



HAL
open science

Évaluation de logiciels de PBPK : revue des options de modélisation et évaluation des prédiction PBPK pour PK-Sim[®] , SimCYP[®] et GastroPlus[™]

Estelle Chasseloup

► To cite this version:

Estelle Chasseloup. Évaluation de logiciels de PBPK : revue des options de modélisation et évaluation des prédiction PBPK pour PK-Sim[®] , SimCYP[®] et GastroPlus[™]. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01610266

HAL Id: dumas-01610266

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01610266v1>

Submitted on 4 Oct 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE D'EXERCICE

Présentée publiquement et soutenue devant la faculté de pharmacie de Marseille

Le 26 septembre 2017

Par Estelle CHASSELOUP

Née le 17 décembre 1991 à Ollioules

En vue d'obtenir

LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Évaluation de logiciels de PBPK : revue des options
de modélisation et évaluation des prédictions PBPK
pour PK-Sim[®], SimCYP[®] et GastroPlus[™].**

JURY

Président : M. le Professeur Joseph CICCOLINI

Membres : Mme. le Professeur Florence GATTACCECA

Mme. le Pharmacien Magali AMIEL

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN
Mme Dominique ARNOUX
Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Henri PORTUGAL
Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY
Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARDCHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUESM. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANACHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIEM. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDET
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1^{er} décembre 2015

L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.'

Remerciements

Je tiens à remercier Mr Jean-Luc LIARD, Directeur des Ressources Humaines, et Mme Christel Dos Santos, Conseillère en Ressources Humaines, pour m'avoir permis d'effectuer ce stage au sein de TECHNOLOGIE SERVIER.

Je remercie Mme Marylore CHENEL, Directrice de la pharmacocinétique clinique, et Mr Bernard WALTHER, Directeur du pôle d'expertise pharmacocinétique, pour m'avoir accueillie au sein du Centre Bel Air. Je remercie particulièrement Mme Marylore CHENEL pour son accueil, et pour sa considération pour le travail des étudiants et des stagiaires.

Je remercie également Mme Maud BENETON, manager de l'équipe de modélisation physiologique (PBPK), pour son accueil dans l'équipe, pour avoir proposé un projet aussi formateur, pour son soutien, et pour son aide précieuse.

J'adresse mes remerciements et toute ma reconnaissance à mon maître de stage, Mme Magali AMIEL, pour m'avoir accompagnée et soutenue tout au long de ce projet. Je lui suis reconnaissante pour ses conseils judicieux, sa patience, sa disponibilité, sa sympathie, et surtout pour tous ses enseignements qui ont fait de ce stage une expérience des plus enrichissantes.

Je souhaite également remercier l'ensemble de l'équipe PBPK : Ludwig VINCENT pour sa bonne humeur, Kathryn BALL pour son aide et Tanguy JAMIER pour ses conseils sur GastroPlus™. Je remercie tout particulièrement Donato TEUTONICO, manager de l'équipe late modélisation clinique PK/PD, de m'avoir aidée à découvrir PK-Sim®. Je tiens à remercier aussi Nathalie PER-DAEMS, Glenn GAUDERAT, Sylvain FOULIARD et Mira TOUT pour avoir entretenu mes connaissances sur la pharmacocinétique de population.

Je tiens également à remercier le Pr. Athanassios ILIADIS pour ses cours qui m'ont permis de découvrir la modélisation PK/PD et les approches de population. Je voudrais également remercier Le Pr. Florence GATTACCECA pour son oreille attentive et son soutien dans mes démarches de recherche de stage de M2/PhD.

Liste des abréviations

A : aire de la surface de l'interface entre la particule se dissolvant et le solvant

ACAT : Advanced Compartmental Absorption and Transit

ADAM : Advanced Dissolution Absorption and Metabolism

ATP : ATP Binding Cassette

AUC : Area Under the Curve

AUC_{0-last} : aire sous la courbe entre l'administration (t_0) et le dernier prélèvement sanguin (t_{last})

B/P : Blood/Plasma concentration ratio

BBB : Blood Brain Barrier

BCS : Biopharmaceutics Classification System

BCSFB : Blood Cerebro-Spinal Fluid Barrier

BDDCS : Biopharmaceutics Drug Distribution Classification System

b.i.d : *bis in die*

CAT : Compartmental Absorption and Transit

C_b la concentration de la NEC dans le solvant

C_{max} : concentration maximale

C_i : concentration du compartiment i

Cl : clairance

Cl_{int} : clairance intrinsèque

Cl_R : clairance rénale

C_s la concentration de la NEC à la surface de particules

CV : Coefficient de Variation

CYP : cytochrome P450

D : le coefficient de diffusion, coefficient

d : l'épaisseur de la couche de dissolution du solvant à la surface des particules

DDI : Drug Drug Interaction

DLM : Diffusion Layer Model

EMA : European Medicines Agency

F : biodisponibilité

F_A : fraction de la dose atteignant le cytosol des entérocytes

FaSSIF : Fasted State Simulated Intestinal Fluid

FeSSIF : Fed State Simulated Intestinal Fluid

F_G : fraction échappant au métabolisme intestinal

F_H : fraction échappant au métabolisme hépatique

FIH : First In Human

f_u : fraction non liée

$f_{u\ mic}$: fraction non liée dans une préparation microsomale in vitro

$f_{u\ inc}$: fraction non liée dans une incubation d'hépatocytes

FDA : Food and Drug Administration

QSAR : Quantitative Structure-Activity Relationships

HLM : Hepatic Liver Microsomes

HLC : Hepatic Liver Cytosolic

IIV : InterIndividual Variability

IV : intraveineux

IVIVC : *in vitro-in vivo* Correlation

K_a : constante d'absorption

kDa : kilodaltons

K_e : constante d'élimination

K_{ij} : constantes de transfert entre les compartiments i et j

K_m : constante de Michaelis

K_p : coefficient de partition tissulaire

Q : clairance intercompartimentale

m : masse de matériel dissous

MW : poids moléculaire

NEC : Nouvelle Entité Chimique

NCA : Non Compartmental Analysis

o.d. : *one in die*

PBPK : Physiologically Based Pharmacokinetics

PD : pharmacodynamie

P_{eff} : perméabilité effective

P-gp : P-glycoprotein

PK : pharmacocinétique

pK_a : logarithme de la constante d'acidité K_a

PKSA : PK-Sim[®] Absorption

PMX : pharmacométrie

PO : *per os*

POPPK : population pharmacokinetics

RAF : Relative Activity Factor

R&D : Recherche et Développement

REF : Relative Expression Factor

SAR : Structure-Activity Relationships

SDEDDS : Self-Double Emulsifying Drug Delivery System

SLC : Solute Carrier

SMEDDS : Self-Micro-Emulsifying Drug Delivery Systems

TD : Tube Digestif

t : temps

t_0 : temps zéro correspondant à l'administration

t_{last} : temps correspondant au dernier prélèvement sanguin

T_{max} : temps correspondant à la concentration maximale

t_n : temps correspondant au $n^{ième}$ prélèvement

UGT : UDP-glucuronyl transferase

V_i : volume du compartiment i

V_{max} : vitesse maximale de réaction métabolique

V_{ss} : volume de distribution à l'équilibre

Table des matières

Abréviations	v
Introduction	1
1 Modélisation pharmacocinétique fondée sur la physiologie	3
1.1 Modélisation en pharmacocinétique	3
1.2 Propriétés moléculaires	6
1.2.1 Poids moléculaire	7
1.2.2 Fraction plasmatique non liée	7
1.2.3 Lipophilicité	8
1.2.4 Solubilité et dissolution	9
1.2.5 pK_a	10
1.2.6 Perméabilité	11
1.2.7 Classifications BCS et BDDCS	12
1.3 Bases de données	14
1.3.1 Bases de données physiopathologiques	14
1.3.2 Librairies de molécules endogènes	15
1.3.3 Librairies de molécules exogènes	16
1.4 Structure des différents modèles de (L)ADME	16
1.4.1 Libération dissolution et précipitation	16
1.4.2 Absorption	18
1.4.3 Distribution	19
1.4.4 Élimination/Métabolisme	21
1.4.5 Biodisponibilité	21
1.5 Logiciels de PBPK	22
1.5.1 Méthodes d'estimation des paramètres	23

1.5.2	Analyses de sensibilité	23
1.6	Évaluation des modèles	24
2	Matériel et méthodes	27
2.1	Méthodes	27
2.1.1	Revue des options de modélisation	27
2.1.2	Construction des modèles	27
2.1.3	Évaluation des performances prédictives	28
2.2	Matériel	29
2.2.1	Logiciels de PBPK	29
2.2.2	Données	30
2.2.3	Modèles SimCYP® de référence	32
3	Résultats	35
3.1	Options de modélisation des logiciels	35
3.1.1	Interfaces graphiques et gestion des données	35
3.1.2	Bases de données	35
3.1.3	Analyse de sensibilité	36
3.1.4	Absorption	36
3.1.5	Distribution	41
3.1.6	Métabolisme, transport et élimination	42
3.2	Comparaison des performances prédictives	44
3.2.1	Modèles de SimCYP®	44
3.2.2	Modèles de PK-Sim® (molécule A)	47
3.2.3	Modèles de GastroPlus™ (molécule B)	51
3.2.4	Validation externe	54
4	Discussion	57
	Conclusion	63
	Liste des figures	74
	Liste des tableaux	75

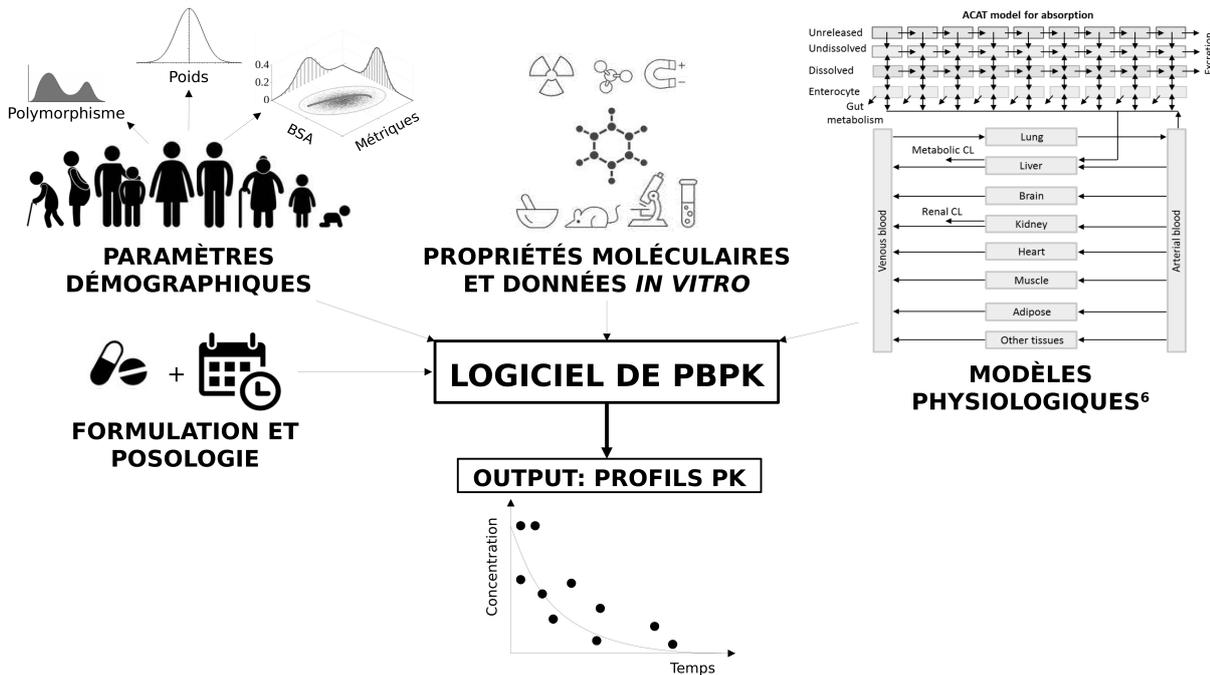
A	Design des études cliniques	77
B	Bases de données des logiciels	79
C	Options de modélisation des logiciels concernant le métabolisme et l'élimination	81
D	Enzymes et transporteurs disponibles dans SimCYP[®]	83
E	Profils PK prédits avec SimCYP[®] pour la molécule A dans l'étude AS1 (PO)	85
F	Profils PK prédits avec SimCYP[®] pour la molécule A dans l'étude AS2 (IV)	87
G	Profils PK prédits avec SimCYP[®] pour le métabolite MA dans l'étude AS2 (PO)	89
H	Profils PK prédits avec SimCYP[®] pour la molécule B dans l'étude BS1 (PO)	91
I	Profils PK prédits avec PK-Sim[®] pour la molécule A dans l'étude AS2 (IV) avec le modèle brut	93
J	Profils PK prédits avec PK-Sim[®] pour le métabolite MA dans l'étude AS2 (IV) avec le modèle brut	95
K	Profils PK prédits avec PK-Sim[®] pour la molécule A dans l'étude AS1 (PO) avec le modèle brut	97
L	Analyse de sensibilité du modèle brut de PK-Sim[®] pour la molécule A	99
M	Profils PK prédits avec PK-Sim[®] pour la molécule dans l'étude AS1 (PO) avec le modèle optimisé	101
N	Profils PK prédits avec GastroPlus[™] pour la molécule B dans l'étude BS1 (PO) avec le modèle brut	103
O	Spider plots de l'analyse de sensibilité du modèle brut de GastroPlus[™]	105
P	Profils PK prédits avec GastroPlus[™] pour la molécule B dans l'étude BS1 (PO) avec le modèle optimisé	107

Introduction

Identifier et prédire la pharmacocinétique (PK) des molécules est une étape indispensable lors du développement du médicament. C'est également un impératif réglementaire pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une bioéquivalence. Les approches de modélisation font partie des outils disponibles pour répondre à ce problème. Elles génèrent des preuves scientifiques quantitatives permettant d'optimiser les essais cliniques et les posologies. Cela permet de réduire les procédures expérimentales et la durée du développement du médicament. Les principales approches de modélisation utiles en PK sont : la quantification des relations structure-activité (QSAR), basée sur les propriétés physico-chimiques et structurales ; les approches de population permettant d'identifier et d'expliquer les variabilités intra- et interindividuelles (IIV), la pharmacologie quantitative de systèmes (QSP) décrivant l'activité du médicament comme une perturbation d'un système biologique ; et la pharmacocinétique fondée sur la physiologie (PBPK).

La PBPK permet une description mécanistique des processus pharmacocinétiques et de leur variabilité (i.e. libération, absorption, distribution, élimination, et métabolisme impactant à la fois l'absorption et l'élimination). C'est une approche 'bottom-up' car elle permet de travailler sur la pharmacocinétique d'une nouvelle entité chimique (NEC) d'intérêt thérapeutique avant l'obtention de données cliniques. Les modèles physiologiques PBPK sont des modèles mathématiques compartimentaux. Ils représentent schématiquement les organismes auxquels sont administrés les médicaments (i.e. Homme ou espèces animales). Leur structure est définie a priori, indépendamment des informations relatives aux principes actifs. Ces modèles sont ensuite combinés aux propriétés des principes actifs générées *in vitro* et/ou *in vivo* (e.g. propriétés physico-chimiques, profils de dissolution, perméabilité cellulaire), et aux caractéristiques biologiques des espèces. Cela permet de réaliser des prédictions de profils temps-concentrations (Figure 1). Les prédictions peuvent ensuite être confrontées à des observations, généralement des profils temps-concentrations, obtenues *in vivo*. A partir des données observées il est également possible de d'estimer, à posteriori, certains paramètres du modèle pour en améliorer les prédictions. L'utilisation de données cliniques pour déterminer les paramètres du modèle correspond alors à une approche dite 'top-down'.

FIGURE 1 – Modélisation pharmacocinétique fondée sur la physiologie



La PBPK permet une description mécanistique des phénomènes de libération et d'absorption en combinant un modèle structural du tractus gastro-intestinal, des paramètres physiologiques, et des propriétés de la NEC générées *in vitro* ou *in vivo*. Ceci est particulièrement utile lors du développement des formes galénique. La phase de distribution peut aussi être décrite de façon mécanistique, grâce à un modèle de distribution représentant les différents organes disponibles pour la diffusion du médicament. Les connexions vasculaires sont représentées par des constantes de transfert. Le volume de distribution apparent à l'équilibre (V_{ss}) reflète l'étendue de la distribution dans les tissus et dépend de la valeur des coefficients de partition tissulaires (K_p). Différentes méthodes sont disponibles pour calculer ces K_p . L'élimination et le métabolisme peuvent être décrits macroscopiquement par des clairances associées aux compartiments représentant les organes d'élimination, ou microscopiquement de façon plus mécanistique avec des modèles d'enzymes et/ou de transporteurs.

1 Modélisation pharmacocinétique fondée sur la physiologie

1.1 Modélisation en pharmacocinétique

La pharmacocinétique peut être définie comme l'ensemble des techniques permettant de générer et d'analyser les profils temps-concentrations consécutifs à l'administration d'un médicament. L'analyse de ces profils permet de quantifier par des paramètres les différents processus que la NEC subit lors de son parcours dans l'organisme. Quatre méthodes d'analyse de données sont généralement utilisées en PK : 1) analyse non compartimentale (NCA), 2) analyse compartimentale individuelle, 3) analyse compartimentale de population (POPPK), et 4) PBPK.

La NCA¹ permet de déterminer l'exposition consécutive à l'administration d'un médicament (i.e. aire sous la courbe ou AUC), ainsi que d'autres paramètres comme la concentration maximale (C_{max}) et le temps auquel elle est atteinte (T_{max}), la demi-vie d'élimination, la clairance (Cl), etc. La méthode la plus communément utilisée pour calculer l' AUC_{0-t_n} , aire comprise entre t_0 le temps d'administration et t_n le dernier temps de mesure, est la méthode des trapèzes. L' AUC est divisée en $n - 1$ trapèzes dont les aires sont sommées (Figure 1.1). Les méthodes de NCA sont les seules méthodes d'analyse des données PK reconnues par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour les études de bioéquivalence.² Elles permettent également de déterminer des valeurs initiales nécessaires aux méthodes compartimentales.

Les trois autres méthodes sont des approches de modélisation compartimentale car la caractérisation des phases ADME se fait par le biais d'un modèle mathématique compartimental (Figure 1.2). Les transferts de matière entre les compartiments sont décrits par la loi d'action des masses, et écrits sous la forme d'équations différentielles.³ Pour les méthodes 2 et 3 il s'agit de modèles assez simples, avec un nombre de compartiment généralement faible (Figure 1.2). On peut ainsi identifier les paramètres pharmacocinétiques suivants : constante d'absorption (K_a), volume du

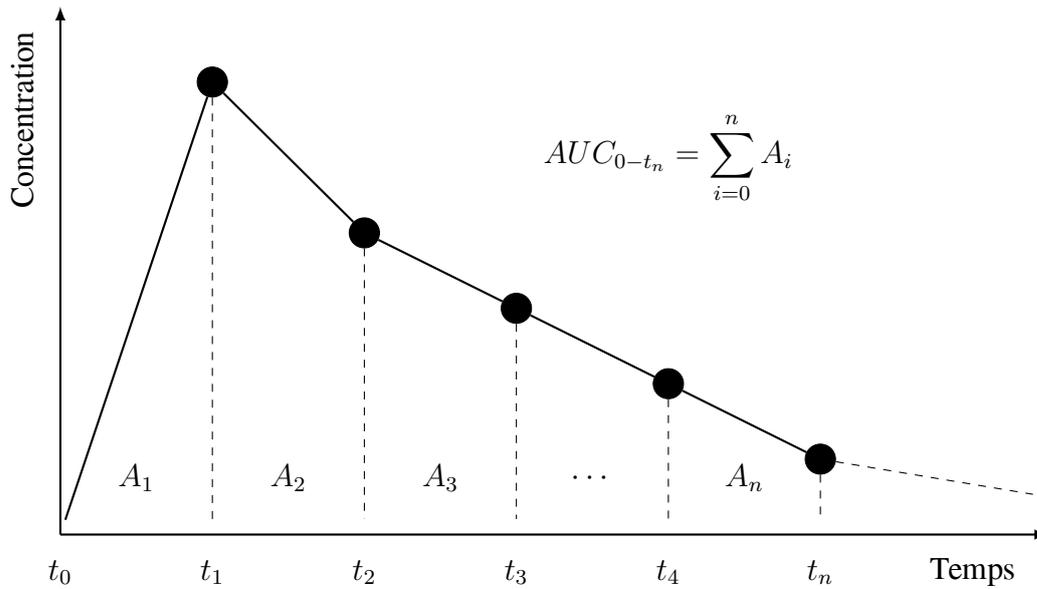


FIGURE 1.1 – Méthode des trapèzes utilisée pour déterminer l’*AUC* en analyse non compartimentale

compartiment i (V_i), constantes de transfert entre deux compartiments i et j (K_{ij} , K_{ji}) ou clairance intercompartimentale (Q), constante d’élimination K_e ou clairance systémique (Cl).

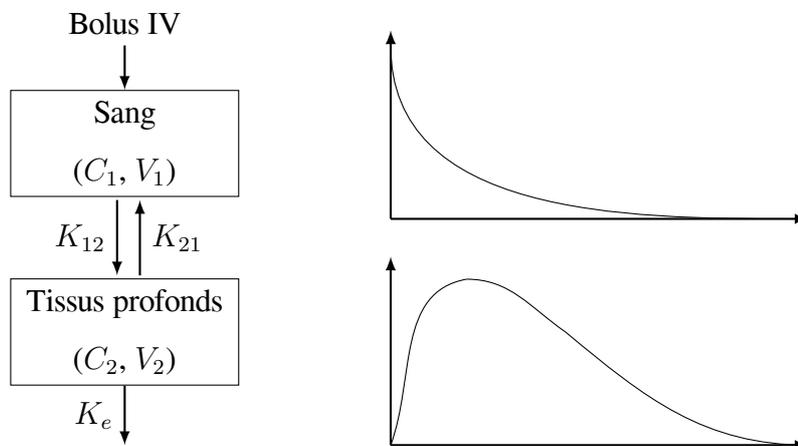


FIGURE 1.2 – Exemple de modèle compartimental : modèle bicompartimental pour une administration IV

Les paramètres PK inclus dans les équations différentielles sont alors déterminés par régression non linéaire. Contrairement à la méthode 2 où les données sont étudiées individu par individu, la méthode 3 permet d’étudier les données issues d’une population. Un modèle statistique est alors ajouté pour décrire les variations de la valeur des paramètres dans la population. La nécessité de déterminer à la fois des paramètres de position (i.e. effets fixes) et des paramètres de dispersion (i.e.

effets aléatoires) impose le recours à des méthodes de régression non linéaire d'effets mixtes.⁴ Les modèles PBPK décrivent l'organisme de façon plus mécanistique (Figure 1.3). Chaque organe peut être représenté par un ou plusieurs compartiments. Les modèles peuvent ainsi atteindre plusieurs centaines de compartiments. Il est alors nécessaire d'avoir des données plus diversifiées pour en identifier les paramètres :⁵ bases de données physiologiques (e.g. débits sanguins, volume et poids des organes, expression d'enzymes et de transporteurs) et propriétés de la NEC étudiées (e.g. pKa, poids moléculaire, lipophilicité, perméabilité, profils de dissolution, métabolisme *in vitro*).

