis. Variables primarias, variables resumen. Escenarios. Interpretación de resultados de la simulación.

## VOLUMEN DE TRABAJO

	Horas
<b>ACTIVIDADES PRESENCIALES</b>	
Clases de teoría	40.0
<b>Total Actividades Presenciales</b>	<b>40.0</b>
<b>ACTIVIDADES NO PRESENCIALES</b>	
Elaboración de trabajos individuales	20.0
Estudio y trabajo autónomo	20.0
Lecturas de material complementario	20.0
<b>Total Actividades No Presenciales</b>	<b>60.0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>100.0</b>

## METODOLOGÍA DOCENTE

Clases teóricas lección magistral participativa (4 horas):

*Destinadas a la obtención de los conocimientos básicos. Se utilizará el método dogmático combinado con el método heurístico, para la presentación de los conceptos fundamentales y los contenidos más relevantes de la asignatura, empleando los medios audiovisuales necesarios para el desarrollo de las mismas.*

Discusión de artículos (lecturas) (2 horas)

Se leerán lecturas seleccionadas. Los estudiantes debatirán con el profesor los conceptos más relevantes,

Resolución de casos prácticos (30 horas)

Los estudiantes desarrollarán en el aula de informática utilizando el ordenador y las aplicaciones informáticas necesarias la resolución de casos prácticos planteados por el profesor.

Desarrollo de proyectos (2 horas)

Conferencias de expertos (2 horas)

*Se invitará a profesionales sanitarios expertos en los temas correspondientes.*



## EVALUACIÓN

Examen teoría escrito 50%

Trabajo individual 50%

## REFERENCIAS

### Básicas

- (EU) Pharmacokinetic Studies in Man, <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-3/pdfs-en/3cc3aen.pdf>
- DArgenio, D.Z. (ed) Advanced Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Systems Analysis, New York: Plenum Press, p 69 - 86 (1995).
- Peter L. Bonate. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic modeling and simulation. Springer. 2006, New York
- Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics. CDER. FDA. <http://www.fda.gov/cder/guidance/1852fnl.pdf>
- Guidance for Industry. General Considerations for Pediatric Pharmacokinetic Studies for Drugs and Biological Products. draft guidance. CDER. FDA. <http://www.fda.gov/cder/guidance/1970dft.pdf>
- Guidance document: exposure-response relationships - study design, data analysis, and regulatory applications <http://www.fda.gov/cder/guidance/5341fnl.doc>
- Guideline for Industry Dose-Response Information to Support Drug Registration. ICH-E4. CDER. FDA. <http://www.fda.gov/cder/guidance/iche4.pdf>
- Guidance for Industry: M3 Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals. <http://www.fda.gov/cder/guidance/1855fnl.pdf>
- Guideline for Industry. Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies. <http://www.fda.gov/Cder/guidance/ichs3a.pdf>

### Complementarias

- Holford NHG, Sheiner LB. Kinetics of pharmacologic response. *Pharmac Ther* 1982; 16: 143-166.
- Sale ME, Blaschke TF. Incorporating pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in drug development -Are we ready. *Drug Infor J* 1992; 26: 119-124.
- Levy G. Mechanism-based pharmacodynamic modeling. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 356-358.
- Dayneka NL, Garg V, Jusko WJ. Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses. *J Pharmacokin Biopharm* 1993; 21: 457-478.
- Aarons L. "Population Pharmacokinetics: Theory and Practice." *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 669 - 670.