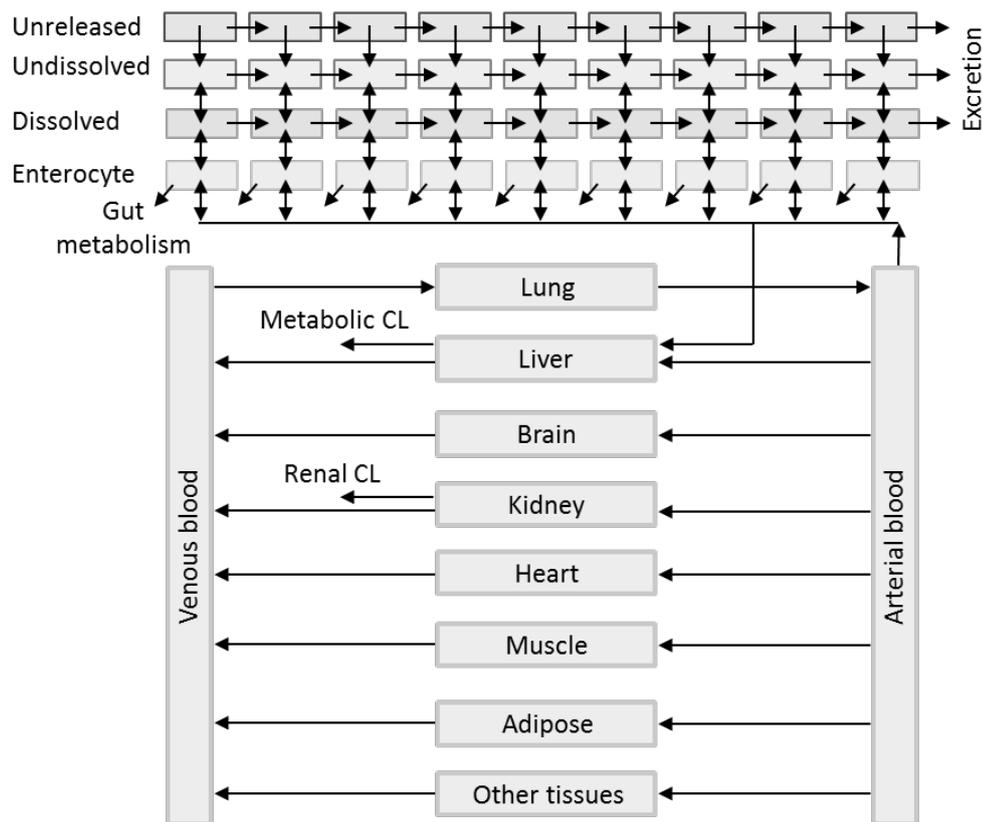


FIGURE 1.3 – Exemple de modèle PBPK⁶

Les trois premières méthodes permettent de caractériser la PK à partir de données observées. On parle d'approche 'top-down'. Pour la PBPK on parle au contraire d'approche 'bottom-up', car il est possible de construire des modèles et de faire des prédictions PK sans observations cliniques (Figure 1.4). C'est particulièrement utile pour faire de l'extrapolation *vitro-vivo*,⁷ entre espèces animales,⁸ de l'adulte à l'enfant,⁹ d'états physiologiques à pathologiques,¹⁰ et pour préparer la première administration chez l'homme.¹¹

Les analyses NCA et compartimentales individuelles nécessitent des données riches (phases I et IIa du développement clinique). Elles sont donc plutôt utilisées dans les premières phases du déve-

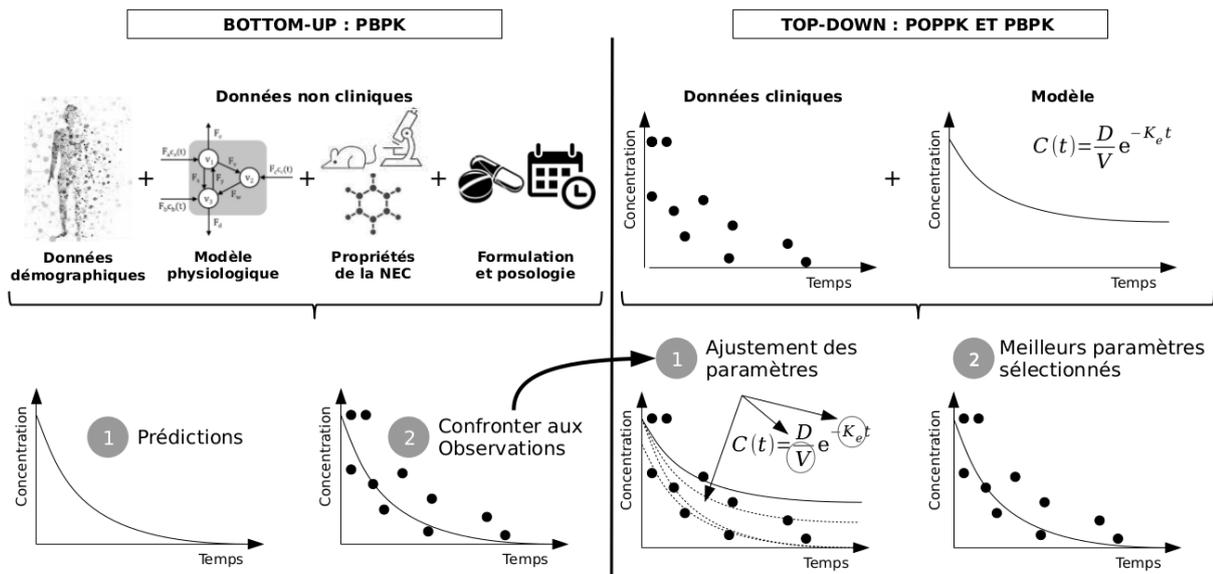


FIGURE 1.4 – Comparaison des approches ‘bottom-up’ et ‘top-down’

loppement du médicament. La POPPK est aussi bien adaptée aux données riches qu’aux données éparées (phases IIb, III et IV), qu’elle permet d’utiliser séparément ou simultanément.¹² L’aspect mécanistique de la PBPK en fait un outil idéal à tous les stades du développement pour approfondir les connaissances sur les mécanismes PK.

1.2 Propriétés moléculaires

Une molécule est un assemblage d’atomes dont les propriétés physico-chimiques varient selon la nature, le nombre, et l’agencement de ces atomes. Ces caractéristiques physico-chimiques permettent d’anticiper le comportement des molécules dans un milieu donné, donc dans un organisme.¹³ Par exemple : les molécules très lipophiles ont tendance à avoir une affinité élevée pour les tissus riches en graisses (e.g. cerveau, tissu adipeux) ; celles avec un poids moléculaire très élevé (e.g. dextrans, anticorps) diffusent peu en dehors du compartiment vasculaire.

Parmi les critères intéressants pour anticiper le comportement d’une molécule on peut citer : le poids moléculaire (MW), la fraction plasmatique non liée (f_u), la lipophilicité, la solubilité, le pK_a , et la perméabilité.

1.2.1 Poids moléculaire

Le poids moléculaire peut être obtenu en additionnant la masse atomique de chacun des atomes composant la molécule, ou mesuré expérimentalement par spectrométrie de masse. Il est ainsi corrélé à la taille des molécules. C'est une information relativement courante et cela explique que son utilisation soit plus répandue que celle du volume moléculaire. Ce dernier est plus difficile à obtenir mais plus déterminant dans certaines applications (e.g. calcul du coefficient de diffusion). Pour les halogènes, dont le ratio volume/poids est plus faible que les autres atomes, il peut être intéressant de corriger le poids moléculaire lorsque qu'il est utilisé comme mesure de la taille des molécules. Pour un poids moléculaire identique, l'encombrement stérique d'une molécule halogénée est moins important que pour une molécule non halogénée. Il est possible de calculer un poids moléculaire effectif en fonction du nombre et de la nature des halogènes composant la molécule.

Le poids moléculaire permet par exemple d'anticiper la possibilité d'une élimination rénale par filtration passive. Il a été montré que la taille moléculaire est un facteur déterminant du taux de filtration glomérulaire.^{14,15} Le poids moléculaire de l'albumine (i.e. 68 kDa) est communément cité comme seuil au-delà duquel la filtration rénale n'est plus possible.

Dans un logiciel PBPK, le poids moléculaire sert par exemple aux conversions entre les unités molaires et les unités de masse, au calcul de la quantité de métabolites formés à partir du produit parent, à l'estimation du coefficient de diffusion, ou à distinguer les petites molécules des médicaments biologiques.

1.2.2 Fraction plasmatique non liée

Dans le sang les NEC sont souvent fixées de façon plus ou moins importante sur des protéines telles que l'albumine et l' α 1-glycoprotéine acide. Un équilibre s'établit ainsi entre les molécules de NEC liées et non liées. C'est un processus cinétique rapide et réversible. La proportion de molécules non liées est la f_u . La f_u est un paramètre d'input mixte car il dépend à la fois des caractéristiques physico-chimiques de la NEC, et de celles des protéines plasmatiques. Ces dernières peuvent différer selon les espèces, c'est donc un paramètre espèce-dépendant. La fixation aux protéines plasmatiques est un élément important pour déterminer les propriétés PK et PD

d'une NEC (e.g. taux de métabolisme hépatique, taux d'excrétion rénale, V_{ss}), car la f_u est la fraction pharmacologiquement active.

Il existe différentes méthodes pour déterminer la f_u .¹⁶ On peut citer par exemple : la dialyse à l'équilibre, l'ultrafiltration, l'ultracentrifugation, l'High-Performance Frontal Analysis (HPFA) qui est une méthode de chromatographie développée spécialement pour déterminer la f_u , et la microdialyse qui présente l'avantage de pouvoir déterminer la f_u *in vivo*.

1.2.3 Lipophilicité

La lipophilicité décrit l'affinité d'une molécule pour les solvants lipidiques. Les membranes cellulaires sont des bicouches lipidiques, composées majoritairement de phospholipides, séparant des milieux aqueux. Le coefficient de partition membrane/eau dépend donc de deux éléments : 1) la lipophilicité qui détermine la fraction de la NEC contenue dans les lipides membranaires, et 2) les interactions de la NEC avec les têtes chargées des phospholipides. Dans le cas des molécules chargées, cela peut se traduire par des différences entre l'affinité pour la membrane et les mesures de lipophilicité.

Le LogP permet de déterminer la lipophilicité de la forme neutre des molécules. C'est le logarithme du coefficient de partition entre l'octanol et l'eau :

$$\text{LogP} = \log \frac{[\text{Octanol}]}{[\text{Eau}]} \quad (1.1)$$

Lorsque le LogP est positif et élevé, la molécule est lipophile car plus soluble dans l'octanol (i.e. solvant lipidique) que dans l'eau. Le LogP est la mesure la plus commune de la lipophilicité mais il en existe d'autres comme le LogD et le LogMA. Le LogD tient compte de l'état d'ionisation des molécules car c'est une mesure du LogP effectuée un pH donné. Le LogMA, ou affinité membranaire, est le logarithme du coefficient de partition entre les lipides constitutifs des membranes biologiques et l'eau, mesuré à pH physiologique.

Il existe différentes études recommandant l'utilisation du LogMA,¹⁷ ou du LogD,¹⁸ plutôt que du LogP. Il a cependant aussi été montré que l'affinité pour les membranes biologiques est moins dépendante du pH que le LogD,¹⁹ ce qui nuance les résultats cette dernière recommandation.

La lipophilicité des NEC permet entre autres d'anticiper l'amplitude de la distribution dans les

tissus, et la fixation protéique.²⁰

1.2.4 Solubilité et dissolution

La solubilité d'une molécule est sa capacité à se dissoudre dans un solvant pour former un mélange homogène. Il s'agit de la quantité maximale dissoute dans un volume donné. Elle est améliorée par l'augmentation de la surface de contact (e.g. nanoparticules), de la polarité, du nombre de liaisons hydrogènes, de la température, et/ou de la pression.²¹ La dissolution est le processus physico-chimique par lequel la molécule est intégrée dans le solvant (i.e. dissoute). Une des hypothèses importantes communément utilisée en PBPK est le fait que seules les molécules dissoutes sont capables d'interagir avec l'organisme, donc d'être absorbées. On considère également qu'une fois que les molécules sont absorbées, elles restent en solution dans les différents milieux de l'organisme (e.g. plasma, milieu intracellulaire, interstitium, et tous les compartiments PK). Ainsi, à la fois la vitesse de dissolution, et la quantité totale de NEC pouvant être dissoute dans chacun des compartiments à chaque instant (i.e. solubilité), ont un impact direct sur la dégradation, l'efflux, le métabolisme, et l'absorption des NEC. Certaines molécules lipophiles peuvent être incorporées dans les micelles formées sous l'action des sels biliaires, augmentant ainsi leur solubilité.

Pour les molécules ionisables, la solubilité et la dissolution dépendent aussi du pH du milieu considéré. Si une molécule en solution transite d'un compartiment avec un pH favorable à sa solubilité, vers un compartiment défavorable, on peut observer un phénomène de précipitation. Par exemple, à jeun l'acidité du pH de l'estomac augmente l'état d'ionisation de certains composés (i.e. bases faibles peu solubles), ce qui améliore leur solubilité. Dans les compartiments suivants du tractus gastro-intestinal, le pH est plus élevé, ce qui diminue leur potentiel de solubilité et entraîne une précipitation immédiate ou progressive. Ce phénomène peut affecter de façon significative la vitesse et l'importance de l'absorption orale.

La solubilité et la dissolution permettent par exemple de prendre en compte le délai entre le moment où la formulation arrive dans le tube digestif, et l'apparition de la NEC dans la circulation systémique.

Les informations concernant la solubilité et la dissolution issues d'expérimentations *in vitro* peuvent être : un point de solubilité intrinsèque, un ou plusieurs point de solubilité à un pH donné, un profil

de dissolution, etc. On peut aussi avoir une indication de l'augmentation de la solubilité induite par l'ionisation. Ces estimations peuvent être obtenues dans différentes conditions expérimentales. Il existe des milieux dits biorelevants avec des compositions plus proches de celles du tube digestif, incluant entre autres des sels biliaires. C'est le cas des milieux FaSSIF (Fasted State Simulated Intestinal Fluid) et FeSSIF (Fed State Simulated Intestinal Fluid).

1.2.5 pK_a

Le pK_a est le logarithme de la constante d'acidité K_a , une mesure quantitative de la force d'un acide en solution. C'est la constante d'équilibre de la réaction de dissociation d'une espèce acide dans le contexte des réactions acido-basiques. Plus cette constante K_a est élevée, plus la dissociation des molécules en solution est grande, et donc plus l'acide est fort. Une molécule présentant plusieurs fonctions acides aura autant de pK_a que de fonctions acides. Le pK_a de ces fonctions permet de déterminer leur état d'ionisation, en fonction du pH du milieu dans lequel elles se trouvent. Pour ce faire, on utilise l'équation de Handerson-Hasselbalch,²² avec HA l'acide et A^- la base conjuguées du couple acido-basique :

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (1.2)$$

L'ionisation d'une molécule va conditionner ses interactions avec l'organisme. On trouve plusieurs exemples, parmi les molécules présentes sur le marché, où l'ajout d'une fonction ionisable modifie la PK. On peut citer le cas de l'érythromycine, un antibiotique appartenant à la classe des macrolides, dont la structure chimique ne présente qu'une fonction basique. L'ajout d'une seconde fonction basique (i.e. azithromycine) augmente son volume de distribution, et diminue de moitié sa clairance.²⁰

Le pK_a permet aux logiciels de PBPK de calculer des informations comme les K_p , ou des profils de solubilité en fonction du pH. Ces profils servent ensuite pour déterminer les concentrations en NEC dans le tube digestif en fonction du pH.

1.2.6 Perméabilité

La perméabilité d'une molécule en biologie est sa capacité à diffuser à travers les barrières biologiques. En PK ces barrières sont en général constituées par une ou plusieurs couches cellulaires (e.g. épithélium intestinal, peau, barrière hémato-encéphalique). On distingue plusieurs types de perméabilités selon le passage emprunté par la NEC pour traverser les cellules. Lorsque la molécule diffuse entre les cellules des épithéliums on parle de perméabilité paracellulaire, lorsqu'elle diffuse à travers les membranes on parle de perméabilité transcellulaire. La perméabilité transcellulaire peut se faire de façon passive, par simple diffusion à travers les bicouches lipidiques constituant les membranes cellulaires, ou de façon active par le biais d'une molécule membranaire. Si la molécule aidant au transport membranaire nécessite de l'énergie on parle de transport actif, sinon on parle de transport passif.

La perméabilité effective (P_{eff}) d'une molécule correspond à sa vitesse de disparition d'une section du tube digestif, à l'équilibre. Les méthodes de détermination de la P_{eff} sont délicates et coûteuses (e.g. organes isolés perfusés, études *in vivo*).²³

Pour cette raison, la P_{eff} est généralement calculée à partir d'autres mesures de perméabilité déterminées expérimentalement, ou à partir des caractéristiques physico-chimiques. Différents modèles expérimentaux permettent d'étudier les variations de concentration de deux compartiments aqueux séparés par une membrane ou une couche de cellules. Ces modèles permettent de faire du screening et de la sélection de composé d'intérêts, d'obtenir des informations comme la perméabilité apparente (P_{app}), de déterminer des paramètres cinétiques d'absorption, et d'étudier différents mécanismes d'absorption (e.g. transport passif, transport actif, et efflux).

Différents matériaux peuvent être utilisés pour séparer ces deux compartiments aqueux, avec différentes propriétés :

- des membranes artificielles (modèle PAMPA pour Parallel Artificial Membrane Permeability Assay), permettant d'évaluer la diffusion transcellulaire passive ;
- des lipides de cerveau de porc (modèle PAMPA-BBB), permettant d'évaluer la perméabilité à travers la barrière hémato-encéphalique ;
- des cellules d'adénocarcinome colique différenciées en entérocytes (modèle Caco-2), permettant d'évaluer la perméabilité intestinale, en tenant compte des transports d'efflux ;

- des cellules rénales canines Madin-Darby (modèles MDCK et MDCK-MDR1), permettant en combinaison avec un substrat sélectif des P-gp, d'évaluer l'inhibition des P-gp par la NEC.

L'utilisation de lignées cellulaire humaines constitue une mesure plus biorelevante, car la NEC doit alors traverser de véritables cellules (i.e. bicouches lipidiques et milieu intracellulaire), similaires à celles rencontrées *in vivo*. Le modèle le plus couramment utilisé est le modèle Caco-2.

1.2.7 Classifications BCS et BDDCS

Deux classifications proposent de combiner des mesures *in vitro* de solubilité et de perméabilité pour prédire certains processus PK. Ce sont les classifications BCS²⁴ (Biopharmaceutics Classification System) et BDDCS²⁵ (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System). Les principales différences entre ces deux classifications sont leurs objectifs, et le critère de perméabilité utilisé. Le but de la classification BCS est de déterminer si la molécule étudiée peut faire l'objet d'une dispense d'étude de bioéquivalence. Celui de la classification BDDCS est de prédire la distribution du médicament et les potentielles interactions médicamenteuses dans le tube digestif, le foie, et éventuellement dans les reins et le cerveau. Dans les deux classifications la mesure de solubilité utilisée est la même. Il s'agit d'une estimation de la plus forte dose de NEC capable de se dissoudre dans 250 mL d'eau, sur un range de pH allant de 1 à 7.5, à 37°C. La NEC est considérée comme très soluble si, pour sa dose la plus importante disponible sur le marché, au pH où sa solubilité est la plus faible, elle est dissoute entièrement. Il s'agit d'une propriété de la NEC en formulation et non d'une propriété intrinsèque de la molécule. Les deux classifications diffèrent sur la mesure de la perméabilité intestinale : la classification BCS est fondée sur l'absorption gastro-intestinale, alors que la BDDCS est fondée sur le taux de perméabilité incluant l'activité métabolique.²⁶

La classification BCS comprend ainsi quatre classes²¹ :

Très solubles et très perméables (classe I) : les conditions d'appartenance à cette classe assurent une dissolution et une absorption de la NEC assez efficaces pour que le temps de transit intestinal ne limite pas l'absorption. Ces composés posent peu de problèmes au cours du développement du médicament.

Peu solubles et très perméables (classe II) : ces composés sont rapidement absorbés grâce à leur

grande perméabilité. C'est le processus de dissolution situé en amont qui limite la biodisponibilité, car les molécules non dissoutes pendant le temps de transit ne pourront pas être absorbées. En 2013, 70% des NEC en cours de développement appartenaient à cette classe.²⁷ De nombreux efforts sont donc déployés pour trouver des solutions afin d'améliorer la solubilité de ces composés. Parmi les techniques développées on peut citer :

- les modifications physiques : diminution de la taille des particules (e.g. micronisation, nano-suspensions), état cristallin polymorphe, formes amorphes et co-cristallisation, dispersions solides, solutions solides et techniques cryogéniques ;
- modifications chimiques : modification du pH, utilisation de tampons, dérivatisation, complexation, formation de sels ;
- l'ajout d'adjuvants comme des surfactants, des solubilisants ou des co-solvants.

Très solubles et peu perméables (classe III) : malgré une dissolution rapide, l'absorption de ces composés est limitée par leur difficulté à pénétrer l'épithélium intestinal. Parmi les solutions envisagées pour améliorer la perméabilité on trouve les nanoémulsions, l'ajout d'excipients comme des dérivés du chitosan ou des saponines, le séchage par atomisation-lyophilisation, les SMEDDS (Self-Micro-Emulsifying Drug Delivery Systems) et les SDEDDS (Self-Double Emulsifying Drug Delivery System).²⁸

Peu solubles et peu perméables (classe IV) : ces composés ont une mauvaise biodisponibilité souvent associée à une importante IIV. Pour améliorer leur absorption, les solutions présentées pour les classes II et III peuvent être utilisées et/ou combinées.

La classification BDDCS donne des indications sur les voies d'élimination potentielles des NEC chez l'Homme (i.e. métabolisme ou excrétion sous forme inchangée dans la bile ou les urines). Les quatre classes de la classification BDDCS sont définies ainsi :

- très solubles et très perméables/métabolisées (classe I) : l'effet des transporteurs est minimal dans le foie et le tube digestif ;
- peu solubles et très perméables/métabolisées (classe II) : l'effet des transporteurs d'efflux est prédominant dans le tube digestif, alors que le foie est affecté de façon équivalente par les transporteurs d'influx et d'efflux ;
- très solubles et peu perméables/métabolisées (classe III) : effet prédominant des transporteurs d'influx, modulable cependant par d'éventuels transporteurs d'efflux ;

- peu solubles et peu perméables/métabolisées (classe IV) : les transporteurs d'influx comme ceux d'efflux peuvent être importants.

1.3 Bases de données

Dans les logiciels de PBPK, on trouve en général une librairie de molécules exogènes (i.e. principes actifs, substrats, inhibiteurs ou inducteurs) ; une base de données recensant des informations sur des molécules endogènes (i.e. enzymes, transporteurs et autres protéines) impliquées dans la PK ; et des bases de données physiopathologiques décrivant les organismes étudiés. Les librairies de molécules exogènes permettent de modéliser les interactions médicamenteuses (DDI). Les librairies de molécules endogènes permettent d'inclure des modèles mécanistiques de métabolisme et de transport.

1.3.1 Bases de données physiopathologiques

Les bases de données physiologiques incluses dans les logiciels PBPK sont spécifiques d'une espèce donnée. Elles contiennent des données démographiques (e.g. âge, sexe, poids, taille), des métriques d'organes (e.g. volume, poids, maturation), la composition des tissus, et des informations hémodynamiques (e.g. débits, volumes, hémoglobémie). Ces informations sont issues de la littérature scientifique et peuvent être des statistiques, ou des fonctions d'autres métriques faciles à obtenir, telles que l'âge, la taille, le poids, ou l'indice de masse corporelle. Des informations sur la fonction digestive sont également incluses : temps de transit, pH gastro-intestinal, ainsi que des modifications de la physiologie digestive liées à la prise alimentaire (e.g. temps de transit, volume des fluides intestinaux, pH, flux sanguin, et concentration des sels biliaires).

En ce qui concerne la variabilité physiologique, des distributions statistiques sont implémentées pour prédire l'IIV des expositions. Il est en général possible de les personnaliser en modifiant les paramètres de position, de dispersion, et les modèles de distribution (e.g. distribution normale, log-normale). Ceci permet également de tenir compte de certaines situations physiopathologiques, en restreignant la distribution de certains paramètres à des valeurs pathologiques.

Ces bases de données existent pour tous les états physiologiques de l'Homme : prématurés, nouveau-

nés, enfants, adolescents, adultes, personnes âgées, et femme enceinte. Cela permet d'extrapoler un modèle développé dans une population à d'autres populations dont l'étude clinique est plus délicate. De même certains états pathologiques nécessitent une base de données adaptée : les débits sanguins (e.g. cancers du foie, cirrhose, insuffisance cardiaque), la modification de l'efficacité de certaines fonctions (e.g. insuffisants rénaux, diabète), ou la modification du volume de certains organes (e.g. obésité, accidents vasculaires cérébraux).

Il est également possible de travailler avec des bases de données physiopathologiques animales. Il faut noter cependant qu'en général dans les logiciels de PBPK, les bases de données animales sont moins détaillées en termes de variabilité interindividuelle. En effet, si pour l'Homme les études cliniques de phase II et III ont entre autres pour objectif d'étudier la variabilité de la PK dans la population, les études pré-cliniques sur l'animal sont réalisées sur des clones pour diminuer cette variabilité. Au stade pré-clinique l'objectif est de réduire la variabilité interindividuelle pour augmenter la précision des paramètres PK estimés. Ainsi les bases de données PBPK n'intègrent peu ou pas de variabilité interindividuelle chez les animaux, de distinction mâle/femelle, ou de modifications liées à l'âge ; ou alors de façon sommaire par simple extrapolation linéaire.

1.3.2 Librairies de molécules endogènes

Les petites molécules interagissent souvent avec les molécules endogènes (e.g. enzymes, transporteurs, protéines sanguines). Tous les processus PK sont susceptibles d'être affectés par des interactions entre la NEC et des molécules endogènes, et particulièrement le métabolisme. Pour la plupart de ces molécules, leur concentration varie selon les tissus et dans le temps. Les librairies de molécules endogènes permettent de modéliser de façon mécanistique les interactions entre les NEC et ces molécules. Pour ce faire les librairies recensent des données comme l'abondance, l'expression régionale, l'ontogénie, l'IIV, les polymorphismes et leur fréquence, et le turn-over des protéines ou demi-vie. Ces informations sont issues de données publiées dans la littérature. Ces librairies incluent les principales enzymes impliquées dans le métabolisme comme les cytochromes (CYP), les UDP-Glucuronyl Transferases (UGT) ou les estérases, ainsi que les principaux transporteurs comme ceux des super familles ATP Binding Cassette (ABC) ou Solute Carrier (SLC). En général les logiciels permettent aussi de créer ses propres molécules endogènes.

Il faut noter que si les transporteurs sont présents dans ces librairies, il s'agit en général de données

d'expression relative car très peu de données d'expression absolue sont publiées. La détermination de l'expression des transporteurs est plus difficile que celle des enzymes.

1.3.3 Librairies de molécules exogènes

Ces librairies sont très utiles pour modéliser et simuler les études d'interactions médicamenteuses. Il s'agit en général de molécules substrat, inducteur, et/ou inhibiteur des principales enzymes impliquées dans le métabolisme. La plupart de ces molécules sont référencées par la FDA dans une liste de molécules recommandées pour les études DDI.²⁹ Pour chaque molécule les éléments nécessaires à l'élaboration d'un modèle PBPK sont enregistrés (e.g. poids moléculaire, pK_a , solubilité, f_u , LogP). Certains logiciels proposent parmi ces molécules des anticorps monoclonaux.

1.4 Structure des différents modèles de (L)ADME

Cette section explique comment l'assemblage de différents modèles mathématiques permet de faire des prédictions PK à partir des propriétés physico-chimiques ou *in vitro* de la NEC. Ce sont des modèles mathématiques assez simples. On trouve des modèles compartimentaux reliés entre eux par des constantes de transfert. Les échanges entre les compartiments sont traduits en équations différentielles ordinaires par la loi d'action des masses. Les équations décrivant les concentrations dans chacun des compartiments sont les solutions de ces équations différentielles. Elles sont déterminées par les logiciels par intégration numérique.

Ces modèles mathématiques sont combinés à d'autres équations décrivant des processus comme la libération, la dissolution, les cinétique enzymatiques, etc.

1.4.1 Libération dissolution et précipitation

Les processus aboutissant à la mise en solution de la NEC à partir de la formulation sont la libération et la dissolution. Elles se déroulent dans la lumière du tube digestif. La libération est le processus de désagrégation qui transforme la formulation orale solide en particules. La dissolution permet aux molécules de NEC présentes dans les particules, de se dissoudre dans les liquides du

tube digestif. Ces deux processus peuvent être représentés de façon mécanistique par différents modèles mathématiques à partir de caractéristiques physico-chimiques. Ils peuvent aussi être représentés grâce à des fonctions mathématiques (e.g. first-order, weibull, Lint80) paramétrées sur des données de désagrégation/dissolution *in vitro*. Dans les modèles PBPK ces modèles peuvent être inclus dans des modèles compartimentaux, au sein des compartiments représentant la lumière du tube digestif.

Il existe différents modèles de dissolution mécanistiques. Ils permettant de simuler la cinétique de dissolution des particules à partir de paramètres comme la densité des particules libérées, la solubilité, le coefficient de diffusion, l'épaisseur de la couche de diffusion, la concentration lumenale en sels biliaires, ou la distribution de la taille des particules.

Les modèles de Johnson³⁰ et de Noyes-Whitney³¹ tiennent compte de la modification du rayon des particules au cours du processus de dissolution des particules cylindriques. Les modèles Wang and Flanagan^{32,33} et Diffusion Layer Model (DLM) sont adaptés aux particules sphériques. Le modèle de dissolution instantanée suppose une dissolution instantanée de la NEC et permet l'inclusion d'une limite de solubilité maximum. Le modèle du Z-factor est particulièrement adapté aux molécules BCS de classe II.³⁴ Il inclut un paramètre supplémentaire, le Z-factor calculé à partir de différents profils de dissolution *in vitro*, ce qui apporte des informations supplémentaires sur la solubilité. Certains de ces modèles prennent en compte l'effet des sels biliaires et/ou des nanoparticules. A l'exception du modèle de dissolution instantanée, ces modèles sont de la forme suivante :

$$\frac{dm}{dt} = A \frac{D}{d} (C_s - C_b) \quad (1.3)$$

Où m est la masse de matériel dissous, t le temps, A l'aire de la surface de l'interface entre la particule se dissolvant et le solvant, D le coefficient de diffusion, d l'épaisseur de la couche de dissolution du solvant à la surface des particules, C_s la concentration de la NEC à la surface de particules, et C_b la concentration de la NEC dans le solvant.

En parallèle de ces modèles de dissolution, il existe des modèles de précipitation. En général ce sont des modèles avec une cinétique d'ordre 1, avec ou sans délai, et certains permettent d'inclure un seuil critique de supersaturation, ou des processus de nucléation homogènes ou hétérogènes.

1.4.2 Absorption

La combinaison de modèles d'absorption mécanistiques, de bases de données physiologiques et d'informations sur la NEC générées *in vitro* permet d'identifier les mécanismes limitant l'absorption et leurs sources de variabilité. Ce type d'approche est bien adapté pour soutenir le développement galénique.

Les modèles d'absorption sont en général une représentation compartimentale du tube digestif, dont les différentes parties luminales (i.e. estomac, duodenum, jejunum, ileum et colon) sont représentées par un ou plusieurs compartiments. C'est à l'intérieur de ces compartiments que se déroulent les processus de libération, dissolution, solubilisation, et de précipitation. En parallèle de ces compartiments sont implémentés d'autres compartiments représentant les entérocytes. Cette organisation permet de représenter par deux constantes de transfert les phénomènes d'absorption et de sécrétion. Des processus de métabolisation et de transport peuvent être ajoutés dans chaque compartiment, dont les entérocytes. La NEC présente dans les entérocytes peut ensuite diffuser dans les veines digestives, puis dans la veine porte via des constantes de transfert. Elle peut alors se répandre dans l'ensemble de l'organisme. Ces modèles incluent également une représentation du cycle entéro-hépatique via un compartiment spécial pour la vésicule biliaire et une constante de transfert permettant d'évacuer la NEC, et éventuellement ses métabolites, dans le compartiment représentant le duodénum.

Les bases de données physiologiques comprennent les volumes des fluides entériques résiduels et de leurs sécrétions quotidiennes (e.g. bile, sucs gastriques, suc pancréatiques). Cela permet d'adapter les volumes de liquides nécessaires au calcul des concentrations.

Il existe différents modèles d'absorption : Compartmental Absorption and Transit (CAT),³⁵⁻³⁹ Advanced Compartmental Absorption and Transit (ACAT),⁴⁰ Advanced Dissolution Absorption and Metabolism (ADAM), Multi-layer-ADAM (M-ADAM), PK-Sim[®] Absorption (PKSA),^{41,42} etc. La méthode de migration des espèces dissoutes et non dissoutes à travers les compartiments du tube digestif la plus commune dans ces modèles est celle des constantes de transfert. Un autre type de modèle représentant le tube digestif par un unique compartiment tubulaire a déjà été proposé.^{43,44} Les variations des propriétés physiologiques étaient représentées de façon spatiale. La concentration luminale était décrite grâce à une fonction de transit supposant une distribution nor-

male de la NEC dans le tube. Cette approche était une alternative plus réaliste dans la mesure où le tube digestif est aussi continu. Cependant les outils mathématiques nécessaires n'étaient plus de simple équations différentielles, ce qui rendait l'intégration numérique du modèle trop compliquée.

Les constantes de transfert permettant le passage de la NEC du compartiment luminal au compartiment entérocytaire sont extrapolées à partir de données de perméabilité cellulaire obtenues *in vitro* et de gradients de concentration calculés de chaque côté des parois cellulaires. Il existe des modèles de perméabilité transcellulaire mais aussi des modèles paracellulaires (i.e. Adson⁴⁵ and Zhimin⁴⁶).

1.4.3 Distribution

Le processus de distribution peut être représenté par un modèle physiologique compartimental, où les compartiments représentent les tissus disponibles pour la diffusion du médicament et leurs connexions. Ce processus peut être évalué quantitativement par le volume de distribution apparent reflétant l'importance de la diffusion de la NEC dans les tissus. Ce volume à l'équilibre peut être évalué en ajoutant le volume sanguin (ou plasmatique) à la somme des volumes des tissus multipliés par leurs coefficients de partition sang/tissus (ou plasma/tissus) respectifs. On utilise deux types de représentation des organes, correspondant à deux degrés de précision différents. La description la plus détaillée, donc la plus mécanistique utilise au moins un compartiment par organe. Un nombre de compartiment supérieur par organe permettrait de représenter les secteurs interstitiels ou intracellulaires par exemple. On parle de modèles full PBPK. On peut également choisir une représentation plus restreinte et représenter par un seul compartiment plusieurs organes ayant des caractéristiques similaires vis à vis de la NEC (e.g. tissus lipophiles, hydrophiles, très perfusés, peu perfusés, exprimant un transporteur). On parle alors de modèle minimal PBPK. Ces modèles ont en général 1, 2 ou 3 compartiments (i.e. modèles mono-, bi-, ou tri- compartimentaux).

Lorsque le passage entre deux compartiments représente une barrière physiologique (e.g. compartiment luminal/entérocyte, plasma/organe ou entérocyte/bile), la diffusion est représentée par une constante de transfert et le phénomène limitant la vitesse de diffusion est le débit de perfusion. On parle de modèles limités par la perfusion. Lorsque des transporteurs sont impliqués dans le passage de ces barrières physiologiques, ce sont les caractéristiques cinétiques du couple NEC/transporteur qui sont limitantes. On parle alors de modèles limités par la perméabilité. On

peut noter que même si un transporteur est impliqué, mais que les concentrations sont saturantes, on retrouve un modèle limité par la perfusion.

Indépendamment de la prise en charge de la NEC par les transporteurs, la NEC se répartit dans les différents compartiments du modèle selon son affinité pour la composition des tissus et son aptitude à passer les membranes. Les constantes de diffusion de la NEC dans chaque tissu sont les coefficients de partition tissulaires. Ils sont calculés à partir de propriétés physico-chimiques de la NEC (e.g. lipophilicité, ionisation) et de la composition des différents tissus (fraction lipidique, aqueuse, protéique). Différentes formules existent pour calculer ces K_p .²² La méthode de Poulin and Theil,^{7,47-49} modifiée par Berezhkovskiy,⁵⁰ nécessite la lipophilicité, la fixation aux protéines plasmatiques, et le pK_a pour prédire à priori les K_p des tissus adipeux et non adipeux, pour les molécules neutres et ionisables. Ses prédictions ne sont pas précises pour les bases lipophiliques cationiques (i.e. bases fortes avec $pK_a \geq 7$), car elle ne prend pas en compte les interactions ioniques des molécules avec les lipides chargés des membranes cellulaires. La méthode de Rodgers and Rowland⁵¹⁻⁵⁴ tient compte des variations de concentration des compartiments correspondant aux organes d'élimination, et des interactions électrostatiques entre les molécules et les phospholipides acides des membranes cellulaires. Cette méthode améliore les prédictions des bases modérées à fortes et des zwitterions aux fonctions très acides. La méthode de Schmitt⁵⁵ intègre explicitement les interactions entre molécules chargées et phospholipides chargés. Cette méthode présente de bonnes performances pour les bases et tous les zwitterions. La méthode la plus récente est celle de Rodgers and Rowland complétée par les équations à l'équilibre de Fick-Nernst-Planck. Elle améliore les prédictions pour les bases fortes en considérant la contribution de la perméabilité ionique à travers les membranes cellulaires sur la distribution de la NEC.

Lorsque les modèles ont des options pour la modélisation des protéines thérapeutiques (anticorps), ils proposent en général le modèle de distribution adapté (i.e. incluant les récepteurs FcRn). Les protéines thérapeutiques sont des macromolécules avec une taille très supérieure aux petites molécules classiques. Les processus de distribution et de transport classique ne sont pas possible. Elles sont prises en charge par ces récepteurs FcRn exprimés à la surface des cellules. Ces récepteurs ainsi qu'une base de données décrivant leur distribution dans l'organisme et leur expression en fonction de l'âge est donc nécessaire pour modéliser ce type de molécules.

1.4.4 Élimination/Métabolisme

La diminution de la quantité de NEC de l'organisme peut être consécutive à deux phénomènes, soit une transformation chimique de la NEC (i.e. métabolisme) soit une élimination dans les fèces, les urines ou la bile (i.e. élimination). L'élimination comme le métabolisme peuvent être représentés de façon non mécanistique par une clairance (cinétique linéaire), ou de façon mécanistique en utilisant un modèle non linéaire d'enzyme ou de transporteur. Le modèle enzymatique le plus utilisé est le modèle de Michaelis-Menten, il s'agit d'une cinétique non linéaire. D'autres modèles peuvent être utilisés comme le modèle E_{max} .

Les processus de métabolisme peuvent avoir lieu dans tous les tissus de l'organisme, ceux d'élimination sous forme inchangée sont plus limités (e.g. reins, vésicule biliaire). La dégradation de la NEC peut aussi avoir lieu dans la lumière du tube digestif sous l'action de processus chimiques, enzymatiques, ou microbiens. Elle peut y être modélisée de différentes façons à l'échelle globale ou régionale (i.e. par compartiments). Du fait de leur localisation les enzymes et les transporteurs de l'intestin, et du foie jouent un rôle prépondérant dans l'élimination de la NEC. L'effet de premier passage s'ajoute à leur implication dans le métabolisme systémique.

1.4.5 Biodisponibilité

La biodisponibilité F correspond à la proportion de la dose administrée atteignant la circulation systémique. Elle peut être déterminée expérimentalement en faisant, pour une même dose, le ratio entre l' AUC d'une administration IV (AUC_{IV}) et celle d'une administration extravasculaire (AUC_{EV}). Le ratio obtenu correspondra à la biodisponibilité de la forme extravasculaire administrée. F peut aussi être calculée en faisant le produit des fractions atteignant le cytosol des entérocytes (F_A), échappant au métabolisme entérocytaire (F_G), et au métabolisme hépatique (F_H) :

$$F_{orale} = \frac{AUC_{EV}}{AUC_{IV}} = F_A \cdot F_G \cdot F_H \quad (1.4)$$

La F_{orale} est une information indispensable pour l'identification des paramètres PK de distribution et d'élimination lors d'une administration *per os*. Sans cette valeur, les paramètres calculés sur les profils PO sont des paramètres apparents. Ils reflètent les processus de distribution et d'élimina-

tion, mais aussi ceux de l'absorption. Il est alors difficile d'extrapoler ces informations à d'autres formulations, ou à des administrations IV.

1.5 Logiciels de PBPK

Depuis une quinzaine d'années la PBPK est de plus en plus utilisée dans le développement pharmaceutique. En particulier lors des phases pré-cliniques, elle permet d'obtenir des estimations du comportement PK des NEC. Au cours des stades précoces du développement, des simulations peuvent aider à identifier les doses des premières études chez l'homme (FIH), estimer l'exposition systémique et la variabilité interindividuelle, déterminer des leviers d'amélioration potentiels de la biodisponibilité par des modifications de formulation, et prédire l'impact de la prise alimentaire concomitante à l'administration du médicament.

Les avantages des modèles PBPK pour ces objectifs sont clairs : ils permettent d'utiliser l'ensemble des informations générées à propos de la NEC et de les intégrer dans un unique modèle pour que la contribution de ces différents paramètres au profil plasmatique puisse être déduite. La PBPK permet également l'exploration virtuelle de la valeur des paramètres ainsi que l'impact de ces variations sur la biodisponibilité orale. Cela permet par exemple de donner des objectifs concrets aux galénistes, ou plus généralement d'orienter le développement.

Au fur et à mesure de l'avancée du développement pharmaceutique, les modèles PBPK sont mis à jour avec les nouvelles données générées. Celles-ci sont en effet de plus en plus précises et fiables depuis les premières données pré-cliniques jusqu'aux dernières données cliniques, et supposées donner un modèle plus précis. Une utilisation appropriée des modèles PBPK et de leurs simulations peut diminuer à la fois le temps, et le coût du développement pharmaceutique. Les modèles PBPK peuvent être construits de façon prospective exclusivement, en utilisant uniquement des données issues d'études pré-cliniques pour prédire la PK chez l'Homme, ou de façon rétrospective à partir de profils PK chez l'Homme.

Les logiciels PBPK sont souvent accompagnés d'outils complémentaires. On trouve des modules de QSAR permettant de déterminer des paramètres physico-chimiques et des paramètres PK à partir de structures moléculaires, des modules d'IVIVC (*in vitro-in vivo* Correlation) permettant d'évaluer la corrélation entre des profils de libération générés *in vitro* et des données observées, ou une

biodisponibilité absolue. Les corrélations obtenues par IVIVC permettent ensuite de prédire des profils temps-concentrations pour des formulations relativement similaires avec différents profils *in vitro*. Certains de ces logiciels sont aussi compatibles avec d'autres logiciels de programmation comme MATLAB⁵⁶ ou R.⁵⁷ Cela permet de pouvoir utiliser des algorithmes non implémentés dans les logiciels de PBPK, par exemple pour analyser des résultats ou faire des simulations.

Il existe de nombreux logiciels de PBPK. On peut citer : SimCYP[®], GI-Sim[®], GastroPlus[™] et PK-Sim[®] avec MoBi[®], son logiciel compagnon de modélisation/simulation à différentes échelles (e.g. moléculaire, cellulaire, tissulaire, organique, systémique et *in vitro*). Les particularités des logiciels utilisés dans cette étude sont présentées dans la partie matériel et méthodes.

1.5.1 Méthodes d'estimation des paramètres

Il existe différents algorithmes permettant d'estimer un ou plusieurs paramètres d'un modèle PBPK à partir de données observées (i.e. approche 'top-down'). Cela permet par exemple de profiler une formulation optimale, ou d'ajuster des paramètres d'input issus de mesures non biorelevantes. L'estimation des paramètres à partir de données observées est un problème d'optimisation. Les algorithmes minimisent les différences entre les données observées et les données prédites obtenues en variant le (ou les) paramètre(s) d'input à identifier, dans un intervalle donné. La difficulté du problème varie selon le nombre de paramètres à optimiser, la taille de l'intervalle choisi, la complexité du modèle, et la qualité des estimations initiales.

On peut citer par exemple : Hooke-Jeeves (HK), Nelder-Mead (NM), les algorithmes génétiques (GA), les méthodes hybrides (GA combinés avec NM ou HJ), Expectation maximization, Monte-Carlo et Levenberg-Marquardt.

1.5.2 Analyses de sensibilité

Les logiciels de PBPK permettent de prédire grâce à des modèles mécanistiques des profils temps-concentrations, à partir de caractéristiques physico-chimiques et de données *in vitro*, que l'on peut considérer comme des paramètres d'input. Des paramètres PK peuvent ensuite être calculés sur les profils prédits pour quantifier les processus PK (e.g. AUC , T_{max} , C_{max}), considérés comme des

paramètres d'output. Dans un modèle PBPK, une analyse de sensibilité permet d'étudier l'impact des variations d'un paramètre d'input sur un paramètre d'output. Lorsque la sensibilité est élevée cela signifie que de faibles variations du paramètre d'input modifient significativement le paramètre d'output. Les résultats des analyses de sensibilité permettent d'améliorer l'interprétation des résultats, et d'optimiser le développement du médicament. Une sensibilité importante à des paramètres déterminés *in vitro* nécessitera la prise en compte de la précision des mesures effectuées dans l'interprétation des résultats. La mise en évidence d'une sensibilité à des paramètres de formulation donnera des indications aux galénistes sur les possibilités d'amélioration de l'absorption.

La sensibilité peut être exprimée de différentes façons : par un indice de sensibilité, ou un spider plot. L'indice de sensibilité est une quantité sans dimension. Un indice de -1 implique qu'une augmentation de 10% du paramètre d'input induit une diminution de 10% sur le paramètre d'output. Un spider plot est un graphique qui montre les variations d'un paramètre PK en fonction des variations d'un paramètre d'input. Pour calculer les variations des paramètres PK, on réalise des simulations successives en variant un seul paramètre d'input à la fois. On observe ensuite les variations des paramètres PK qui en résultent.

1.6 Évaluation des modèles

L'évaluation d'un modèle consiste à évaluer les prédictions obtenues par des simulations reproduisant le design d'essais cliniques (i.e. mêmes individus et mêmes posologies), dont on a des observations. On trouve deux types de prédictions : dans l'individu moyen (i.e. pas de prise en compte de la variabilité interindividuelle), et dans la population en simulant de nombreux individus pour pouvoir calculer un intervalle de prédiction.

Les agences réglementaires ont publié des guidances relatives à la modélisation PBPK. La guidance de l'EMA est plutôt orientée sur les bonnes pratiques de rédaction d'un rapport de PBPK,⁵⁸ que sur l'évaluation des modèles. La guidance de la FDA⁵⁹ ne recommande pas de méthode d'évaluation particulière. Elle souligne que les méthodes d'évaluation dépendent des données cliniques disponibles. Des bonnes pratiques pour l'évaluation des modèles PBPK ont été proposées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS),⁶⁰ et ont été discutées dans le cadre de revues réglementaires publiées dans la littérature. Cependant, il n'existe aucune obligation réglementaire pour évaluer la

qualité d'un modèle, que ce soit à des fins exploratoires, ou de publication. Il n'existe pas non plus de consensus quant aux critères à utiliser selon l'utilisation du modèle. En général, les méthodes d'évaluation sont présentées dans le contexte d'utilisation du modèle. Une publication plus récente suggère de définir les critères d'évaluation en amont de la construction du modèle.⁶¹ Elle suggère également d'utiliser un facteur 2 (i.e. prédictions comprises entre la moitié et le double des observations) comme critère d'acceptation d'un modèle, mais de réduire ce facteur pour les NEC à faible index thérapeutique. Une revue de modèles PBPK publiés dans la littérature montre que ce critère du facteur 2 était utilisé dans 22% des modèles étudiés.⁶²

Les performances prédictives des modèles peuvent être évaluées par inspection visuelle, et en calculant le ratio paramètres PK prédits/observés (e.g. $AUC_{0-tlast}$, C_{max} et T_{max}).

L'évaluation visuelle consiste à inspecter la superposition des profils PK prédits dans l'individu moyen et/ou dans la population, et des observations cliniques. Les prédictions sont considérées comme correctes dans l'individu moyen si le profil passe au milieu des observations. Un profil passant au-dessus ou au-dessous traduirait respectivement une surestimation, ou une sous-estimation de l'exposition. L'intervalle de prédiction délimité par les 5^{ème} et 95^{ème} percentiles représente les prédictions dans la population. Elles sont considérées comme correctes lorsqu'au moins 90% des observations sont comprises dans cet intervalle. Il faut également que l'amplitude de la variabilité prédite soit cohérente avec les observations : l'intervalle ne doit pas contenir les observations parce qu'il est trop large. Un intervalle démesuré traduit une variabilité surestimée.

Les ratios paramètres PK prédits/observés (e.g. $AUC_{0-tlast}$, C_{max} , T_{max} , demi-vie, etc.) sont évalués en les comparant à l'intervalle [0.5 - 2]. Les prédictions sont considérées comme correctes lorsque la valeur du ratio est comprise dans cet intervalle. Il correspond au critère du facteur 2. Un ratio supérieur à deux montre que le modèle prédit le paramètre à plus du double de la valeur obtenue à partir des données observées. Inversement, un ratio inférieur à 0.5 montre que le modèle prédit une valeur inférieure de moitié à celle obtenue à partir des observations.

2 Matériel et méthodes

2.1 Méthodes

La comparaison des logiciels a été réalisée en deux étapes. Les logiciels ont d'abord fait l'objet d'une revue des options de modélisation des processus PK : aspects biopharmaceutiques, distribution, métabolisme et élimination. Leurs performances prédictives ont ensuite été évaluées chez l'homme en prédisant la PK de deux molécules appartenant à des classes différentes de la BCS.

2.1.1 Revue des options de modélisation

La revue des options de modélisation a été réalisée à travers l'interface graphique des logiciels, en recherchant des mots clés dans les manuels d'utilisateurs, et en échangeant avec des experts. Une première partie de la revue des options était consacrée à l'ergonomie des logiciels, incluant l'importation des données. Une seconde partie comparait les bases de données des trois logiciels, en raison des nombreuses informations nécessaires à la construction des modèles PBPK. Enfin, une troisième partie a permis de comparer la structure des modèles d'absorption, de distribution, de clairance, de cinétique enzymatique (incluant les transporteurs) ; ainsi que les méthodes de détermination des K_p .

2.1.2 Construction des modèles

Pour chaque molécule A et B un modèle PBPK avait déjà été développé en interne dans SimCYP[®]. Il a été considéré comme modèle de référence puisque qualifié sur un plus grand nombre d'observations cliniques que celles disponibles dans cette étude. Chacun de ces deux modèles a été transposé dans un logiciel comparatif : PK-Sim[®] ou GastroPlus[™]. Dans un premier temps le plus fidèlement possible ('modèle brut'), puis optimisés selon les options respectives des logiciels ('modèles optimi-

sés'). L'étape d'optimisation a été réalisée de façon séquentielle. Premièrement par une analyse de sensibilité des modèles bruts, pour déterminer les paramètres d'input ayant un impact important (i.e une sensibilité > |0.1|) sur les prédictions temps-concentrations. Les paramètres ainsi identifiés ont ensuite été estimés à partir des données cliniques. Dans cette étude on va supposer que les bases de données physiologiques sont correctes, les paramètres physiologiques impactant la PK seront donc pas retenus pour l'optimisation des modèles. L'estimation des paramètres n'a été possible qu'avec PK-Sim[®], puisque le module 'Optimization' de GastroPlus[™] n'était pas disponible.

2.1.3 Évaluation des performances prédictives

Les performances prédictives des modèles ont été évaluées selon deux critères : 1) inspection visuelle de la superposition des profils PK prédits dans l'individu moyen et de l'intervalle de prédiction de 90%, avec les observations cliniques; et 2) l'évaluation du ratio paramètres PK prédits/observés pour l' $AUC_{0-t_{last}}$, le C_{max} et le T_{max} .

Les prédictions ont été obtenues par des simulations reproduisant le design des essais cliniques dont sont issues les données observées : mêmes individus (i.e nombre et âge), et mêmes posologies (cf Annexe A). Deux types de prédictions ont été réalisées : dans l'individu moyen, et dans la population en simulant 100 individus pour pouvoir calculer un intervalle de prédiction de 90%.

Les ratios paramètres PK prédits/observés ont été calculés pour chaque dose, dans chaque étude. Les paramètres prédits étaient calculés à partir des prédictions dans l'individu moyen. Les paramètres observés correspondent à la moyenne (ou la médiane pour T_{max}) des paramètres PK individuels issus des rapports PK, calculés à partir des profils individuels temps-concentrations observés. L' $AUC_{0-t_{last}}$ était calculée entre l'administration (t_0) et l'heure du dernier prélèvement sanguin (t_{last}). Une méthode trapézoïdale linéaire et logarithmique a été utilisée dans les rapports PK et les logiciels pour le calcul des AUC . Le manuel utilisateur de GastroPlus[™] est le seul à ne pas fournir d'informations sur la méthode de calcul utilisée. Les prédictions étaient considérées comme acceptables quand les ratios des paramètres PK prédits/observés étaient compris dans l'intervalle [0.5 - 2].

Pour simplifier la lecture des résultats, seules les graphiques de quelques doses sont présentés dans la partie résultats. L'ensemble des graphiques sont disponibles en annexe.

2.2 Matériel

2.2.1 Logiciels de PBPK

Les profils PK présentés dans ce rapport ont été générés en utilisant R version 3.4.0 et le package de graphisme ggplot2 version 2.2.1.

GastroPlus™

Le logiciel GastroPlus™ (Simulation Plus, Inc., Lancaster, CA, USA^{35,40}) a été initialement développé pour étudier l'impact de la formulation des médicaments administrés *per os* sur l'absorption gastro-intestinale et la biodisponibilité. À Technologie Servier, ce logiciel avait été acquis comme outil pour le développement galénique. En conséquence, seuls les modules relatifs à la description des processus biopharmaceutiques étaient disponibles pour cette étude : les modules ADMET Predictor™, et PKPlus™. ADMET Predictor™ est un module de QSAR. PKPlus™ permet de décrire la distribution avec des modèles mono-, bi- ou tri-compartmentaux. Parmi les modules non disponibles on peut citer le module de métabolisme et d'élimination 'Metabolism and Transporter', et le module de distribution PBPKPlus™. Ils permettent respectivement de modéliser des cinétiques dépendantes d'enzymes et/ou de transporteurs, et la description des processus de distribution par des modèles mécanistiques. Dans ce travail, c'est la version 9.0 de GastroPlus™ qui a été utilisée.

SimCYP®

Le logiciel SimCYP® (SimCYP Ltd., Sheffield, UK^{63,64}) a été initialement développé pour faire de l'extrapolation *in vitro-in vivo*, estimer la clairance des principes actifs et prédire les interactions médicamenteuses à l'équilibre. La base de données physiologique humaine de SimCYP® est implémentée avec une attention particulière pour les variabilités intra- et interindividuelles inhérentes aux différents processus PK.⁶⁵ C'est la version 16.1 qui a été utilisée pendant cette étude.

PK-Sim®

Le logiciel PK-Sim® (Bayer Technology Services GmbH, Leverkusen, Germany^{43,44,66}) fait partie du groupe de logiciels 'Open Systems Pharmacology', formellement connu sous le nom de 'Systems Biology Software Suite' (<http://www.open-systems-pharmacology.org/>). Il a été initialement développé pour prédire la fraction absorbée et estimer des paramètres à partir de données *in vitro* ou *in vivo* aux stades précoces du développement du médicament. Son évolution permet aujourd'hui des applications beaucoup plus larges. C'est la version 7.0.0 de PK-Sim® qui a été utilisée lors de cette étude. MoBi®, son logiciel compagnon, n'a pas été utilisé.

2.2.2 Données

Deux molécules et cinq études cliniques ont été utilisées pour évaluer les performances prédictives des logiciels. Les paramètres physico-chimiques, les données *in vitro*, ainsi que les concentrations plasmatiques des molécules utilisées pour cette étude ne sont pas disponibles publiquement. Elles ont été générées en interne pendant le développement du médicament. Pour des raisons de confidentialité, les unités des profils et des paramètres PK ne seront pas précisées. Les valeurs physico-chimiques sont aussi approximées dans le texte. Les détails du design des études cliniques dont sont issues les observations sont présentés dans l'Annexe A.

Molécule A

La molécule A est une molécule appartenant à la classe I de la BCS. C'est une molécule avec un fort effet de premier passage : elle est rapidement et presque complètement absorbée mais présente une biodisponibilité de 40%. Elle est modérément distribuée (V_{ss} de 100 L), et présente une fraction plasmatique libre de 30%. La molécule A est rapidement éliminée (demi-vie de 2 h), métabolisée à 80% par les cytochromes P450 (CYP) 3A4, générant parmi d'autres métabolites le métabolite MA, et excrétée à 20% sous forme inchangée par le rein. La molécule A est également un substrat faible de la P-gp. La fraction F_G est estimée à 0.5 à partir des données *in vivo*.

Les observations plasmatiques (profils temps-concentrations et paramètres PK) utilisées pour l'évaluation des performances prédictives sont issues de deux études d'escalade de dose de phase I. Ces

études ont été réalisées chez des hommes volontaires sains, âgés de 18 à 35 ans pour l'étude AS1, et de 18 à 30 ans pour l'étude AS2. L'étude AS1 consistait en une prise unique de gélules *per os*, à jeun. Neuf doses différentes (0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 24, 32 et 40 mg) ont été administrées à neuf groupes de six sujets. Le groupe recevant 32 mg comprenait trois sujets supplémentaires. L'étude AS2 consistait en une dose unique administrée par voie IV. Six doses différentes (1, 2, 4, 8, 12 et 24 mg) ont été administrées à six groupes de huit sujets. Pour ces deux études, 14 échantillons sanguins ont été collectés dans les 24 heures suivant l'administration, dont un avant l'administration (pré dose). Les concentrations en métabolite MA ont été déterminées uniquement dans les échantillons de l'étude AS2.

Deux études supplémentaires sont disponibles pour une validation externe : AVE1 et AVE2. Ces observations plasmatiques sont issues de phases d'études DDI sans co-administration. Les données de l'étude AVE1 ont été observées après une administration unique *per os* d'un comprimé de 10 mg chez six sujets. Dix prélèvements sanguins par sujet ont été réalisés dans les 24 heures suivant l'administration, dont un pré dose. Les données de l'étude AVE2 ont été observées après une administration répétée d'un comprimé de 10 mg *per os* chez onze sujets (deux fois par jour les deux premiers jours, puis une administration unique le matin du troisième jour). Neufs prélèvements sanguins par sujet ont été réalisés dans les 12 heures suivant la dernière administration, dont un pré dose.

Molécule B

La molécule B est une molécule appartenant à la classe II de la BCS. Des études *in vitro* sur des cellules épithéliales intestinales humaines (Caco-2) prédisent une grande perméabilité chez l'homme. Cependant la biodisponibilité estimée à partir de données cliniques est inférieure à 10%. La molécule B présente donc des problèmes d'absorption. La fraction plasmatique non liée est très faible (0.5%). L'élimination rénale est négligeable. 60% de l'élimination enzymatique est réalisée par les CYP 1A2 et 2C8. Les enzymes impliquées dans les 40% restants sont inconnues. La demi-vie apparente est de 7 h. Pour améliorer la solubilité de cette molécule une formulation particulière a été développée : des gélules d'extrudât broyés. Les observations plasmatiques (profils temps-concentrations et paramètres PK) utilisées pour évaluer les performances prédictives sont issues d'une étude clinique d'escalade de dose de phase I (étude BS1). Le médicament était admi-

nistré par voie orale à des hommes volontaires sains âgés de 18 à 45 ans, à jeun. Quatre doses (10, 20, 50 et 100 mg) ont été administrées à un total de 32 sujets (i.e 8 sujets par dose). 13 échantillons plasmatiques ont été prélevés, juste avant l'administration et pendant les 72 heures suivant l'administration. Aucune donnée IV n'était disponible.

2.2.3 Modèles SimCYP® de référence

Les modèles PBPK de SimCYP® ont été construits indépendamment de cette étude. Ils ont été choisis comme modèles de référence puisqu'ils ont été qualifiés sur un plus grand nombre de données observées que celles disponibles pour cette étude. La section suivante présente les paramètres d'input utilisés dans ces modèles de référence pour les trois entités chimiques modélisées (A, MA et B). Ces paramètres ont été repris par la suite dans les autres logiciels.

La Table 2.1 présente les paramètres physico-chimiques, la fraction plasmatique non liée (f_u) et le ratio sang/plasma (B/P ratios). Ils sont tous issus d'études *in vitro*.

TABLE 2.1 – Paramètres physico-chimiques des modèles de SimCYP®

Paramètres [Unités]	Molécule A	MA	Molécule B
Poids moléculaire [g/mol]	460	450	360
Type de composé	Base monoprotique	Base monoprotique	Base monoprotique
LogP	2	2	4
Ratios B/P	0.6	1	0.8
f_u	0.3	0.2	0.005

La perméabilité a été définie comme active et passive. Le modèle ADAM ('Advanced Dissolution Absorption and Metabolism') a été utilisé pour reproduire les processus de libération et d'absorption des formulations orales. L'ensemble des paramètres d'absorption sont issus d'études *in vitro* et présentés dans la Table 2.2.

Les paramètres de dissolution sont issus d'études *in vitro* et présentés dans la Table 2.3. Seule la solubilité de la molécule B a été estimée à partir de données cliniques *in vivo*. L'outil d'estimation des paramètres de SimCYP® a permis de remplacer une valeur non prédictive, générée *in vitro* dans des milieux non biorelevants.

Les paramètres de distribution sont présentés dans la Table 2.4. Les molécules A et B ont été para-

TABLE 2.2 – Paramètres d'absorption des modèles de SimCYP®

Paramètres [Unités]	Molécule A	MA	Molécule B
Modèle d'absorption	ADAM	-	ADAM
Type d'input	Prédit	-	Prédit
$f_{u\ gut}$	1.000	-	1.000
Type de $P_{eff, man}$	Global	-	Global
Essai de perméabilité	Caco-2	-	Caco-2
pH Apical :basolatéral	6.4 : 7.5	-	6.4 : 7.5
Activité	Passif & actif	-	Passif & actif
P_{Caco-2} [10^{-6} cm/s]	1.37	-	5.8
Composé de référence	multiple	-	propranolol
Scalaire	4.531	-	1

'-' signifie que l'absorption n'était pas paramétrée puisqu'il s'agit d'un métabolite.

TABLE 2.3 – Paramètres de dissolution des modèles de SimCYP®

Paramètres [Unités]	Molécule A	Molécule B
Forme de l'input	Formulation solide	Formulation solide
Formulation	Libération immédiate	Libération immédiate
Solubilité [mg/mL] (pH)	16.4 (6.8)	0.001 ^a (pH 6.5)
Modèle de précipitation	Modèle 1	Modèle 2
Type de dispersion	Monodispersée	Polydispersée (distribution normale)
Rayon [μm]	10	115 (CV 40%), min - max : 10 - 250
Coefficient de diffusion	Prédit	Prédit
Solubilité médiée par la bile	Prédite	-

^aParamètre estimé à partir de données *in vitro* ; '-' signifie non paramétré.

métrées comme des petites molécules. Un modèle minimal PBPK bi-compartmental (un compartiment central et un compartiment périphérique dit SAC) a été choisi pour la molécule A et son métabolite MA. Un modèle full PBPK a été choisi pour la molécule B où le volume de distribution a été calculé par la méthode de Poulin and Theil modifiée par Berezhkovskiy de SimCYP®.

Les clairances des molécules A, MA et B sont décrites par des cinétiques enzymatiques. Une clairance rénale additionnelle (Cl_R) a été ajoutée pour la molécule A et son métabolite. Les paramètres métaboliques sont issus d'expériences réalisées sur des microsomes hépatiques (HLM), des cellules hépatiques (HLC) ou des enzymes recombinantes (Table 2.5). L'élimination de la molécule B est

TABLE 2.4 – Paramètres de distribution des modèles de SimCYP®

Paramètres [Unités]	Métabolite MA	Paramètres [Unités]	Molécule B	
Modèle	Minimal PBPK	Minimal PBPK	Modèle	Full PBPK
Type d'input	Personnalisé	Personnalisé	Type d'input	Prédit
SAC k_{in} [1/h]	3.29	2.88	Tissue K_p	Prédit
SAC k_{out} [1/h]	1.43	0.69	V_{ss} [L/kg]	1.35
Cl_{in} [L/h]	83.5	90.54		
Cl_{out} [L/h]	62.82	112.78		
V_{SAC} [L/kg]	0.60	2.04		
V_{ss} [L/kg]	0.94 (CV 30%)	2.45 (CV 22%)		

décrite par deux clairances intrinsèques, pour les CYP 1A2 et 2C8.

TABLE 2.5 – Paramètres d'élimination des modèles de SimCYP®

Paramètres [Unités]	Molécule A	MA	Molécule B
Type de clairance	Enzymatique	Enzymatique	Enzymatique
Modèles <i>in vitro</i>	HLM/HLC	Recombinant	HLM
Modèle de clairance	Michaelis-Menten	Michaelis-Menten	Clairance intrinsèque
Cl_R [L/h]	6.6	6.0	-

Les modèles PBPK de référence de SimCYP® ont été transposés le plus fidèlement possible dans PK-Sim® pour les molécules A et MA, et dans GastroPlus™ pour la molécule B. PK-Sim® a été choisi pour reproduire le modèle PBPK de la molécule A, car les options de GastroPlus™ ne permettait pas l'inclusion de métabolite, ni l'utilisation de cinétiques enzymatiques non linéaires. GastroPlus™ est reconnu comme le logiciel de référence pour modéliser les aspects biopharmaceutiques. Il s'est donc imposé pour reproduire le modèle de la molécule B, présentant une formulation particulière (i.e gélule d'extrudât broyé), des problèmes de solubilité (classe II de la BCS), et d'absorption. En effet, en dépit d'une bonne perméabilité *in vitro*, la biodisponibilité *in vivo* est inférieure à 10%. L'absence de données IV complique également l'identification de l'origine des problèmes d'absorption. Les prédictions de ces modèles sont présentées dans la section résultats. Pour faciliter la compréhension des résultats, les figures incluses dans le corps du texte ne présentent pas toutes les doses. Les prédictions pour toutes les doses se trouvent en annexe.

3 Résultats

3.1 Options de modélisation des logiciels

3.1.1 Interfaces graphiques et gestion des données

GastroPlus™ et SimCYP® ont la même organisation générale : les modèles PBPK sont subdivisés en sous parties réparties dans les différents onglets d'un projet. La paramétrisation de ces onglets permet de définir des modèles PBPK. Les différents modèles générés pendant la construction du modèle final ne peuvent pas coexister, chaque nouveau modèle écrase le précédent. Pour comparer les modèles entre eux, il faut donc enregistrer leurs prédictions et les comparer grâce à ces enregistrements. PK-Sim® est organisé en 'building blocks', ce qui lui confère une plus grande flexibilité. Il y est possible de faire coexister plusieurs variantes d'un modèle et de les comparer entre elles. Un même projet peut contenir plusieurs modèles PBPK (e.g différentes molécules, différentes espèces, différentes paramétrisations) et plusieurs simulations (e.g différentes posologies, différentes formulations). En ce qui concerne la gestion des données, PK-Sim® est le seul à permettre une importation directe des fichiers de Microsoft Excel. SimCYP® nécessite un plugin spécial pour Microsoft Excel, et GastroPlus™ nécessite la saisie manuelle des données, ou la création d'un fichier texte dédié.

3.1.2 Bases de données

Le détail de ces bases de données est présenté dans l'Annexe B, les principales différences sont présentées ci-dessous. Les trois logiciels ont des bases de données physiologiques pour l'homme, le singe, le rat, la souris et le beagle. On trouve en plus le mini-porc et les plus gros chiens dans PK-Sim® ; le mini-porc, le lapin, et le chat dans GastroPlus™. Dans PK-Sim® une base de données d'expression de gènes (e.g enzymes et transporteurs), appelée GENEDB, est fournie pour l'espèce humaine. Ces informations concernant les molécules endogènes ne sont pas encore dispo-

nibles pour les espèces animales dans PK-Sim[®]. Il est néanmoins possible de créer ces molécules endogènes à partir de données de la littérature. L'option de GastroPlus[™] n'était pas disponible ('Metabolism and Transporter'), et SimCYP[®] a des bases de données de molécules endogènes pour l'Homme et les espèces animales. GastroPlus[™] est le logiciel le plus limité en termes de bases de données physiologiques humaines. Une seule ethnie est disponible contre au moins cinq dans les autres logiciels (e.g européens, japonais, caucasiens, asiatiques, chinois, noir-américains). Concernant les âges extrêmes, rien n'est disponible dans GastroPlus[™] sans le module PBPKPlus[™]. La base de données physiologique des volontaires sains de PK-Sim[®] décrit les populations pédiatriques, incluant les prématurés nés à partir de 24 semaines de gestation. Dans SimCYP[®] la base de données des volontaires sains décrit la physiologie des prématurés jusqu'aux personnes âgées, mais également les femmes enceintes. SimCYP[®] est le seul des trois logiciels à fournir des bases de données physiopathologiques (e.g cirrhose, diabète, obésité). Concernant les bibliothèques de molécules exogènes, 70 composés sont disponibles dans SimCYP[®], 13 dans PK-Sim[®] et 9 dans GastroPlus[™]. La plupart de ces composés sont recensés par la FDA dans ses tables de référence de substrats, d'inhibiteurs et d'inducteurs.²⁹

3.1.3 Analyse de sensibilité

Dans PK-Sim[®] et SimCYP[®], la sensibilité est exprimée par un indice de sensibilité. Dans GastroPlus[™] elle est exprimée sous la forme de spider plots 2D, ou 3D, pour étudier l'impact conjoint des variations de deux paramètres d'input.

3.1.4 Absorption

Les facteurs influençant l'absorption peuvent être répartis en différentes catégories : propriétés physiologiques, propriétés liées à la NEC, et propriétés liées à la formulation.

Facteurs physiologiques

Paramètre gastro-intestinaux physiologiques Dans GastroPlus[™] et SimCYP[®] l'IIV et les modifications liées à l'état prandial sont incluses, ce qui n'est pas le cas dans PK-Sim[®]. SimCYP[®]

intègre aussi des informations sur les modifications du pH liées à l'âge. Le flux sanguin irriguant le tube digestif crée des conditions favorables à l'absorption de la NEC. Il empêche l'instauration d'un équilibre des concentrations de part et d'autre du pôle basal de l'entérocyte. Dans SimCYP[®] c'est le flux sanguin des villosités intestinales qui est utilisé, dans PK-Sim[®] c'est celui de la muqueuse. Dans GastroPlus[™] le gradient de concentration n'est pas modifié par un flux mais par un facteur d'ajustement.

Effet de l'alimentation En plus des modifications de la physiologie digestive liées à la prise alimentaire, SimCYP[®] et GastroPlus[™] intègrent des informations sur les variations des flux sanguins et des concentrations en sels biliaires. Dans PK-Sim[®] il est possible de créer des repas à partir d'une liste pré-implémentée comprenant : un repas standard, un petit déjeuner riche en graisses, Ensure Plus^{® a}, une soupe riche en graisses, un repas semi-liquide, une solution de dextrose et un sandwich d'œufs. Pour chacun des éléments de cette liste, le volume, le contenu en kilocalories, et la fraction solide/liquide sont renseignés, mais modifiables. Dans SimCYP[®] un modèle mécanistique est intégré pour prendre en compte l'impact de la viscosité du milieu luminal sur la dissolution.

Propriétés liées à la NEC

Solubilité et ionisation Dans les trois logiciels la solubilité à un pH donné peut-être estimée ou renseignée à partir de données générées *in vitro* dans des milieux classiques ou biorelevants. Dans SimCYP[®] et GastroPlus[™] des informations concernant les modifications régionales, l'effet de l'alimentation, l'IIV, ou les concentrations en sels biliaires susceptibles d'impacter la solubilité sont également incluses. Pour ces deux logiciels il est possible d'estimer l'amélioration de la solubilité due aux sels biliaires à partir de la valeur du logP. GastroPlus[™] permet aussi d'inclure l'effet des sels biliaires sur le coefficient diffusion, et l'effet de la température ou des nanoparticules sur la solubilité.

Dissolution et libération Dans les trois logiciels il est possible d'utiliser les données de dissolution générées *in vitro* dans des milieux classiques ou biorelevants. Soit directement en important

a. Complément alimentaire oral commercialisé par Abbott.

les tables des cinétiques de dissolution, soit indirectement via des fonctions ajustées aux données observées. La dissolution peut également être prédite grâce à des modèles mathématiques mécanistiques de dissolution.

Précipitation Dans SimCYP[®] deux modèles de précipitation sont implémentés (i.e avec et sans délai, respectivement modèle 1 et modèle 2). Ils sont utilisables avec des paramètres de précipitation généraux ou régionaux. Dans GastroPlus[™] deux modèles de précipitation sont implémentés : un modèle pH dépendent d'ordre 1, et un modèle mécanistique basé sur la théorie de la nucléation. Dans PK-Sim[®] il est seulement possible de spécifier comment la quantité précipitée doit être traitée (i.e soluble ou insoluble).

Dégradation luminale On peut utiliser des constantes de dégradation dans SimCYP[®], des tables de dégradation issues d'expériences *in vitro* dans GastroPlus[™] ou des modèles mécanistiques (i.e enzymes lumineales) dans PK-Sim[®].

Perméabilité Dans les trois logiciels des modèles de perméabilité transcellulaires et paracellulaires permettent de calculer la vitesse d'absorption intestinale. Elle est obtenue à partir des valeurs de concentrations de part et d'autre des membranes cellulaires. Dans SimCYP[®] la perméabilité effective peut être définie par l'utilisateur, prédite à partir de propriétés physico-chimiques ou extrapolée à partir d'expérimentations *in vitro*. GastroPlus[™] permet d'estimer la perméabilité effective chez l'homme à partir des valeurs animales (i.e chien et rat), ou de données *in vitro* sur Caco-2. Un modèle logD, calibré sur des données expérimentales, permet d'ajuster la constante d'absorption de chaque compartiment en fonction du pH luminal et du logD de la molécule étudiée. Deux modèles différents de perméabilité paracellulaire sont également implémentés (i.e Adson et Zhimin). Dans PK-Sim[®] la perméabilité transcellulaire peut être calculée à partir de propriétés chimiques ou renseignée à partir de données *in vitro*. Le calcul de la perméabilité paracellulaire est optionnel. La possibilité d'ajouter un facteur de correction sur l'absorption de chaque compartiment du tube digestif est incluse dans les trois logiciels.

Facteurs liés à la formulation

Dans GastroPlus™ des différences de libération sont pré-implémentées selon le type de formulation : libération immédiate (i.e solution, suspension, capsules, et comprimés), libération retardée (i.e granules enrobés individuellement, ou comprimés enrobés), et formes à libération contrôlée pouvant libérer des entités dissoutes ou non dissoutes. Dans PK-Sim® il n'y a pas de détails pré-implémentés pour des formulations orales particulières. Dans SimCYP® des options pré-implémentées sont disponibles pour les solutions avec ou sans précipitation, les suspensions, les formulations solides avec libération immédiate, les granules ou les comprimés gastro-résistants, et les systèmes monolithiques ou dispersibles à libération contrôlée ou modifiée.

Structure des modèles d'absorption

Les modèles d'absorption considérés dans cette étude sont : le modèle ACAT de GastroPlus™, le modèle ADAM de SimCYP®, et le modèle PKSA de PK-Sim®.

Les hypothèses communes des modèles mécanistiques d'absorption sont présentées dans la Figure 3.1 : 1) les quantités administrées par voie orale sont introduites directement dans l'estomac ; 2) au minimum six compartiments décrivent l'intestin, cinq pour l'intestin grêle et un pour le colon ; 3) le compartiment luminal de chaque segment représentant la NEC en solution est connecté avec les compartiments correspondants en amont, en aval, et avec celui de la muqueuse intestinale ; 4) à partir de la muqueuse intestinale le médicament peut-être métabolisé, rejoindre la veine porte, ou être sécrété dans la lumière intestinale.

Les trois modèles d'absorption ACAT, ADAM et PKSA ont les mêmes hypothèses quant aux variations affectant les quantités de NEC dissoutes dans la lumière du tube digestif (Figure 3.2).

1) transit de la NEC à partir du compartiment en amont, 2) transit vers le compartiment en aval, 3) libération depuis la formulation, 4) dissolution et précipitation, 5) dégradation luminale, et 6) absorption/exsorption.

Modèles ACAT et ADAM Les modèles ACAT et ADAM sont deux extensions différentes du modèle CAT. Les hypothèses de ces deux modèles sont les suivantes : sept compartiments décrivent l'intestin grêle (i.e duodenum, jejunum I, jejunum II, ileum I, ileum II, ileum III and ileum

FIGURE 3.1 – Structure commune des modèles d’absorption mécanistiques

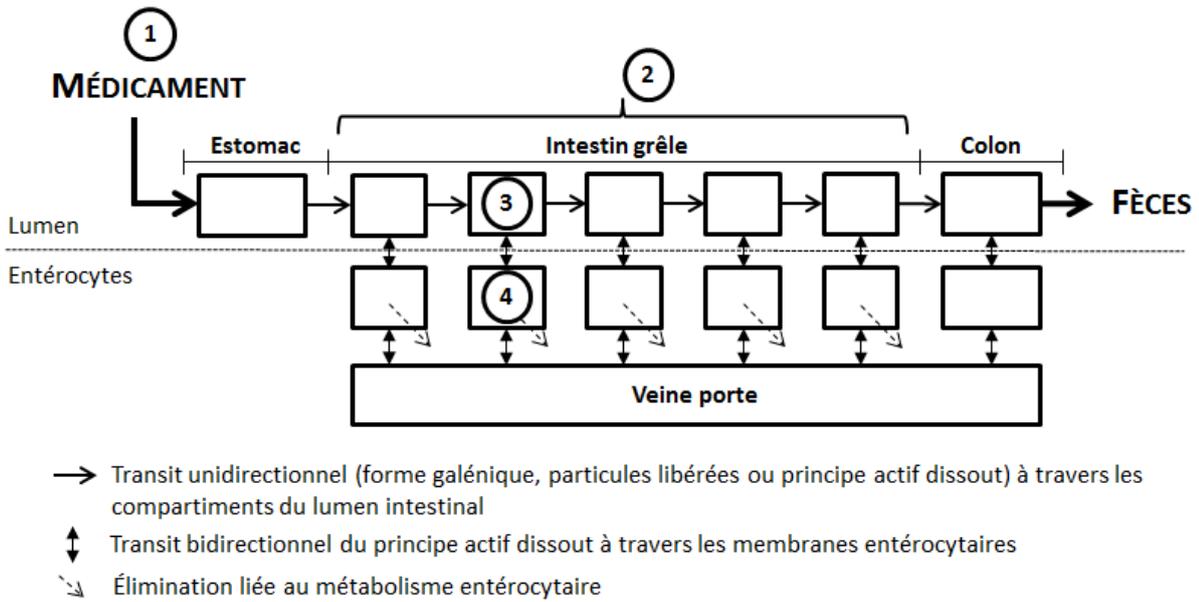
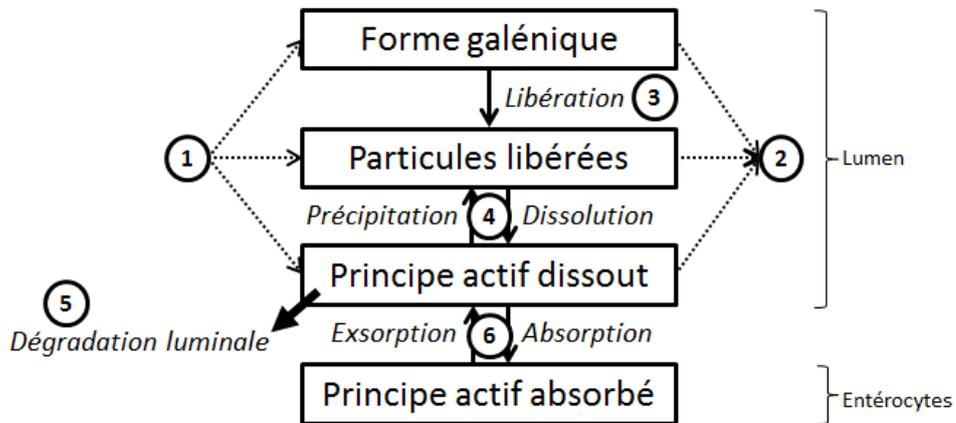


FIGURE 3.2 – Schéma des hypothèses communes régissant la quantité de la NEC dissoute dans la lumière intestinale des modèles d’absorption mécanistique



IV), en plus d’un compartiment pour l’estomac et d’un pour le colon. Chaque compartiment est implémenté avec un compartiment entérocytaire en parallèle. Pour le modèle ADAM, contrairement au modèle ACAT, deux hypothèses supplémentaires sont ajoutées : les processus d’absorption, de métabolisme ou de transport ne sont pas considérés dans l’estomac, et le métabolisme de la paroi intestinale est négligé dans le colon.

Modèle d’absorption de PK-Sim® Le modèle PKSA est une révision d’un modèle précédemment publié dont la principale nouvelle caractéristique est une représentation élaborée de la mu-

queuse intestinale. Contrairement aux modèles ADAM et ACAT où le colon n'est décrit que par un seul compartiment, six compartiments sont implémentés (i.e cecum, colon ascendant, transverse, descendant, sigmoïde et rectum). L'estomac et cinq compartiments représentant l'intestin grêle (i.e duodenum, jejunum I, jejunum II, ileum I, ileum II), complètent la segmentation gastro-intestinale. Chaque segment est implémenté en regard de deux compartiments représentant respectivement la muqueuse du tube digestif (i.e compartiment entérocytaire), et la couche anatomique supérieure composée de la sous-muqueuse, de la musculuse, et de la séreuse (i.e compartiment non muqueux). Pour se rapprocher encore de la réalité, les différentes structures des compartiments muqueux et non muqueux sont représentées par des sous-compartiments. Ainsi chaque compartiment muqueux et non muqueux comprend quatre sous compartiments représentant le milieu intracellulaire, l'interstitium, le plasma, et les globules rouges.

3.1.5 Distribution

Modèles de distribution

Dans SimCYP[®] deux types de modèles de distribution sont implémentés. Un modèle entièrement mécanistique dit 'full PBPK' où chaque organe est représenté par un compartiment ; et un modèle simplifié, où les organes peuvent-être regroupés en un ou deux compartiments symboliques, dit 'minimal PBPK'. Dans GastroPlus[™] il n'est pas possible de construire un modèle full PBPK sans le module PBPKPlus[™]. Dans PK-Sim[®] il n'est pas possible de construire un modèle minimal PBPK sans MoBi[®].

Dans SimCYP[®] six modèles à perméabilité limitante sont pré-implémentés (i.e tube digestif, foie, rein, cerveau, poumons et un organe personnalisable). Ces modèles permettent de sélectionner un des transporteurs pré-implémentés et de personnaliser quelques paramètres. Dans PK-Sim[®] il est possible de construire un modèle limité par la perméabilité pour chaque organe, avec l'aide de la base de données Genedb, ou en créant ses propres transporteurs.

Méthodes de calcul des K_p

Différentes méthodes sont disponibles pour calculer les coefficients de partition tissulaires. La Table 3.1 présente les méthodes implémentées dans chaque logiciel, à l'exception de GastroPlus™ pour lequel le module n'était pas disponible (PBPKPlus™). Toutes les méthodes sont implémentées dans PK-Sim®, à l'exception de la méthode de Rodgers and Rowland combinée à celle de Fick-Nernst-Planck. C'est le logiciel qui présente le plus de méthodes implémentées.

TABLE 3.1 – Méthodes de calcul des K_p implémentées dans PK-Sim®, SimCYP® et GastroPlus™

	SimCYP®	PK-Sim®	GastroPlus™
Méthodes de calcul des K_p			
Poulin and Theil	✗	✓	-
Poulin and Theil modifié par Berezhkovskiy	✓	✓	-
Rodgers and Rowland	✓	✓	-
Rodgers and Rowland avec Fick-Nernst-Planck	✓	✗	-
Schmitt	✗	✓	-
PK-Sim standard model	✗	✓	-

‘-’ : option non disponible

3.1.6 Métabolisme, transport et élimination

Le module de GastroPlus™ permettant de modéliser les cinétiques d'enzymes et de transporteurs n'était pas disponible chez Servier. Dans SimCYP® les bases de données de molécules endogènes sont constituées par un nombre limité d'enzymes (i.e CYP, UGT, et estérases) et de transporteurs (Annexe D). Les informations relatives comprises dans les bases de données sont : le niveau d'expression, la distribution régionale, l'IIV, le génotype, la fréquence du polymorphisme, et le phénotype. PK-Sim® présente une base de données beaucoup plus complète qui inclut les molécules endogènes implémentés dans SimCYP®, mais également de nombreuses autres (e.g kinases, oxydases, ATPases, protéines G couplées à des récepteurs, facteurs de croissance). La plupart des entrées de cette base de données font référence à la page correspondante de la librairie PubMed ‘Gene Expression Omnibus Library of the National Center for Biotechnology Information’.^{67,68} Il s'agit de la plus large bibliothèque publique de données d'abondance moléculaire et d'expression

génétique. Elle référence les publications dont sont issues les informations des entités moléculaires concernées. Cependant la base de données de PK-Sim[®] est moins qualifiée que celle de SimCYP[®], car elle est moins représentée dans la littérature.⁶²

La vitesse d'élimination de la NEC par les organes dépend de différents facteurs. Ces facteurs sont : la vitesse du flux sanguin, la capacité intrinsèque des enzymes/transporteurs à métaboliser/extraire la NEC, et la fixation aux protéines plasmatiques. Des modèles expérimentaux et mathématiques ont été développés pour décrire et quantifier l'élimination de la NEC par les organes. Ainsi les processus médiés par des enzymes ou des transporteurs peuvent être représentés par deux types de modèles cinétiques (Annexe C). (1) non saturables de premier ordre (i.e clairance intrinsèque ou perméabilité), ou (2) saturables non-linéaires (i.e Michaelis-Menten ou coopération allostérique). Les paramètres de ces modèles mathématiques sont identifiés grâce à des données générées *in vitro* avec des enzymes recombinantes, des hépatocytes, des microsomes intestinaux ou hépatiques, des tranches de foie, des cellules Caco-2 ou des hépatocytes en culture sandwich. Une clairance intrinsèque (i.e $Cl_{int} = V_{max}/K_m$ avec V_{max} la vitesse maximale de métabolisation et K_m la constante de Michaelis) peut ensuite être calculée en conditions linéaires, puis extrapolée en clairance *in vivo* intrinsèque. L'extrapolation nécessite des données sur les conditions des expériences *in vitro* (i.e quantités d'enzymes/de transporteurs, d'hépatocytes ou de protéines microsomales des modèles utilisés), ainsi que les données *in vivo* correspondantes. Des modèles d'extrapolation empiriques ou physiologiques permettent aussi d'estimer la clairance chez l'homme à partir de données issues d'autres espèces. Dans SimCYP[®] il est possible d'utiliser des conditions expérimentales *in vitro* (i.e fraction non liée dans les préparations microsomales, $f_{u\ mic}$ ou dans les incubations d'hépatocytes $f_{u\ inc}$). Dans PK-Sim[®] cette possibilité n'est pas implémentée et la correction doit être réalisée par l'utilisateur.

Dans GastroPlus[™] un modèle d'équilibre veineux homogène est utilisé (i.e hypothèse de mélange instantané et total). Dans SimCYP[®] trois modèles de dispersion hépatiques sont disponibles : homogène, parallèle (i.e tubes identiques et parallèles représentant les sinusoides) ou de dispersion (i.e une extension du modèle de tubes parallèles incluant la variabilité de la distribution du temps de transit dans les sinusoides). Aucune information n'est disponible pour PK-Sim[®]. Dans les trois logiciels il est possible de décrire l'élimination rénale par un modèle linéaire.

3.2 Comparaison des performances prédictives

Pour faciliter la lecture des résultats, seuls les graphiques de quelques doses sont présentés dans cette section : doses minimale, intermédiaire et maximale pour les études AS1 (0.5, 8 et 40 mg PO) et AS2 IV (1, 8 et 24 mg en IV), et doses minimales et maximales pour l'étude BS1 PO (10 et 100 mg). Les résultats sont représentés dans des graphiques avec une échelle linéaire, sauf pour les résultats IV de la molécule A dans l'étude AS2, où une échelle semi-logarithmique est utilisée. L'ensemble des graphiques permettant l'évaluation visuelle des modèles sont présentés dans les annexes. Il s'agit de la superposition des profils prédits dans l'individu moyen, de l'intervalle de prédiction à 90% et des observations, pour chaque dose de chaque étude.

3.2.1 Modèles de SimCYP®

Les prédictions sont issues de simulations réalisées avec la base de données physiologique de SimCYP® 'North European Caucasian'. Il s'agit de volontaires sains caucasiens nord-européens. Les prédictions réalisées par les modèles de SimCYP® sont présentées ci-dessous et dans les annexes. Les prédictions pour toutes les doses de l'étude AS1 sont présentées dans l'Annexe E ; celles de l'étude AS2 sont présentées dans l'Annexe F pour la molécule A, et dans l'Annexe G pour le métabolite MA. Celles de l'étude BS1 sont présentées dans l'Annexe H.

Le modèle SimCYP® de la molécule A prédit correctement les données de l'étude AS1, obtenues après une administration PO (Figure 3.3). Cependant quelques points de la phase d'absorption sont en dessous de l'intervalle de prédiction à 90%, et les prédictions dans l'individu moyen passent dans la partie supérieure ou au-dessus des observations. Le T_{max} et le C_{max} sont correctement prédits : leurs ratios paramètres PK prédits/observés sont de 1.7 et 1.3 respectivement. La valeur du ratio de l' $AUC_{0-tlast}$ de 2.8, confirme la sur prédiction observée graphiquement (Table 3.2).

Ce modèle décrit correctement les données IV de l'étude AS2 (Figure 3.4), seuls quelques C_{max} sont sur prédits. Les ratios paramètres PK prédits/observés confirment les bonnes performances prédictives du modèle pour la voie IV : les moyennes des ratios sont toutes comprises dans l'intervalle [0.5 - 2] (Table 3.3). L' $AUC_{0-tlast}$ est particulièrement bien prédite avec un ratio moyen de 1.1, le C_{max} et le T_{max} ont des ratios de 0.6 et 1.8 respectivement. Aucun point ne se trouve en

FIGURE 3.3 – Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90% de SimCYP® pour la molécule A dans l'étude AS1 (0.5, 8 et 40 mg PO)

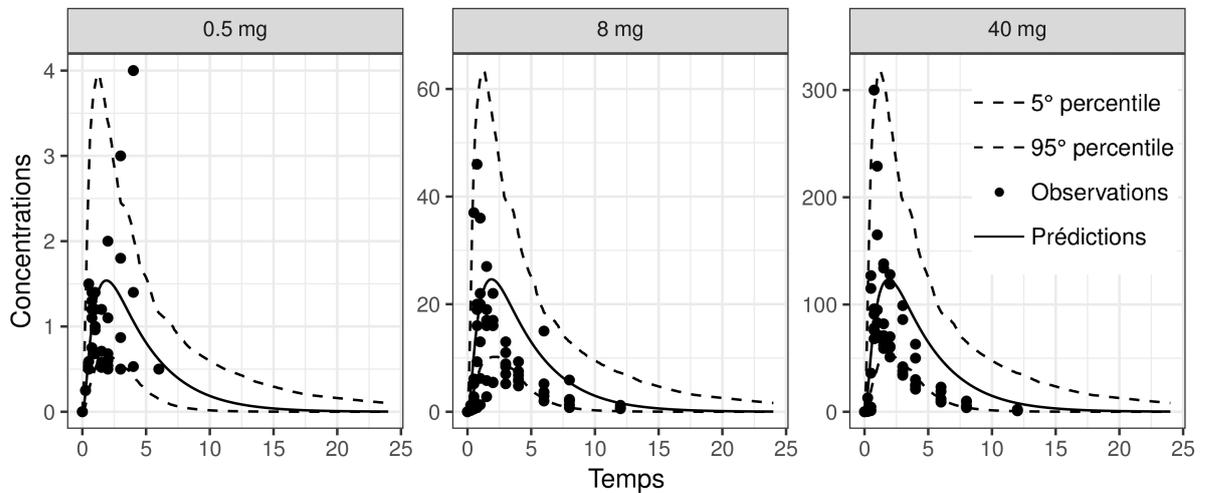


TABLE 3.2 – Ratios des paramètres PK prédits/observés avec SimCYP® pour la molécule A dans l'étude AS1 (PO)

Dose [mg]	0.5	1	2	4	8	16	24	32	40	Moyenne
$AUC_{0-tlast}$	3.6	2.6	3.7	2.7	2.7	2.1	2.1	2.8	2.6	2.8
C_{max}	1.5	1.3	1.4	1.5	1.5	1.1	1.0	1.6	1.0	1.3
T_{max}^a	1.5	1.1	1.6	1.6	1.9	1.5	1.6	2.0	2.2	1.7

^amédiane

dehors de l'intervalle de prédiction de 90%, son amplitude est surestimée car largement supérieure à la variabilité des données observées.

FIGURE 3.4 – Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90% de SimCYP® pour la molécule A dans l'étude AS2 (1, 8 et 24 mg IV)

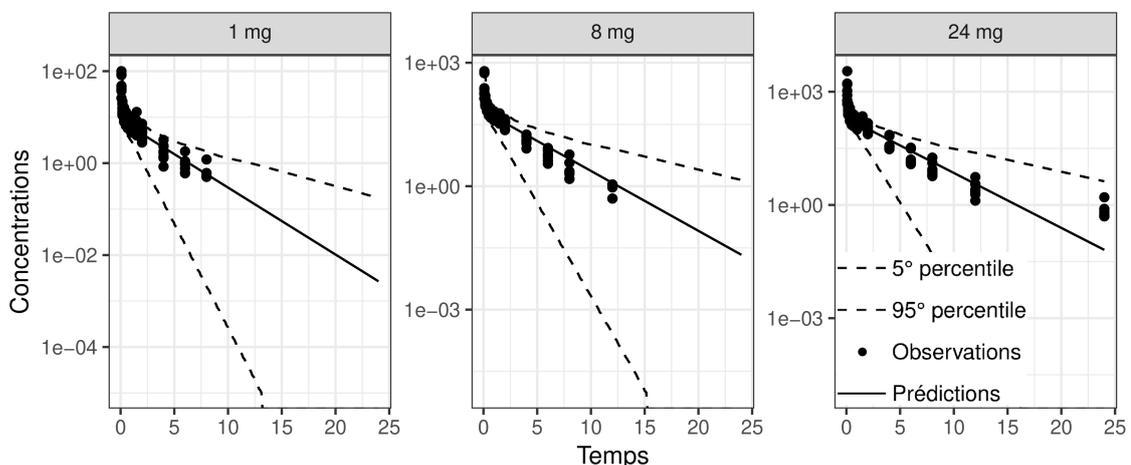


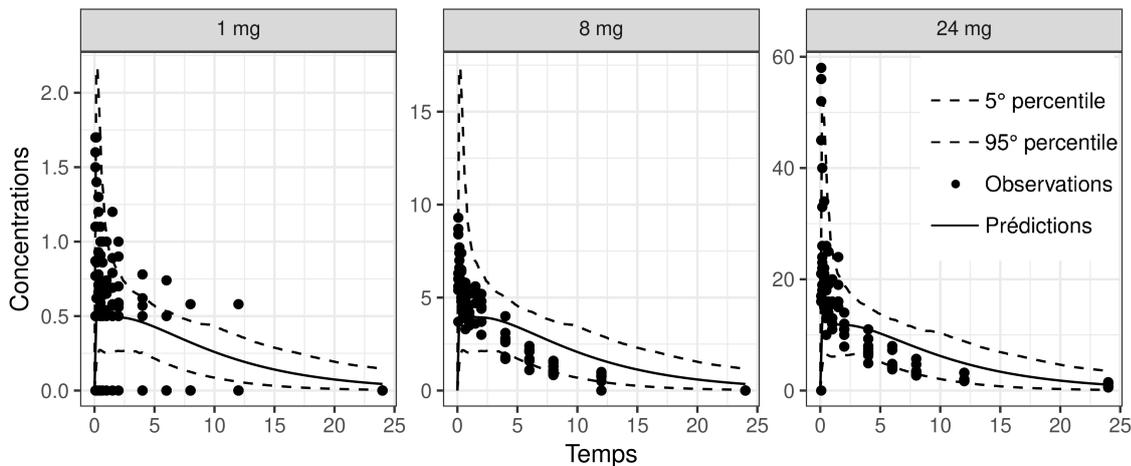
TABLE 3.3 – Ratios des paramètres PK prédits/observés avec SimCYP® pour la molécule A dans l'étude AS2 (IV)

Dose [mg]		1	2	4	8	16	24	Moyenne
Molécule A	$AUC_{0-tlast}$	1.0	1.0	1.3	1.3	1.2	1.0	1.1
	C_{max}	0.5	0.6	0.8	0.8	0.8	0.5	0.6
	T_{max}^a	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
Métabolite MA	$AUC_{0-tlast}$	2.4	2.1	1.7	2.0	1.7	1.5	1.9
	C_{max}	0.6	0.5	0.7	0.7	0.8	0.4	0.6
	T_{max}^a	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8

^amédiane

Les observations du métabolite MA aussi bien décrites même si quelques points sont en dehors de l'intervalle de prédiction (Figure 3.5), dont l'amplitude décrit correctement les observations. Le T_{max} est largement sur prédit avec un ratio moyen de 4.8 (Table 3.3). En conclusion, le modèle de SimCYP® prédit correctement les phases de distribution et d'élimination de la molécule A, car les données IV de l'étude AS2 sont bien décrites. Il présente cependant un léger biais sur la phase d'absorption, mis en évidence par la description des données PO de l'étude AS1, car les quelques points situés en dessous de l'intervalle de prédiction à 90% se trouvent avant le T_{max} . De plus, la fraction F_G est prédite à 0.9, alors qu'elle est estimée à 0.5 à partir de données *in vivo*.

FIGURE 3.5 – Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90% de SimCYP® pour le métabolite MA dans l'étude AS2 (1, 8 et 24 mg IV)



Concernant la molécule B, le modèle SimCYP® surestime l' $AUC_{0-tlast}$ et le C_{max} à la dose de 10 mg (Table 3.4). Sur l'ensemble des doses le T_{max} a tendance à être sous-estimé, l' $AUC_{0-tlast}$

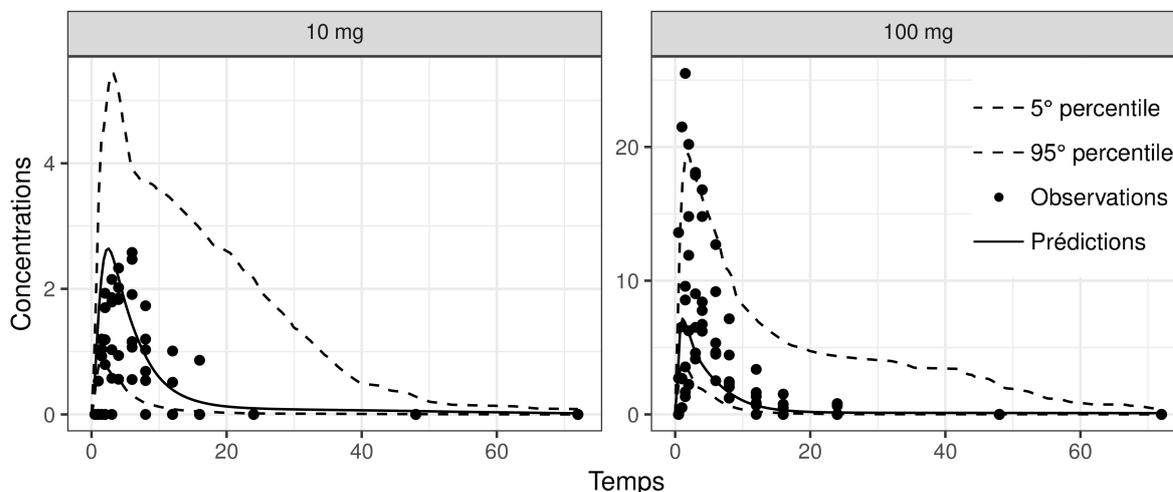
légèrement surestimée et le C_{max} bien prédit. Leurs ratios moyens respectifs sont de 0.6, 2.1 et 1.1. La Figure 3.6 montre que la variabilité est largement surestimée à 10 mg mais plus réaliste à la dose de 100 mg. Le modèle semble moins prédictif sur la phase d'absorption car le paramètre le moins bien prédit, en dehors de la dose minimale de 10 mg, est le T_{max} . Les prédictions dans l'individu moyen décrivent correctement la phase de décroissance de la courbe, donc les phases de distribution et d'élimination. L'absence de données IV ne permet pas de confirmer ces observations.

TABLE 3.4 – Ratios des paramètres PK prédits/observés avec SimCYP[®] pour la molécule B dans l'étude BS1 (PO)

Dose [mg]	10	20	50	100	Moyenne
$AUC_{0-tlast}$	3.3	1.5	1.8	1.6	2.1
C_{max}	1.4	0.9	1.0	0.9	1.1
T_{max}^a	0.6	0.9	0.5	0.4	0.6

^amédiane

FIGURE 3.6 – Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90% de SimCYP[®] pour la molécule B dans l'étude BS1 (10 et 100 mg PO)



3.2.2 Modèles de PK-Sim[®] (molécule A)

Les prédictions sont issues de simulations réalisées avec la population standard européenne ('standard European population') de PK-Sim[®]. Il s'agit de volontaires sains européens. Les paramètres d'input choisis pour construire le modèle PBPK brut de la molécule A et du métabolite MA dans PK-Sim[®] sont : la lipophilicité, la protéine plasmatique majoritairement liée à la NEC, la fraction

plasmatique non liée, le pK_a de la fonction basique, la solubilité au pH de référence, la perméabilité et les paramètres d'élimination *in vitro*. Il n'a pas été possible d'ajouter l'effet des sels biliaries sur la solubilité, car cette option n'est pas prévue par le logiciel. Pour prendre en compte cet effet, il doit être intégré dans les conditions expérimentales des mesures de solubilité.

Le modèle d'absorption ADAM de SimCYP[®] n'est pas implémenté dans PK-Sim[®], le modèle PKSA a donc été utilisé. Le modèle de distribution de SimCYP[®] était un modèle minimal PBPK, ce qui ne nécessite pas de calcul des K_p . Comme il n'est pas possible d'utiliser de minimal PBPK dans PK-Sim[®], il a été remplacé par un modèle full PBPK où le calcul des K_p est nécessaire. Toutes les méthodes de calcul des K_p de PK-Sim[®] ont donc été testées (i.e Poulin and Theil, Berezhkovskiy, Rodgers and Rowland, Schmitt et PK-Sim standard). La méthode de Berezhkovskiy a été retenue car c'est celle qui décrivait le mieux les observations plasmatiques PO et IV des études AS1 et AS2.

Les prédictions réalisées par le modèle brut de PK-Sim[®] sont présentées ci-dessous et dans les annexes. Les prédictions du modèle brut pour toutes les doses de l'étude AS1 sont présentées dans l'Annexe K, celles de l'étude AS2 sont présentées dans l'Annexe I pour la molécule A, et dans l'Annexe J pour le métabolite MA.

Le modèle brut décrit correctement les données observées de la molécule A après une administration IV, comme l'attestent les profils prédits pour l'étude AS2 (Table 3.5 et Figure 3.7). Les ratios sont tous compris dans l'intervalle [0.5 – 2] et proches de 1. Le T_{max} et l' AUC_{0-last} ont tendance à être sous prédits avec des ratios moyens respectifs de 0.6 et 0.7. Graphiquement on observe que les prédictions dans l'individu moyen passent dans la partie inférieure des points dans la phase d'élimination rapide (i.e première pente), et dans la partie supérieure dans la phase d'élimination plus lente (i.e seconde pente). Les prédictions du modèle brut pour le métabolite MA sont correctes : les prédictions dans l'individu moyen décrivent bien les données observées, en dépit d'un T_{max} largement surestimé avec un ratio moyen de 3.6. L' AUC_{0-last} et le C_{max} sont mieux prédits avec un ratio moyen de 1.7 (Table 3.5 et Figure 3.7). L'amplitude de la variabilité prédite pour la molécule A et le métabolite MA est cohérente avec la dispersion des données observées.

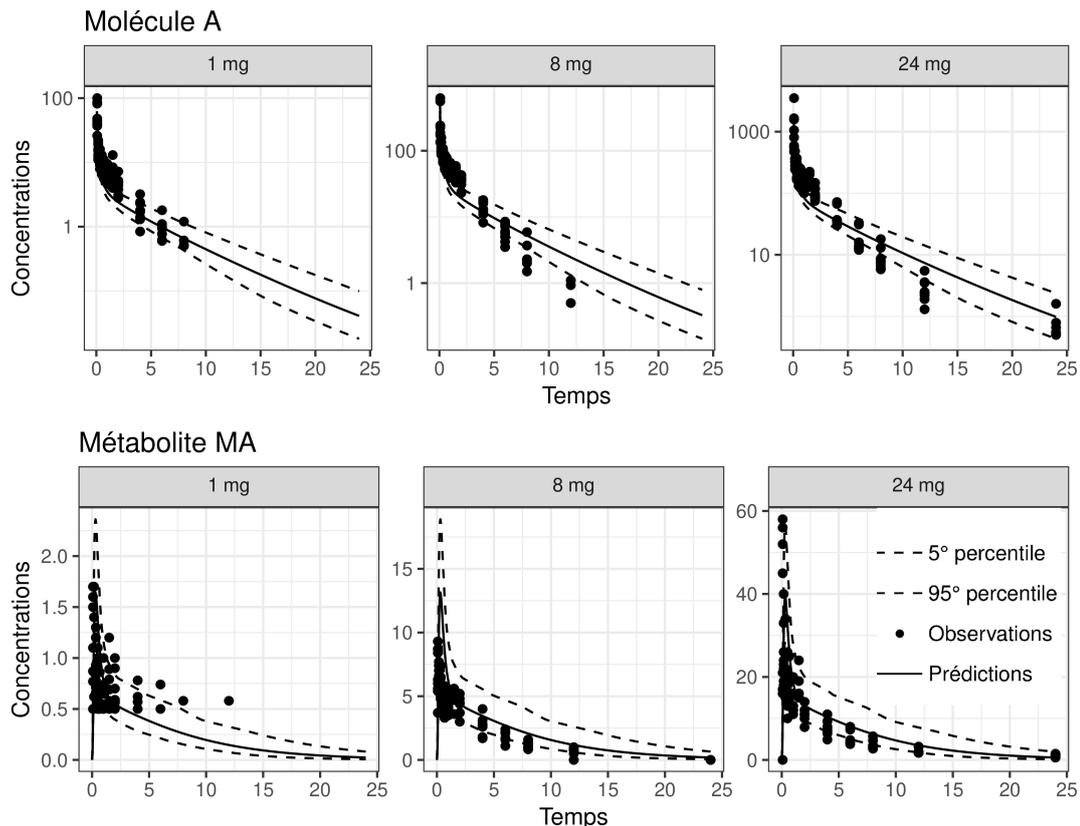
Cependant, le modèle brut ne prédit pas correctement les données de l'étude AS1, observées après une administration *per os*. La Figure 3.8 et la Table 3.6 montrent que le C_{max} est largement sur prédit alors que le T_{max} est sous prédit, avec des valeurs respectives de ratios moyen à 3.8 et 0.3.

TABLE 3.5 – Ratios des paramètres PK prédits/observés de PK-Sim[®] pour la molécule A et le métabolite MA dans l'étude AS2 (IV) avec le modèle brut

Dose [mg]		1	2	4	8	16	24	Moyenne
Molécule A	$AUC_{0-tlast}$	0.7	0.7	0.8	0.8	0.8	0.7	0.7
	C_{max}	0.9	1.0	1.5	1.4	1.4	0.9	0.9
	T_{max}^a	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
Métabolite MA	$AUC_{0-tlast}$	2.1	1.8	1.5	1.7	1.5	1.3	1.7
	C_{max}	1.5	1.4	1.9	2.0	2.2	1.0	1.7
	T_{max}^a	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6

^amédiane

FIGURE 3.7 – Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90% de PK-Sim[®] pour la molécule A et son métabolite MA dans l'étude AS2 avec le modèle brut (1, 8 et 24 mg IV)



L' $AUC_{0-tlast}$ est également surestimée avec un ratio moyen de 2.1. La variabilité est prédite de façon réaliste : seule la dose minimale de 0.5 mg présente quelques points en dehors de l'intervalle de prédiction.

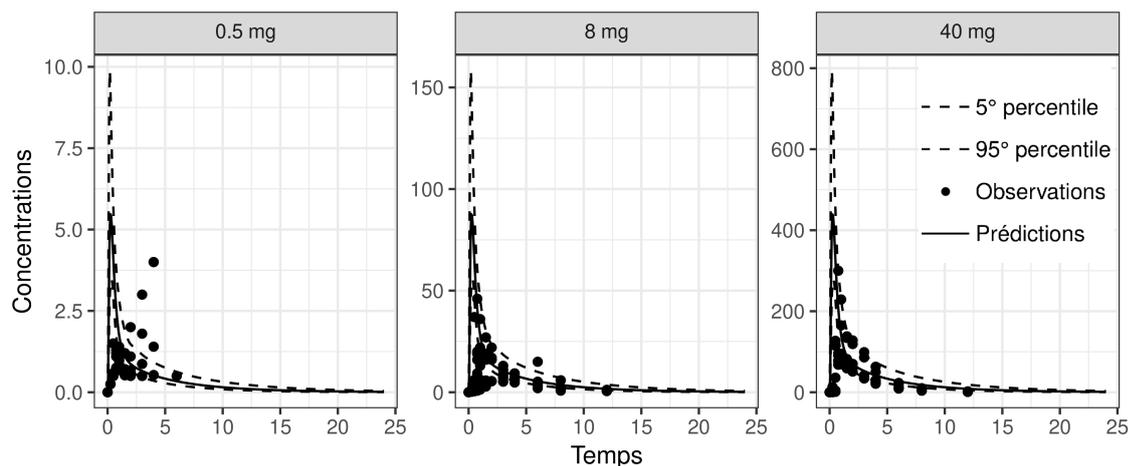
En conclusion, le modèle brut prédit correctement les phases de distribution et d'élimination mais présente des biais sur la phase d'absorption.

TABLE 3.6 – Ratios des paramètres PK prédits/observés de PK-Sim[®] pour la molécule A dans l'étude AS1 (PO) avec le modèle brut

Dose [mg]	0.5	1	2	4	8	16	24	32	40	Moyenne
$AUC_{0-tlast}$	2.7	2.0	2.8	2.0	1.3	1.6	1.6	2.1	2.0	2.1
C_{max}	4.6	3.8	4.1	4.4	0.8	3.2	2.9	4.0	3.1	3.8
T_{max}^a	0.2	0.2	0.3	0.3	1.8	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3

^amédiane

FIGURE 3.8 – Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90% de PK-Sim[®] pour la molécule A dans l'étude AS1 avec le modèle brut (0.5, 8 et 40 mg PO)

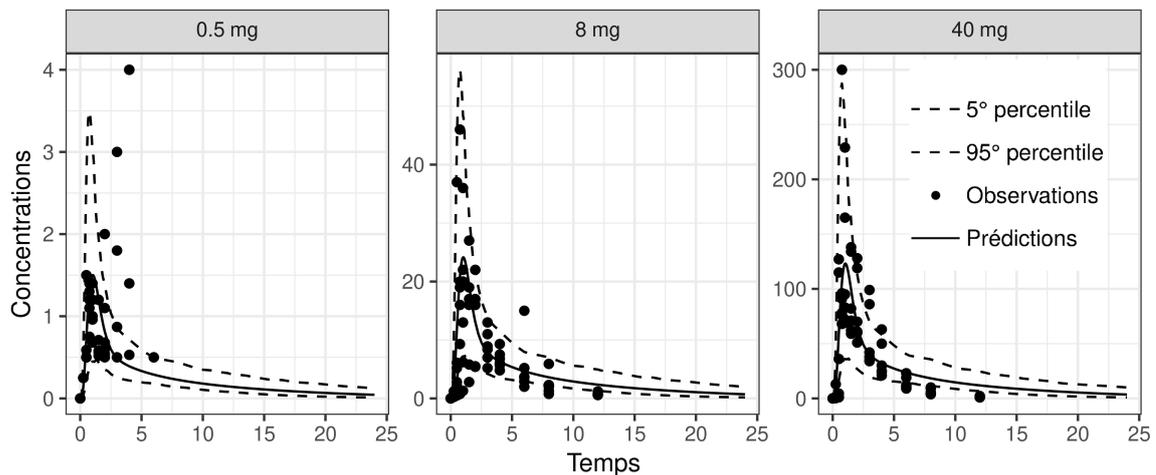


Pour optimiser le modèle brut, une analyse de sensibilité des paramètres a été réalisée avec une attention particulière pour les paramètres d'absorption. Les paramètres d'input ayant un impact important sur les paramètres PK sont présentés dans l'Annexe L. Pour l' $AUC_{0-tlast}$ ces paramètres sont : la fraction plasmatique non liée, les K_m/V_{max} *in vitro* et le contenu en protéines CYP des microsomes hépatiques, la clairance plasmatique rénale de la molécule A, et sa lipophilicité. Pour le C_{max} ces paramètres sont : la fraction plasmatique non liée, les K_m/V_{max} *in vitro* et le contenu en protéines CYP des microsomes hépatiques, la lipophilicité de la molécule A, et le temps de vidange gastrique. Le temps de vidange gastrique est le seul paramètre à avoir un impact sur le T_{max} . L'ensemble de ces paramètres identifiés ont été estimés avec PK-Sim[®], ainsi que d'autres paramètres impliqués dans les processus de libération/absorption (i.e épaisseur de la couche de diffusion, solubilité au pH de référence, coefficient de diffusion aqueuse, seuil de dissolution immédiate des

particules, densité de la NEC, lipophilicité, rayon du soluté et perméabilité transcellulaire).

Le meilleur modèle (i.e le modèle optimisé) a été obtenu en estimant de façon conjointe la perméabilité transcellulaire et la solubilité au pH de référence. Ces paramètres ont été estimés respectivement à $1.63 \cdot 10^{-5}$ cm/min and 0.08 mg/ml. Les performances prédictives du modèle optimisé sont présentées dans la Figure 3.9 et la Table 3.7. Comme les paramètres optimisés impactent seulement la partie libération/absorption du modèle, les prédictions de l'étude IV du modèle optimisé étaient identiques à celles du modèle brut. Elles ne sont donc pas reportées. L'Annexe M présente les prédictions de l'étude AS2 avec le modèle optimisé à toutes les doses.

FIGURE 3.9 – Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90% de PK-Sim[®] pour la molécule A dans l'étude AS1 avec le modèle optimisé (0.5, 8 et 40 mg PO)



Les moyennes de ces ratios montrent que le modèle prédit correctement les observations obtenues après une administration *per os*. Le T_{max} et le C_{max} sont correctement prédits avec des ratios moyens de 1.1. L' $AUC_{0-tlast}$ est également bien prédite avec un ratio moyen de 1.4. Graphiquement les données sont correctement décrites. L'amplitude de la variabilité prédite par le logiciel est cohérente avec les observations même si quelques points restent en dehors de l'intervalle de prédiction à 90%.

3.2.3 Modèles de GastroPlusTM (molécule B)

Les paramètres d'input utilisés pour construire le modèle PBPK dans GastroPlusTM pour la molécule B sont : le poids moléculaire, la lipophilicité, la solubilité de référence et le pH associé, le

TABLE 3.7 – Ratios des paramètres PK prédits/observés de PK-Sim[®] pour la molécule A dans l'étude AS1 (PO) avec le modèle optimisé

Dose [mg]		0.5	1	2	4	8	16	24	32	40	Moyenne
	$AUC_{0-tlast}$	1.9	1.4	2.0	1.4	2.0	1.1	1.1	1.5	1.4	1.4
Modèle optimisé	C_{max}	1.3	1.0	1.1	1.2	0.7	0.9	0.8	1.1	0.9	1.1
	T_{max}^a	0.9	0.7	1.0	1.1	4.8	1.1	1.2	1.4	1.4	1.1

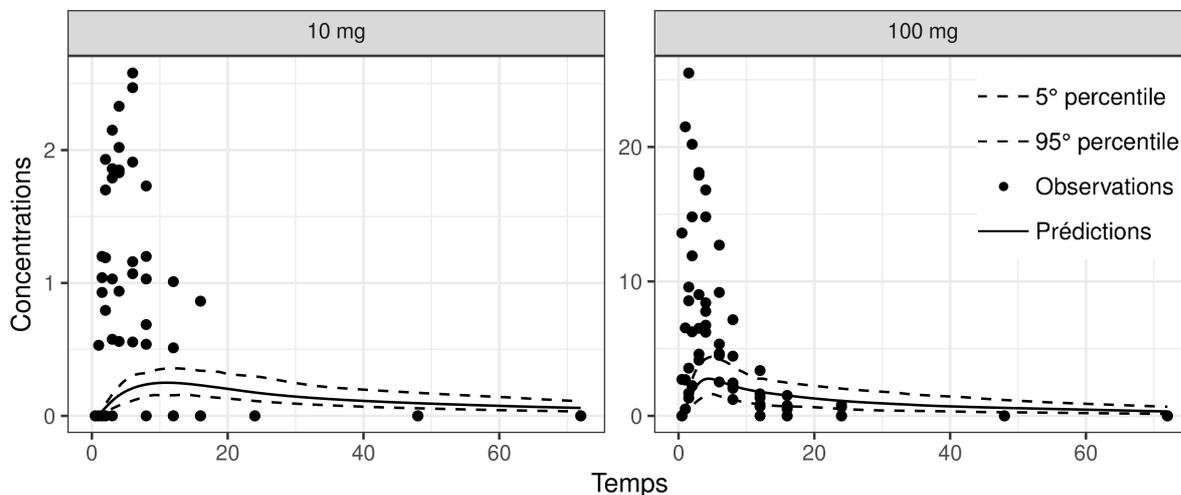
^amédiane

coefficient de diffusion, la densité et la taille des particules, la perméabilité, les ratios de concentration sang/plasma et la fraction plasmatique non liée f_u .

Le modèle d'absorption ADAM de SimCYP[®] utilisé dans le modèle de référence n'est pas implémenté dans GastroPlus[™], il a donc été remplacé par le modèle ACAT. Le modèle de référence est construit avec un modèle de distribution full PBPK. L'option de GastroPlus[™] permettant de construire ce type de modèles (PBPKPlus[™]) n'était pas disponible, c'est un modèle minimal PBPK qui a été utilisé grâce au module PKPlus[™]. Les paramètres de ce modèle minimal PBPK sont les paramètres de distribution et d'élimination apparents d'une étude POPPK. Ils ont été corrigés par une valeur de biodisponibilité calculée à partir des valeurs de F_H , F_G et F_A prédites avec les modèles PBPK de référence de SimCYP[®]. Le logiciel a été paramétré avec la base de données physiologique de volontaires sains 'Human-physiological-fasted', le mode de simulation dans l'individu moyen 'single simulation', le modèle de dissolution Wang and Flanagan, pas d'effet des sels biliaires ou des nanoparticules, une épaisseur de la couche de dissolution constante, le modèle de précipitation mécanistique, pas de perméabilité paracellulaire ni de cycle entéro-hépatique, et un temps de transit gastrique de 0.1 h.

Les prédictions réalisées par le modèle brut de GastroPlus[™] sont présentées ci-dessous et dans les annexes. Les prédictions du modèle brut pour toutes les doses de l'étude BS1 sont présentées dans l'Annexe N. Ce modèle ne décrit pas correctement les données observées. La Figure 3.10 montre que les données sont largement sous prédites pendant la phase d'absorption et autour du T_{max} . Ceci est confirmé par le ratio moyen du C_{max} , calculé à 0.2. Le T_{max} est surestimé, avec un ratio moyen de 2.5. En dépit d'une mauvaise évaluation visuelle, l' $AUC_{0-tlast}$ est plutôt bien prédite avec un ratio moyen de 0.8. La large sous prédiction observée dans la phase d'absorption est sans doute compensée par une sur prédiction moins important sur le reste des profils (Table 3.8).

FIGURE 3.10 – Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90% de GastroPlus™ pour la molécule B dans l'étude BS1 avec le modèle brut (10 et 100 mg PO)



Une analyse de sensibilité a été réalisée avec tous les paramètres d'input pour construire le modèle optimisé. L'ensemble des spider plots de cette analyse de sensibilité sont présentés dans l'Annexe O. Le pH de référence de la solubilité a ainsi été identifié comme étant le paramètre le plus influent sur tous les paramètres PK examinés, à l'exception du T_{max} , plus sensible à la clairance et au volume central.

TABLE 3.8 – Ratios des paramètres PK prédits/observés de GastroPlus™ pour la molécule B dans l'étude BS1 (PO) avec les modèles brut et optimisé

Dose [mg]		10	20	50	100	Moyenne
Modèle brut	$AUC_{0-tlast}$	0.9	0.5	0.9	1.0	0.8
	C_{max}	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2
	T_{max}^a	3.2	3.7	1.4	1.3	2.5
Modèle optimisé	$AUC_{0-tlast}$	7.7	2.6	2.7	2.2	3.8
	C_{max}	1.8	0.9	1.1	0.9	1.2
	T_{max}^a	1.4	2.0	1.5	1.9	1.7

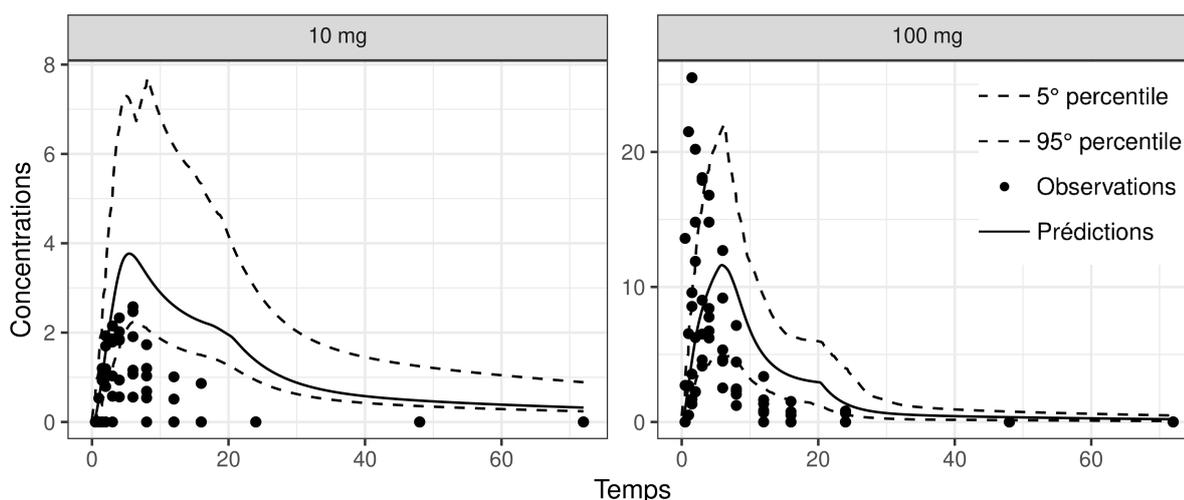
^amédiane

Pour améliorer le modèle brut de GastroPlus™ de nombreuses options ont été testées : différents modèles de dissolution (i.e dissolution instantanée, Z-factor et Johnson), différents modèles de précipitation (i.e mécanistique et de premier ordre), et différents modèles de perméabilité paracellulaire (i.e Adson et Zhimin). Les meilleures prédictions (i.e modèle optimisé) ont été obtenues

en remplaçant le modèle de dissolution du modèle brut 'Wang and Flanagan' par le modèle de dissolution instantanée. Les performances prédictives du modèle optimisé sont présentées dans la Table 3.8 et la Figure 3.10. L'annexe P présente ces graphiques pour toutes les doses (i.e 10, 20, 50 et 100 mg).

Pour le modèle optimisé les moyennes des ratios des C_{max} et des T_{max} sont comprises dans l'intervalle [0.5 - 2], avec des valeurs respectives de 1.2 et 1.7. Le modèle a tendance à sur prédire les paramètres d'absorption. L' $AUC_{0-tlast}$ est largement sur prédite avec un ratio moyen de 3.8 (Table 3.8). Les valeurs des ratios sont confirmées par l'évaluation visuelle où les données observées sont mieux décrites dans la phase d'absorption que dans la phase d'élimination (Figure 3.11).

FIGURE 3.11 – Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90% de GastroPlus™ pour la molécule B dans l'étude BS1 avec le modèle optimisé (10 et 100 mg PO)



3.2.4 Validation externe

La validation externe permet de vérifier que les paramètres déterminés en ajustant un modèle à des observations sont aussi capables de prédire d'autres données. L'option d'optimisation des paramètres n'étant pas disponible pour GastroPlus™, les étapes d'optimisation et de validation externe n'ont été possible que pour la molécule A.

Les résultats de la validation externe du modèle optimisé de PK-Sim® de la molécule A sont présentés dans la Figure 3.12 et dans la Table 3.8. Les données observées de ces deux nouvelles études

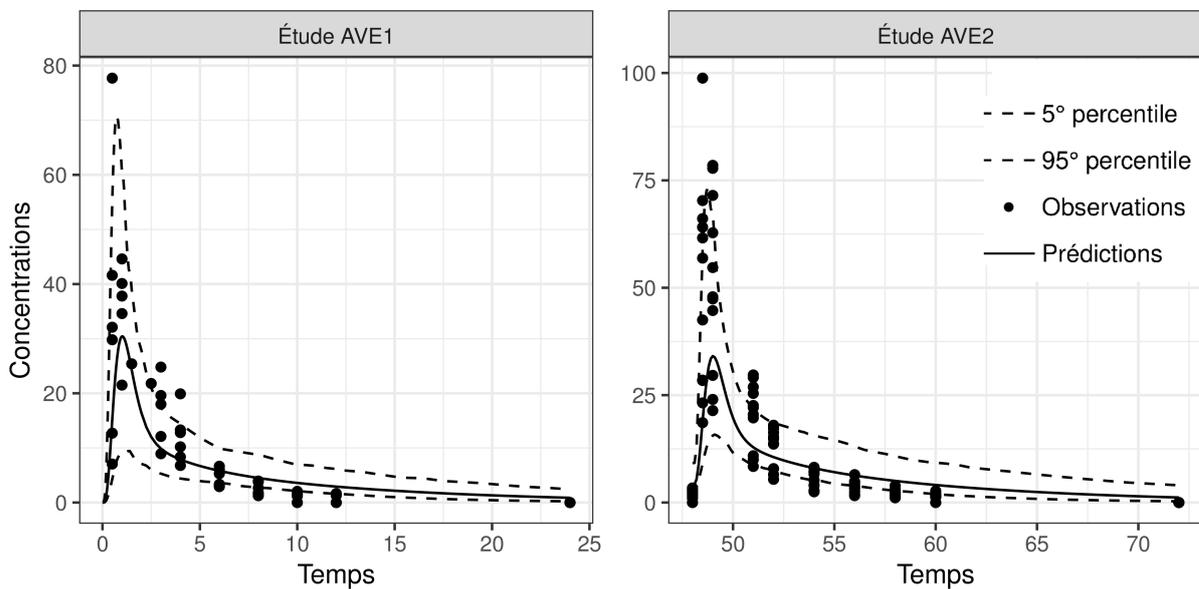
sont prédites correctement par le modèle optimisé. L'ensemble des ratios pour les deux études est compris dans l'intervalle [0.5 - 2] (Table 3.8). L'étude en dose unique est mieux prédite que l'étude en dose répétée, les ratios sont plus près de 1. Graphiquement les prédictions dans l'individu moyen sous prédisent le C_{max} et sur prédisent un peu la phase de distribution et d'élimination. L'amplitude de la variabilité prédite par le logiciel est cohérente avec les données observées, même si quelques points sont à l'extérieur de l'intervalle de prédiction à 90%.

TABLE 3.9 – Ratios des paramètres PK prédits/observés de PK-Sim[®] pour la molécule A dans les études AVE1 (PO) et AVE2 (PO) avec le modèle optimisé

Étude (administration)	AVE1 (10 mg SD)	AVE2 (10 mg MD)
$AUC_{0-tlast}$	0.9	1.3
C_{max}	0.7	0.6
T_{max}^a	1.1	1.7

^amédiane

FIGURE 3.12 – Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90% de PK-Sim[®] pour la molécule A dans les études AVE1 et AVE2 avec le modèle optimisé



4 Discussion

SimCYP[®] est le logiciel de PBPK le plus utilisé et le mieux connu à Technologie Servier. GastroPlus[™] et PK-Sim[®], acquis plus récemment, ont été comparés à SimCYP[®] pour déterminer leurs avantages et leurs inconvénients respectifs. Les trois logiciels ont été évalués en termes d'options de modélisation et de performances prédictives. GastroPlus[™] est un logiciel composé de nombreux modules indépendant. PKPlus[™] et ADMET Predictor[™] étaient les deux seuls modules disponibles pendant cette étude, ce qui a limité son évaluation.

Les principales différences de ces trois logiciels résident dans leurs interfaces graphiques, leurs bases de données implémentées, et dans leurs modèles structurels physiologiques. En termes d'interfaces graphiques PK-Sim[®] est le logiciel le plus facile d'utilisation. Il permet de conserver l'ensemble des modèles construits pendant le développement d'un modèle dans un même fichier ou espace de travail. Dans SimCYP[®] et GastroPlus[™] ce n'est pas possible : chaque espace de travail correspond à un seul modèle. Il est donc nécessaire d'enregistrer l'output de chaque modèle pour pouvoir les comparer sur la base de ces enregistrements. Ceci demande plus d'organisation lors de l'élaboration des modèles. GastroPlus[™] est le logiciel le moins pratique en ce qui concerne l'importation des données. Contrairement aux deux autres logiciels, où une importation directe depuis Microsoft Excel est possible (via un plug-in Excel spécifique pour SimCYP[®]), il est nécessaire de créer un fichier texte dédié ou d'entrer manuellement les données. Cette étape peut être chronophage surtout pour les grandes bases de données, ou les études avec des designs complexes. Les bases de données implémentées (i.e bibliothèques de molécules exogènes et endogènes, bases de données physiologiques) de SimCYP[®] sont les plus qualifiées car elles font l'objet de publications beaucoup plus nombreuses dues à la popularité de SimCYP[®]. Cependant PK-Sim[®] présente la base de données la plus étendue en ce qui concerne les molécules endogènes pour l'espèce humaine. Avec sa bibliothèque de molécules exogènes la plus étendue, SimCYP[®] recense le nombre le plus important de composés référencés dans les listes de substrats/inducteurs/inhibiteurs de la FDA, pour les études d'interactions médicamenteuses. Chez Technologie Servier, puisque le module 'Enzyme and Transporter' de GastroPlus[™] n'est pas disponible, SimCYP[®] est le logiciel le mieux équipé

pour construire des modèles PBPK pour les espèces animales. SimCYP[®] est également le seul logiciel pourvu de bases de données physiopathologiques. Cependant l'utilisateur devrait toujours prendre l'habitude de vérifier si les bases de données pré-implémentées qu'il utilise contiennent effectivement les informations dont il a besoin. Les bases de données physiologiques humaines de SimCYP[®] sont les plus détaillées concernant l'IIV. Ces informations sont particulièrement importantes pour les molécules peu solubles et peu perméables (BCS de classe II), et/ou majoritairement éliminées de façon métabolique avec un fort effet de premier passage. Ces composés sont les plus susceptibles de présenter une large variabilité en ce qui concerne la biodisponibilité orale. Les modèles physiologiques structuraux de PK-Sim[®] sont fondamentalement différents de ceux de GastroPlus[™] et de SimCYP[®]. Les modèles structuraux sont divisés en deux sous-modèles principaux : les modèles d'absorption et de distribution auxquels peuvent-être ajoutés différents types de modèles d'élimination. Les modèles d'absorption ADAM et ACAT sont deux extensions d'un même modèle (i.e le modèle CAT) alors que le modèle PKSA a été développé de façon indépendante. La principale différence du modèle PKSA est que tous les organes sont divisés en quatre sous-compartiments (i.e plasma, globules rouges, interstitium et intracellulaire) dans lesquels il est possible d'ajouter des molécules endogènes d'intérêt. Les deux autres logiciels ne permettent la personnalisation que de quelques concepts PK bien connus et pré-implémentés (e.g modèles limités par la perméabilité du cerveau avec quelques transporteurs connus comme la P-gp). En ce qui concerne la philosophie générale des trois logiciels, PK-Sim[®] est le plus modulable. Il peut également être complété par son logiciel compagnon, MoBi[®], un logiciel de modélisation à différentes échelles. Cela permet de modifier la structure des modèles compartimentaux utilisés. Ceci n'est pas possible avec GastroPlus[™] et SimCYP[®].

En ce qui concerne la description des phases de libération et d'absorption, GastroPlus[™] est le logiciel avec les plus d'options : 4 modèles de dissolution, 2 modèles de perméabilité paracellulaire et presque toutes les formulations existantes sont pré-implémentées. En ce qui concerne la distribution, les options disponibles chez Technologie Servier ne permettaient pas d'évaluer les modèles full PBPK de GastroPlus[™]. Contrairement à SimCYP[®], PK-Sim[®] ne permet pas l'utilisation de modèles minimal PBPK, mais a le plus de méthodes de calcul des K_p . Les options d'élimination sont similaires entre PK-Sim[®] et SimCYP[®], mais le module concerné de GastroPlus[™] ('Enzyme and Transporter') n'était pas disponible. Concernant les options d'output, avec nos modules de GastroPlus[™], il n'était pas possible d'avoir l'intervalle de prédiction à 90% délimité par les 5^{èmes} et 95^{èmes} percentiles, ce qui est un critère commun pour évaluer les prédictions des modèles. Les

seules options possibles pour évaluer la variabilité incluse dans les bases de données physiologiques était l'intervalle de confiance à 90%. Ces différences d'output limitent la comparaison objective de la variabilité prédite entre SimCYP[®] et GastroPlus[™]. Dans cette étude ce problème a été résolu en calculant les intervalles de prédiction à 90% avec R, directement sur les profils PK simulés dans la population.

En ce qui concerne l'évaluation des performances prédictives pour la molécule A, le modèle optimisé de PK-Sim[®] présente de meilleures performances que le modèle de référence de SimCYP[®] pour la voie orale et pour le métabolite. Cependant les deux logiciels présentent des résultats comparables pour la voie IV : les ratios des paramètres PK sont comparables. Ceci augmente la confiance dans les capacités de prédiction des processus de distribution et d'élimination des modèles. Le modèle de SimCYP[®] pour l'étude AS1 (PO) sur prédit l' $AUC_{0-tlast}$. Les ratios des paramètres PK sont améliorés significativement par le modèle optimisé de PK-Sim[®] (ratios d' $AUC_{0-tlast}$ de 1.4 contre 2.8 pour SimCYP[®]). Le modèle optimisé de PK-Sim[®] a été obtenu après une analyse de sensibilité. La perméabilité transcellulaire et la solubilité au pH de référence ont été estimées de façon conjointe à partir des données observées PO. L'amélioration du modèle par optimisation de la solubilité s'explique par le fait que la valeur initiale n'était pas issue d'expérimentations réalisées dans des milieux biorelevants. La molécule A est un substrat du CYP 3A4 mais aussi un substrat faible de la P-gp. La valeur initiale de perméabilité effective chez l'homme était extrapolée à partir d'une valeur de perméabilité obtenue par des expériences sur Caco-2. La valeur obtenue *in vitro* pourrait avoir été surestimée par rapport au processus *in vivo* à cause d'une mauvaise corrélation *in vitro-in vivo*. L'optimisation des valeurs de perméabilité effective et de solubilité au pH de référence par le logiciel a généré des valeurs très inférieures aux valeurs initiales, d'un facteur 100. Respectivement $1.63 \cdot 10^{-5}$ au lieu de $9.58 \cdot 10^{-3}$ cm/min pour la perméabilité effective et 0.08 au lieu de 16.4 mg/mL pour la solubilité à un pH de référence de 6.8. Le modèle optimisé a été validé en prédisant correctement deux nouveaux sets de données observées des études AVE1 et AVE2. L'étude AVE2 en dose répétée était un peu moins bien prédite. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les données utilisées pour l'optimisation des paramètres étaient des données issues d'administrations uniques.

Ceci suggère que l'absorption et/ou l'effet de premier passage intestinal serait plus important que ce que les expériences *in vitro* ne le suggère. Ces résultats sont également cohérents avec le fait que la valeur de F_G , prédite par SimCYP[®] à 0.9, était surestimée par rapport à la valeur de 0.5 obtenue à

partir de données *in vivo*. En supposant que l'effet de premier passage intestinal imputable au CYP 3A4 est décrit correctement par la base de données enzymatique de PK-Sim[®], cette diminution de la valeur de la perméabilité pourrait être expliquée par le manque d'un sous-modèle du transporteur d'efflux qu'est la P-gp dans les deux logiciels. L'action de la P-gp serait ainsi prise en compte par le logiciel en diminuant la valeur de la perméabilité intestinale.

En plus de montrer de meilleures performances prédictives que le modèle PBPK de SimCYP[®], le modèle de PK-Sim[®] est un modèle full PBPK et non un minimal PBPK. Un modèle full PBPK peut apporter plus d'informations sur la concentration du médicament dans les différents organes. Cependant les meilleures prédictions de PK-Sim[®] doivent être pondérées par le fait que l'optimisation des paramètres n'a pas été testée avec SimCYP[®] dans cette étude.

Pour la molécule B le modèle brut transposé de SimCYP[®] à GastroPlus[™] prédit correctement l' $AUC_{0-tlast}$ (i.e ratio compris dans l'intervalle [0.5 - 2]). Cependant, l'évaluation graphique n'est pas satisfaisante. En effet, les ratios de T_{max} et C_{max} montrent une tendance claire à sous prédire le C_{max} et sur prédire le T_{max} avec des ratios respectivement inférieurs et supérieurs à l'intervalle [0.5 - 2]). L'optimisation du modèle a été réalisée en remplaçant le modèle de dissolution 'Wang and Flanagan' par un modèle de dissolution instantanée. La phase d'absorption est alors prédite de façon similaire au modèle PBPK de référence de SimCYP[®] : ratios C_{max} et T_{max} comparables. Puisque le module 'Enzyme and Transporter' n'était pas disponible, les processus dédiés n'étaient pas décrits dans les modèles PBPK de GastroPlus[™]. L'absence des modules nécessaires pour décrire les processus d'élimination et de distribution pourrait expliquer la surestimation d' $AUC_{0-tlast}$ du modèle optimisé alors que les prédictions de T_{max} et C_{max} sont correctes. Cette différence en termes de performances prédictives entre les phases de libération/absorption et de distribution/élimination pourrait aussi être expliquée par les paramètres de distribution utilisés (i.e Cl/F , V_c/F , K_{12} et K_{21}) fixés à priori par l'utilisateur dans le module PKPlus[™] de GastroPlus[™]. Ces paramètres ont été corrigés par une biodisponibilité F calculée à partir des valeurs de F_G , F_H et F_A estimées par SimCYP[®]. Ainsi, des faiblesses du modèle de SimCYP[®] sur ces paramètres pourraient expliquer les mauvaises performances du modèle de GastroPlus[™] sur les phases de distribution et d'élimination. Le calcul des paramètres d'absorption à partir de données *in vitro* a pu compenser les biais de la phase d'absorption dus à la valeur de F. Ces résultats soulignent la nécessité de disposer de données IV pour pouvoir identifier la biodisponibilité. L'absence de données IV limite l'utilisation du modèle de PBPK en empêchant d'apporter des certitudes sur la

prédiction des phases distribution/élimination. Ainsi cela ne permet pas d'imputer les erreurs du modèle uniquement aux processus de libération/absorption. Le manque de données IV impacte de façon significative le processus de construction du modèle de PBPK en imposant des hypothèses significatives sur les valeurs de distribution et d'élimination. Le modèle ainsi construit ne permettra pas d'optimiser les formulations de la molécule B. Cela souligne l'importance capitale des données IV pour la construction d'un modèle.

L'analyse de sensibilité a permis d'identifier le pH de référence pour la solubilité comme étant le paramètre avec le plus grand impact sur les paramètres PK que sont l' $AUC_{0-tlast}$ et C_{max} . Ce paramètre n'a pas pu être estimé parce que le module d'optimisation de GastroPlus™ n'était pas disponible. Cependant même si l'estimation avait pu être réalisée, cela n'aurait pas amélioré le modèle mais apporté des informations pour améliorer la formulation. Ces résultats confirment que GastroPlus™ est bien adapté pour améliorer les prédictions de la phase d'absorption des profils PK. GastroPlus™ a des modèles plus mécanistiques et de nombreuses options utiles pour explorer les causes des mauvaises prédictions des autres logiciels.

En termes de prédiction de la variabilité, SimCYP® prédit des profils beaucoup plus variables que PK-Sim® et GastroPlus™. Ceci confirme ce qui est décrit dans la littérature à propos de SimCYP®. Cependant, avec des prédictions moins variables, PK-Sim® est plus réaliste en ce qui concerne l'étude IV AS2, même si quelques points se retrouvent en dehors de l'intervalle de prédiction à 90%.

Cette étude était limitée par de nombreux facteurs comme l'indisponibilité de certains modules de GastroPlus™, le nombre de molécules comparées, leur comportement pharmacocinétique et le temps. Il serait intéressant d'étendre cette étude à des composés avec d'autres comportements pharmacocinétiques, (e.g modèles limités par la perméabilité, élimination rénale, études d'interactions médicamenteuses, transporteurs) et à d'autres champs de la modélisation comme la pharmacodynamie, les modèles animaux, les modèles physiopathologiques ou la pédiatrie.

Conclusion

En conclusion, les principales différences entre les trois logiciels ont été observées pour les bases de données implémentées, les modèles physiologiques structurels et les interfaces graphiques. Leurs forces sont liées à leurs rationnels de développement respectifs : prédiction de l'absorption pour GastroPlus™, flexibilité pour PK-Sim® qui est encore plus importante si on considère MoBi® son logiciel compagnon permettant la personnalisation des modèles structuraux à différentes échelles, et qualification des bases de données pour SimCYP®, grâce à sa large utilisation. En ce qui concerne les performances prédictives, PK-Sim® a permis de construire un modèle plus prédictif que le modèle SimCYP® de référence pour la molécule A et son métabolite. Il améliore les prédictions de la phase d'absorption. GastroPlus™ a montré des performances similaires à celles de SimCYP® pour les options disponibles. Lorsque les options sont disponibles, les trois logiciels sont capables de prédire correctement les profils temps-concentration observés lors des études cliniques. L'outil d'identification des paramètres de PK-Sim® était déterminant pour obtenir de meilleures prédictions que celles du modèle de référence de SimCYP®. La validation externe a permis de confirmer que les paramètres estimés par PK-Sim® sont capables de prédire correctement d'autres données de la même molécule.

En termes d'options de modélisation PK-Sim® est plus flexible que SimCYP®. Cependant il présente moins d'options prêtes à l'emploi concernant les modèles PK les plus courants ou la variabilité physiologique. En termes de performances prédictives PK-Sim® et GastroPlus™ semblent être une bonne alternative à SimCYP® lorsque les options correspondantes sont disponibles.

Pour conclure sur les apports de PK-Sim® et GastroPlus™ à SimCYP®, il serait nécessaire d'étendre cette étude. Il faudrait par exemple modéliser la même molécule avec les trois logiciels et utiliser toutes les options existantes dont MoBi®, le logiciel compagnon de PK-Sim®. Il serait aussi intéressant de vérifier si c'est effectivement l'absence de P-gp, dans le modèle SimCYP® de la molécule A, qui est responsable des mauvaises prédictions de l'effet de premier passage de ce modèle.

Bibliographie

- ¹ Jürgen B Bulitta and Nicholas HG Holford. Non-compartmental analysis. *Wiley Encyclopedia of Clinical Trials*, 2008.
- ² Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP) at European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf, consulté le 18 août 2017.
- ³ M. Blomhøj T.H. Kjeldsen and J. Ottesen. Compartment models, 2014. <http://www4.ncsu.edu/~msolufse/Compartmentmodels.pdf>, consulté le 18 août 2017.
- ⁴ Mary J Lindstrom and Douglas M Bates. Nonlinear mixed effects models for repeated measures data. *Biometrics*, pages 673–687, 1990.
- ⁵ W Slob, PHM Janssen, and JM Van den Hof. Structural identifiability of pbpk models : practical consequences for modeling strategies and study designs. *Critical reviews in toxicology*, 27(3) :261–272, 1997.
- ⁶ Micaela B Reddy, Harvey J Clewell III, Thierry Lave, and Melvin E Andersen. Physiologically based pharmacokinetic modeling : a tool for understanding admet properties and extrapolating to human. In *New Insights into Toxicity and Drug Testing*. InTech, 2013.
- ⁷ Patrick Poulin and Frank-Peter Theil. Prediction of pharmacokinetics prior to in vivo studies. ii. generic physiologically based pharmacokinetic models of drug disposition. *Journal of pharmaceutical sciences*, 91(5) :1358–1370, 2002.
- ⁸ Cierra Hall, Eric Lueshen, Andrej Mošat, and Andreas A Linninger. Interspecies scaling in pharmacokinetics : A novel whole-body physiologically based modeling framework to discover drug biodistribution mechanisms in vivo. *Journal of pharmaceutical sciences*, 101(3) :1221–1241, 2012.
- ⁹ Christoph P Hornik, Huali Wu, Andrea N Edginton, Kevin Watt, Michael Cohen-Wolkowicz, and Daniel Gonzalez. Development of a pediatric physiologically-based pharmacokinetic model

- of clindamycin using opportunistic pharmacokinetic data. *Clinical Pharmacokinetics*, pages 1–11, 2017.
- ¹⁰ Guo-fu Li, Kun Wang, Rui Chen, Hao-ru Zhao, Jin Yang, and Qing-shan Zheng. Simulation of the pharmacokinetics of bisoprolol in healthy adults and patients with impaired renal function using whole-body physiologically based pharmacokinetic modeling. *Acta pharmacologica Sinica*, 33(11) :1359, 2012.
- ¹¹ Christoph Thiel, Sebastian Schneckener, Markus Krauss, Ahmed Ghallab, Ute Hofmann, Tobias Kanacher, Sebastian Zellmer, Rolf Gebhardt, Jan G Hengstler, and Lars Kuepfer. A systematic evaluation of the use of physiologically based pharmacokinetic modeling for cross-species extrapolation. *Journal of pharmaceutical sciences*, 104(1) :191–206, 2015.
- ¹² Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry : Population pharmacokinetics, 1999. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/UCM072137.pdf> , consulté le 18 août 2017.
- ¹³ National Research Council et al. Physicochemical properties and environmental fate. In *A framework to guide selection of chemical alternatives*, chapter 5. National Academies Press, 2014.
- ¹⁴ RL Chang, IF Ueki, JL Troy, WM Deen, Ch R Robertson, and BM Brenner. Permselectivity of the glomerular capillary wall to macromolecules. ii. experimental studies in rats using neutral dextran. *Biophysical journal*, 15(9) :887–906, 1975.
- ¹⁵ RL Chang, WM Deen, CR Robertson, CM Bennett, RJ Glasscock, BM Brenner, JL Troy, IF Ueki, and B Rasmussen. Permselectivity of of the glomerular capillary wall. studies of experimental glomerulonephritis in the rat using neutral dextran. *Journal of Clinical Investigation*, 57(5) :1272, 1976.
- ¹⁶ Zhisong Liu, Famei Li, and Yuesheng Huang. Determination of unbound drug concentration and protein–drug binding fraction in plasma. *Biomedical Chromatography*, 13(4) :262–266, 1999.
- ¹⁷ Angelika Loidl-Stahlhofen, Thorsten Hartmann, Matthias Schöttner, Cornelia Röhring, Hanna Brodowsky, Johannes Schmitt, and Jörg Keldenich. Multilamellar liposomes and solid-supported lipid membranes (transil) : screening of lipid-water partitioning toward a high-throughput scale. *Pharmaceutical research*, 18(12) :1782–1788, 2001.
- ¹⁸ Sanjivanjit K Bhal, Karim Kassam, Ian G Peirson, and Greg M Pearl. The rule of five revisited : applying log d in place of log p in drug-likeness filters. *Molecular pharmaceutics*, 4(4) :556–560, 2007.

- ¹⁹ Beate I Escher and René P Schwarzenbach. Partitioning of substituted phenols in liposome-water, biomembrane-water, and octanol-water systems. *Environmental science & technology*, 30(1) :260–270, 1995.
- ²⁰ DA Smith, K Beaumont, TS Maurer, and L Di. Volume of distribution in drug design. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(5) :5691–8, 2015-08-13 00 :00 :00.0.
- ²¹ Ketan T Savjani, Anuradha K Gajjar, and Jignasa K Savjani. Drug solubility : importance and enhancement techniques. *ISRN pharmaceuticals*, 2012, 2012.
- ²² Robert De Levie. The henderson-hasselbalch equation : its history and limitations. *J. Chem. Educ*, 80(2) :146, 2003.
- ²³ Praveen V Balimane, Saeho Chong, and Richard A Morrison. Current methodologies used for evaluation of intestinal permeability and absorption. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 44(1) :301–312, 2000.
- ²⁴ Food and Drug Administration (FDA). Draft guidance for industry : Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system, 2015. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070246.pdf> , consulté le 18 août 2017.
- ²⁵ Sarah Shugarts and Leslie Z Benet. The role of transporters in the pharmacokinetics of orally administered drugs. *Pharmaceutical research*, 26(9) :2039–2054, 2009.
- ²⁶ Leslie Z Benet. The role of bcs (biopharmaceutics classification system) and bddcs (biopharmaceutics drug disposition classification system) in drug development. *Journal of pharmaceutical sciences*, 102(1) :34–42, 2013.
- ²⁷ R Lipp. The innovator pipeline : bioavailability challenges and advanced oral drug delivery opportunities. *Am Pharm Rev*, 16(3) :10–12, 2013.
- ²⁸ MS Shaikh, Nikita D Derle, and Rajendra Bhamber. Permeability enhancement techniques for poorly permeable drugs : A review. 2012.
- ²⁹ U.S. Food and Drug Administration. Drug development and drug interactions : Table of substrates, inhibitors and inducers. <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm093664.htm> , consulté le 29 août 2017.

- ³⁰ Allan TK Lu, Mary E Frisella, and Kevin C Johnson. Dissolution modeling : factors affecting the dissolution rates of polydisperse powders. *Pharmaceutical research*, 10(9) :1308–1314, 1993.
- ³¹ Arthur A Noyes and Willis R Whitney. The rate of solution of solid substances in their own solutions. *Journal of the American Chemical Society*, 19(12) :930–934, 1897.
- ³² Jianzhuo Wang and Douglas R Flanagan. General solution for diffusion-controlled dissolution of spherical particles. 1. theory. *Journal of pharmaceutical sciences*, 88(7) :731–738, 1999.
- ³³ Jianzhuo Wang and Douglas R Flanagan. General solution for diffusion-controlled dissolution of spherical particles. 2. evaluation of experimental data. *Journal of pharmaceutical sciences*, 91(2) :534–542, 2002.
- ³⁴ Ryusuke Takano, Kiyohiko Sugano, Atsuko Higashida, Yoshiki Hayashi, Minoru Machida, Yoshinori Aso, and Shinji Yamashita. Oral absorption of poorly water-soluble drugs : computer simulation of fraction absorbed in humans from a miniscale dissolution test. *Pharmaceutical research*, 23(6) :1144–1156, 2006.
- ³⁵ X Yu Lawrence, Elke Lipka, John R Crison, and Gordon L Amidon. Transport approaches to the biopharmaceutical design of oral drug delivery systems : prediction of intestinal absorption. *Advanced drug delivery reviews*, 19(3) :359–376, 1996.
- ³⁶ X Yu Lawrence, John R Crison, and Gordon L Amidon. Compartmental transit and dispersion model analysis of small intestinal transit flow in humans. *International Journal of Pharmaceutics*, 140(1) :111–118, 1996.
- ³⁷ X Yu Lawrence and Gordon L Amidon. Saturable small intestinal drug absorption in humans : modeling and interpretation of cefatrizine data. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 45(2) :199–203, 1998.
- ³⁸ X Yu Lawrence and Gordon L Amidon. Characterization of small intestinal transit time distribution in humans. *International journal of pharmaceutics*, 171(2) :157–163, 1998.
- ³⁹ X Yu Lawrence. An integrated model for determining causes of poor oral drug absorption. *Pharmaceutical research*, 16(12) :1883–1887, 1999.
- ⁴⁰ Balaji Agoram, Walter S Woltosz, and Michael B Bolger. Predicting the impact of physiological and biochemical processes on oral drug bioavailability. *Advanced drug delivery reviews*, 50 :S41–S67, 2001.
- ⁴¹ Kirstin Thelen, Katrin Coboeken, Stefan Willmann, Rolf Burghaus, Jennifer B Dressman, and Jörg Lippert. Evolution of a detailed physiological model to simulate the gastrointestinal transit

- and absorption process in humans, part 1 : oral solutions. *Journal of pharmaceutical sciences*, 100(12) :5324–5345, 2011.
- ⁴² Kirstin Thelen, Katrin Coboeken, Stefan Willmann, Jennifer B Dressman, and Jörg Lippert. Evolution of a detailed physiological model to simulate the gastrointestinal transit and absorption process in humans, part ii : extension to describe performance of solid dosage forms. *Journal of pharmaceutical sciences*, 101 3 :1267–80, 2012.
- ⁴³ Stefan Willmann, Walter Schmitt, Jörg Keldenich, and Jennifer B Dressman. A physiologic model for simulating gastrointestinal flow and drug absorption in rats. *Pharmaceutical research*, 20(11) :1766–1771, 2003.
- ⁴⁴ Stefan Willmann, Walter Schmitt, Jörg Keldenich, Jörg Lippert, and Jennifer B Dressman. A physiological model for the estimation of the fraction dose absorbed in humans. *Journal of medicinal chemistry*, 47(16) :4022–4031, 2004.
- ⁴⁵ Anthony Adson, Philip S Burton, Thomas J Raub, Craig L Barsuhn, Kenneth L Audus, and Norman FH Ho. Passive diffusion of weak organic electrolytes across caco-2 cell monolayers : Uncoupling the contributions of hydrodynamic, transcellular, and paracellular barriers. *Journal of pharmaceutical sciences*, 84(10) :1197–1204, 1995.
- ⁴⁶ He Zhimin. Theoretical effects of molecular dimension and configuration on effective diffusion coefficient of macromolecules in microporous membranes. *Transactions of Tianjin University*, pages 42–47, 1995.
- ⁴⁷ Patrick Poulin and Frank-Peter Theil. A priori prediction of tissue : Plasma partition coefficients of drugs to facilitate the use of physiologically-based pharmacokinetic models in drug discovery. *Journal of pharmaceutical sciences*, 89(1) :16–35, 2000.
- ⁴⁸ Patrick Poulin and Frank-Peter Theil. Prediction of pharmacokinetics prior to in vivo studies. 1. mechanism-based prediction of volume of distribution. *Journal of pharmaceutical sciences*, 91(1) :129–156, 2002.
- ⁴⁹ Patrick Poulin, Kerstin Schoenlein, and Frank-Peter Theil. Prediction of adipose tissue : plasma partition coefficients for structurally unrelated drugs. *Journal of pharmaceutical sciences*, 90(4) :436–447, 2001.
- ⁵⁰ Leonid M Berezhevskiy. Volume of distribution at steady state for a linear pharmacokinetic system with peripheral elimination. *Journal of pharmaceutical sciences*, 93(6) :1628–1640, 2004.

- ⁵¹ Trudy Rodgers, David Leahy, and Malcolm Rowland. Physiologically based pharmacokinetic modeling 1 : Predicting the tissue distribution of moderate-to-strong bases. *Journal of pharmaceutical sciences*, 94(6) :1259–1276, 2005.
- ⁵² Trudy Rodgers, David Leahy, and Malcolm Rowland. Tissue distribution of basic drugs : Accounting for enantiomeric, compound and regional differences amongst β -blocking drugs in rat. *Journal of pharmaceutical sciences*, 94(6) :1237–1248, 2005.
- ⁵³ Trudy Rodgers and Malcolm Rowland. Physiologically based pharmacokinetic modelling 2 : predicting the tissue distribution of acids, very weak bases, neutrals and zwitterions. *Journal of pharmaceutical sciences*, 95(6) :1238–1257, 2006.
- ⁵⁴ Trudy Rodgers and Malcolm Rowland. Mechanistic approaches to volume of distribution predictions : understanding the processes. *Pharmaceutical research*, 24(5) :918–933, 2007.
- ⁵⁵ Walter Schmitt. General approach for the calculation of tissue to plasma partition coefficients. *Toxicology in Vitro*, 22(2) :457–467, 2008.
- ⁵⁶ MATLAB. *version 9.2 (R201a)*. The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, 2017.
- ⁵⁷ R Core Team. *R : A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2017.
- ⁵⁸ Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP) at European Medicines Agency (EMA). Guideline on the qualification and reporting of physiologically based pharmacokinetic (pbpk) modelling and simulation, 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500211315.pdf, consulté le 18 août 2017.
- ⁵⁹ Food and Drug Administration (FDA). Draft guidance : Physiologically based pharmacokinetic analyses — format and content guidance for industry, 2016. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM531207.pdf>, consulté le 18 août 2017.
- ⁶⁰ International Programme on Chemical Harmonization Project World Health Organization (WHO). Guidance on principles of characterizing and applying pbpk models in risk assessment, 2010. http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/pbpbk_models.pdf, consulté le 18 août 2017.
- ⁶¹ HM Jones, Yuan Chen, Christopher Gibson, Tycho Heimbach, Neil Parrott, SA Peters, Jan Snoeys, VV Upreti, Ming Zheng, and SD Hall. Physiologically based pharmacokinetic mo-

- deling in drug discovery and development : a pharmaceutical industry perspective. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 97(3) :247–262, 2015.
- ⁶² Jennifer E Sager, Jinngjing Yu, Isabelle Raguenu-Majlessi, and Nina Isoherranen. Physiologically based pharmacokinetic (pbpk) modeling and simulation approaches : a systematic review of published models, applications and model verification. *Drug Metabolism and Disposition*, pages dmd–115, 2015.
- ⁶³ M Jamei, J Yang, D Turner, KR Yeo, GT Tucker, and A Rostami-Hodjegan. A novel physiologically-based mechanistic model for predicting oral drug absorption : the advanced dissolution, absorption, and metabolism (adam) modelc, 2007.
- ⁶⁴ Masoud Jamei, Steve Marciniak, Kairui Feng, Adrian Barnett, Geoffrey Tucker, and Amin Rostami-Hodjegan. The simcyp® population-based adme simulator. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 5(2) :211–223, 2009.
- ⁶⁵ Masoud Jamei, David Turner, Jiansong Yang, Sibylle Neuhoff, Sebastian Polak, Amin Rostami-Hodjegan, and Geoffrey Tucker. Population-based mechanistic prediction of oral drug absorption. *The AAPS journal*, 11(2) :225–237, 2009.
- ⁶⁶ Stefan Willmann, Jörg Lippert, Michael Sevestre, Juri Solodenko, Franco Fois, and Walter Schmitt. Pk-sim® : a physiologically based pharmacokinetic ‘whole-body’model. *Biosilico*, 1(4) :121–124, 2003.
- ⁶⁷ Tanya Barrett, Tugba O Suzek, Dennis B Troup, Stephen E Wilhite, Wing-Chi Ngau, Pierre Ledoux, Dmitry Rudnev, Alex E Lash, Wataru Fujibuchi, and Ron Edgar. Ncbi geo : mining millions of expression profiles—database and tools. *Nucleic acids research*, 33(suppl_1) :D562–D566, 2005.
- ⁶⁸ Tanya Barrett, Dennis B Troup, Stephen E Wilhite, Pierre Ledoux, Dmitry Rudnev, Carlos Evangelista, Irene F Kim, Alexandra Soboleva, Maxim Tomashevsky, and Ron Edgar. Ncbi geo : mining tens of millions of expression profiles—database and tools update. *Nucleic acids research*, 35(suppl_1) :D760–D765, 2006.

Liste des figures

1	Modélisation pharmacocinétique fondée sur la physiologie	2
1.1	Méthode des trapèzes utilisée pour déterminer l' <i>AUC</i> en analyse non compartimentale	4
1.2	Exemple de modèle compartimental : modèle bicompartimental pour une administration IV	4
1.3	Exemple de modèle PBPK ⁶	5
1.4	Comparaison des approches 'bottom-up' et 'top-down'	6
3.1	Structure commune des modèles d'absorption mécanistiques	40
3.2	Schéma des hypothèses communes régissant la quantité de la NEC dissoute dans la lumière intestinale des modèles d'absorption mécanistique	40
3.3	Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90% de SimCYP [®] pour la molécule A dans l'étude AS1 (0.5, 8 et 40 mg PO) .	45
3.4	Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90% de SimCYP [®] pour la molécule A dans l'étude AS2 (1, 8 et 24 mg IV) . .	45
3.5	Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90% de SimCYP [®] pour le métabolite MA dans l'étude AS2 (1, 8 et 24 mg IV)	46
3.6	Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90% de SimCYP [®] pour la molécule B dans l'étude BS1 (10 et 100 mg PO) . .	47
3.7	Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90% de PK-Sim [®] pour la molécule A et son métabolite MA dans l'étude AS2 avec le modèle brut (1, 8 et 24 mg IV)	49
3.8	Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90% de PK-Sim [®] pour la molécule A dans l'étude AS1 avec le modèle brut (0.5, 8 et 40 mg PO)	50

3.9	Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90% de PK-Sim [®] pour la molécule A dans l'étude AS1 avec le modèle optimisé (0.5, 8 et 40 mg PO)	51
3.10	Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90% de GastroPlus [™] pour la molécule B dans l'étude BS1 avec le modèle brut (10 et 100 mg PO)	53
3.11	Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90% de GastroPlus [™] pour la molécule B dans l'étude BS1 avec le modèle optimisé (10 et 100 mg PO)	54
3.12	Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90% de PK-Sim [®] pour la molécule A dans les études AVE1 et AVE2 avec le modèle optimisé	55

Liste des tableaux

2.1	Paramètres physico-chimiques des modèles de SimCYP [®]	32
2.2	Paramètres d'absorption des modèles de SimCYP [®]	33
2.3	Paramètres de dissolution des modèles de SimCYP [®]	33
2.4	Paramètres de distribution des modèles de SimCYP [®]	34
2.5	Paramètres d'élimination des modèles de SimCYP [®]	34
3.1	Méthodes de calcul des K_p implémentées dans PK-Sim [®] , SimCYP [®] et Gastro-Plus [™]	42
3.2	Ratios des paramètres PK prédits/observés avec SimCYP [®] pour la molécule A dans l'étude AS1 (PO)	45
3.3	Ratios des paramètres PK prédits/observés avec SimCYP [®] pour la molécule A dans l'étude AS2 (IV)	46
3.4	Ratios des paramètres PK prédits/observés avec SimCYP [®] pour la molécule B dans l'étude BS1 (PO)	47
3.5	Ratios des paramètres PK prédits/observés de PK-Sim [®] pour la molécule A et le métabolite MA dans l'étude AS2 (IV) avec le modèle brut	49
3.6	Ratios des paramètres PK prédits/observés de PK-Sim [®] pour la molécule A dans l'étude AS1 (PO) avec le modèle brut	50
3.7	Ratios des paramètres PK prédits/observés de PK-Sim [®] pour la molécule A dans l'étude AS1 (PO) avec le modèle optimisé	52
3.8	Ratios des paramètres PK prédits/observés de GastroPlus [™] pour la molécule B dans l'étude BS1 (PO) avec les modèles brut et optimisé	53
3.9	Ratios des paramètres PK prédits/observés de PK-Sim [®] pour la molécule A dans les études AVE1 (PO) et AVE2 (PO) avec le modèle optimisé	55

A Design des études cliniques

Molécule A	
Étude AS1	
Sujets (âge : min - max)	Volontaires sains masculins (18 - 35)
Administration (formulation)	Dose unique PO (gélules)
Prise alimentaire	À jeun
Groupes de doses (nb de sujets)	0.5, 8, 40 mg (n = 6 par dose), 32 mg (n = 9)
Total des sujets inclus	57
Temps des prélèvements sanguins [h]	Pré dose, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24
Étude AS2	
Sujets (âge : min - max)	Volontaires sains masculins (18 - 30)
Administration (formulation)	Dose unique IV bolus (solution)
Groupes de doses (nb de sujets)	1, 8, 24 mg (n = 8 par dose)
Total des sujets inclus	48
Temps des prélèvements sanguins [h]	Pré dose, 0.08, 0.17, 0.33, 0.5, 0.67, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24
Étude AVE1	
Sujets (âge : min - max)	Volontaires sains masculins (18 - 45)
Administration (formulation)	Dose unique PO (comprimé)
Prise alimentaire	Administration pendant les repas
Groupes de doses (nb de sujets)	10 mg (n = 6)
Total des sujets inclus	6
Temps des prélèvements sanguins [h]	Pré dose, 0.5, 1, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24
Étude AVE2	
Sujets (âge : min - max)	Volontaires sains masculins et féminins (18 - 45)
Administration (formulation)	b.i.d. à J1 et J2, o.d. à J3 (comprimé)
Prise alimentaire	Administration pendant les repas
Groupes de doses (nb de sujets)	10 mg (n = 11)
Total des sujets inclus	11
Temps des prélèvements sanguins [h]	Pré dose, 0.5, 1, 3, 4, 6, 8, 10, 12
Molécule B	
Étude BS1	
Sujets (âge : min - max)	Volontaires sains masculins (18 - 45)
Administration (formulation)	Dose unique PO (gélules d'extrudât broyé)
Prise alimentaire	À jeun
Groupes de doses (nb de sujets)	10, 20, 50, 100 mg (n = 8 par dose)
Total des sujets inclus	32
Temps des prélèvements sanguins [h]	Pré dose, 0.08, 0.17, 0.33, 0.5, 0.67, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24

b.i.d. : deux fois par jour ('bis in die'); *o.d.* : une fois par jour ('one in die')

B Bases de données des logiciels

SimCYP®	PK-Sim®	GastroPlus™
Espèces disponibles		
Humaine Singe Rat Souris Beagle	Humaine Singe Rat Souris Beagle Mini-porc Gros chien	Humaine Singe Rat Souris Beagle Mini-porc Chat Lapin
Bases de données physiologiques pour les ethnies humaines saines		
Caucasiens nord-européens (VS) Caucasiens nord-européens Japonais Chinois (VS) Chinois	Américains blancs Américains mexicains – Blancs Européens Japonais Asiatiques Noirs américains	Américains
Bases de données physiologiques pour les populations humaines extrêmes saines		
Pédiatrie Gériatrie Femme enceinte	Pédiatrie Prématurés (> 28 GA)	
Bases de données physiopathologiques humaines		
Cirrhose Insuffisance rénale chronique Obésité Arthrite rhumatoïde		
Molécules exogènes : Substrats/Métabolites/Inhibiteurs/Inducteurs^a		
n = 69 Itraconazole Theophylline Metoprolol	n = 13 Itraconazole Theophylline	n = 9 Metoprolol
Anticorps monoclonaux		
Possible	Possible	Module Biologics

^aSeules les molécules communes sont citées ici ; VS : Volontaire Sain ; GA : Semaines de gestation

C Options de modélisation des logiciels concernant le métabolisme et l'élimination

Métabolisme et élimination			
Données <i>in vivo</i>	✓	✗	✓
Scaling allométrique à partir d'autres espèces	✓	✗	-
Clairance métabolique par organe			
Cerveau	✓	✓	-
Foie	✓	✗	-
Poumons	✓	✓	-
Peau	✓	✓	-
Reins	✓	✗	-
Tube digestif	✓	✗	-
Modèles enzymatiques			
Michaelis-Menten	✓	✓	-
Coopération allostérique	✓	✓	-
Clairance enzymatique d'ordre 1 (Cl_{int})	✓	✓	-
Modèles de transporteurs			
Michaelis-Menten	✓	✓	-
Coopération allostérique	✗	✓	-
Clairance enzymatique d'ordre 1 ($Cl_{int,T}$, perméabilité)	✓	✗	-

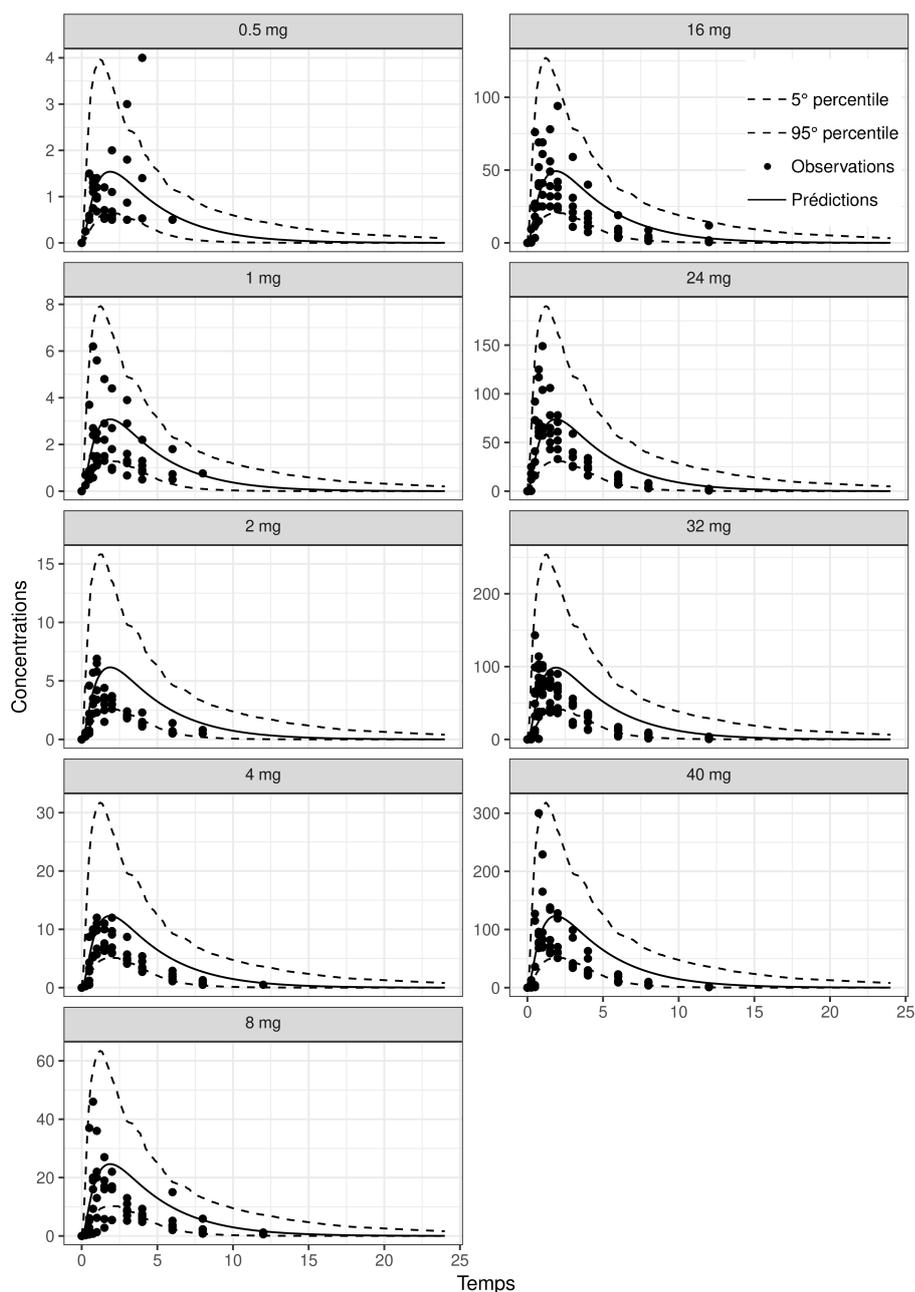
'-': option non disponible

D Enzymes et transporteurs disponibles dans SimCYP[®]

Enzymes	
Cytochromes P 450	1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 3A4, 3A5, 3A7
UDP-glucuronosyltransferases	1A1, 1A3, 1A4, 1A5, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B4, 2B7, 2B10, 2B11, 2B17, 2B28, à créer ^a
Esterases	CES1, CES2, à créer ^a
Transporteurs	
Transporteurs rénaux	
Uptake basolatéral	OCT2, OAT1, OAT3
Efflux basolatéral	À créer ^a
Uptake apical	À créer ^a
Efflux apical	MDR1 (P-gp), MRP4, MATEs
Transporteurs intestinaux	
Uptake/efflux basolatéral	À créer ^a
Uptake apical	À créer ^a
Efflux apical	MDR1 (P-gp), MRP2, BCRP
Transporteurs hépatiques	
Efflux canaliculaire	MDR1, MRP2, BCRP, MATE1, BSEP, à créer ^a
Uptake sinusoidal	ENT1, ENT2, NTCP, MCT1, OCT1, OCT2, OAT7, OST- α/β , OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1
Efflux sinusoidal	MRP3, MRP4, MRP6, à créer ^a
Transporteurs pulmonaires	
Uptake/efflux apical	À créer ^a
Uptake/efflux basal	À créer ^a
Transporteurs cérébraux	
Uptake apical-BBB	À créer ^a
Efflux apical-BBB	MDR1 (P-gp), MRP4, BCRP
Uptake/efflux apical-BCSFB	À créer ^a

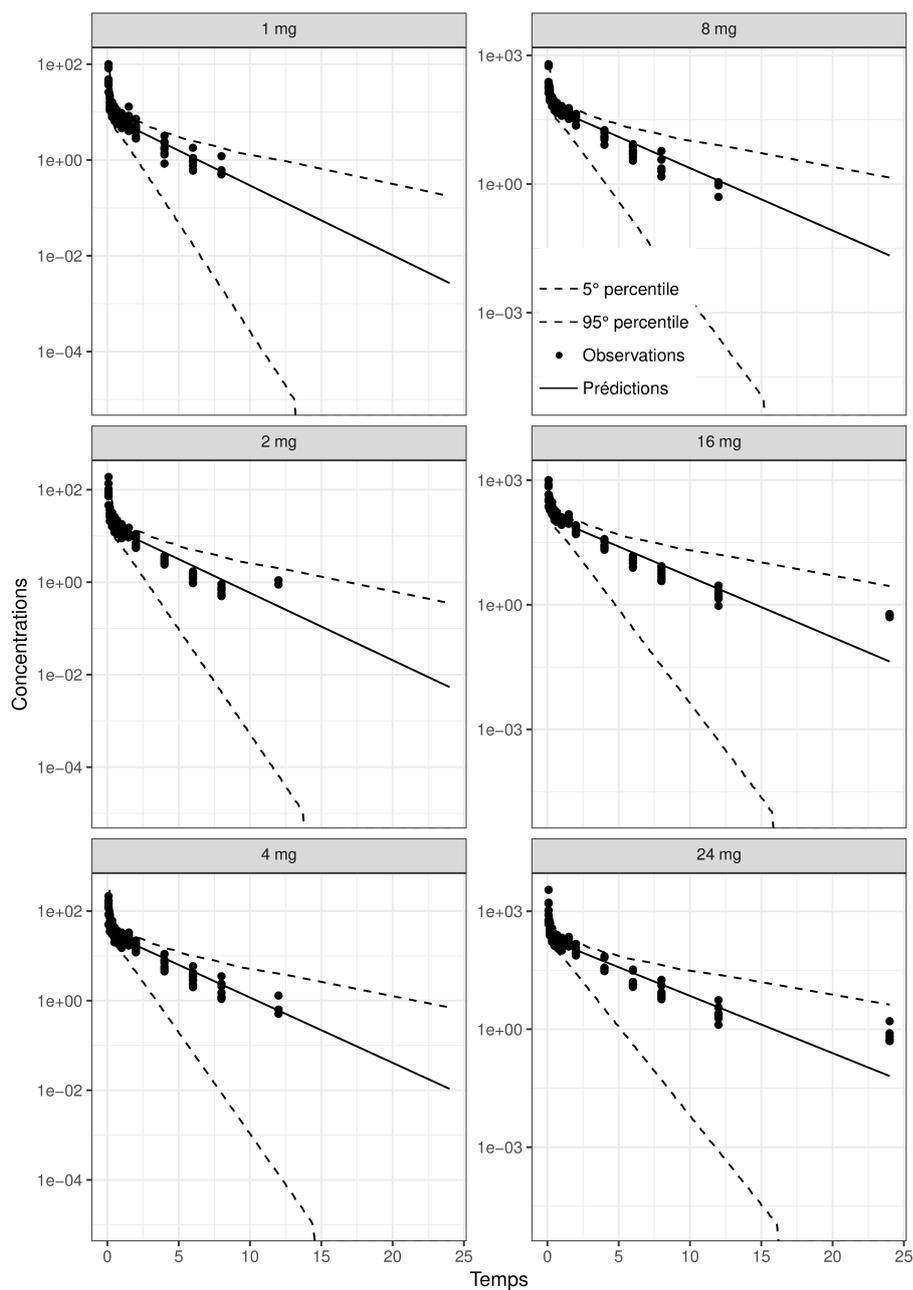
^a : Possibilité de créer et d'ajouter des informations concernant une enzyme ou un transporteur non implémenté

E Profils PK prédits avec SimCYP[®] pour la molécule A dans l'étude AS1 (PO)



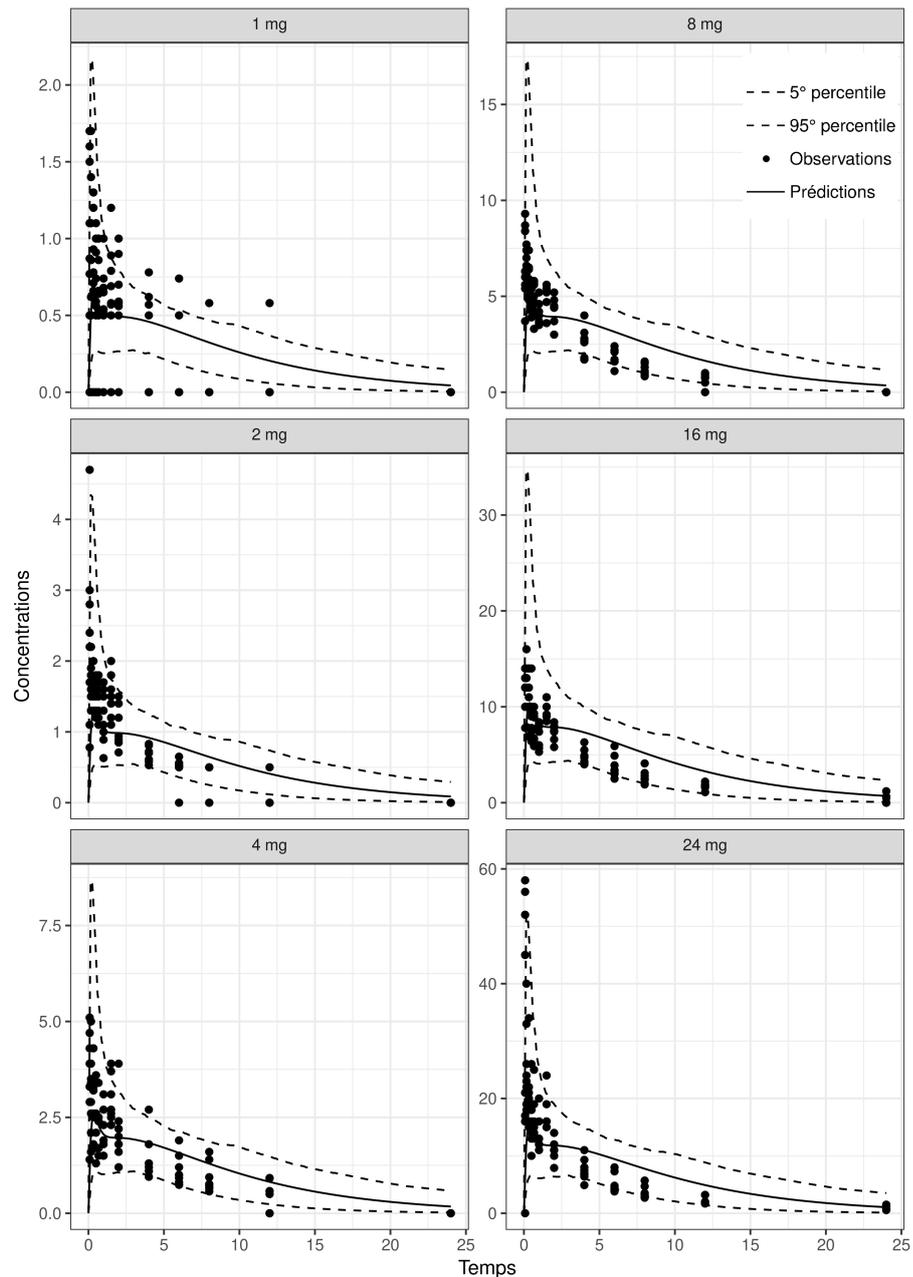
Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90%, pour la molécule A avec le modèle de référence de SimCYP[®], à toutes les doses de l'étude AS1 (PO) : 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 24, 32 et 40 mg.

F Profils PK prédits avec SimCYP[®] pour la molécule A dans l'étude AS2 (IV)



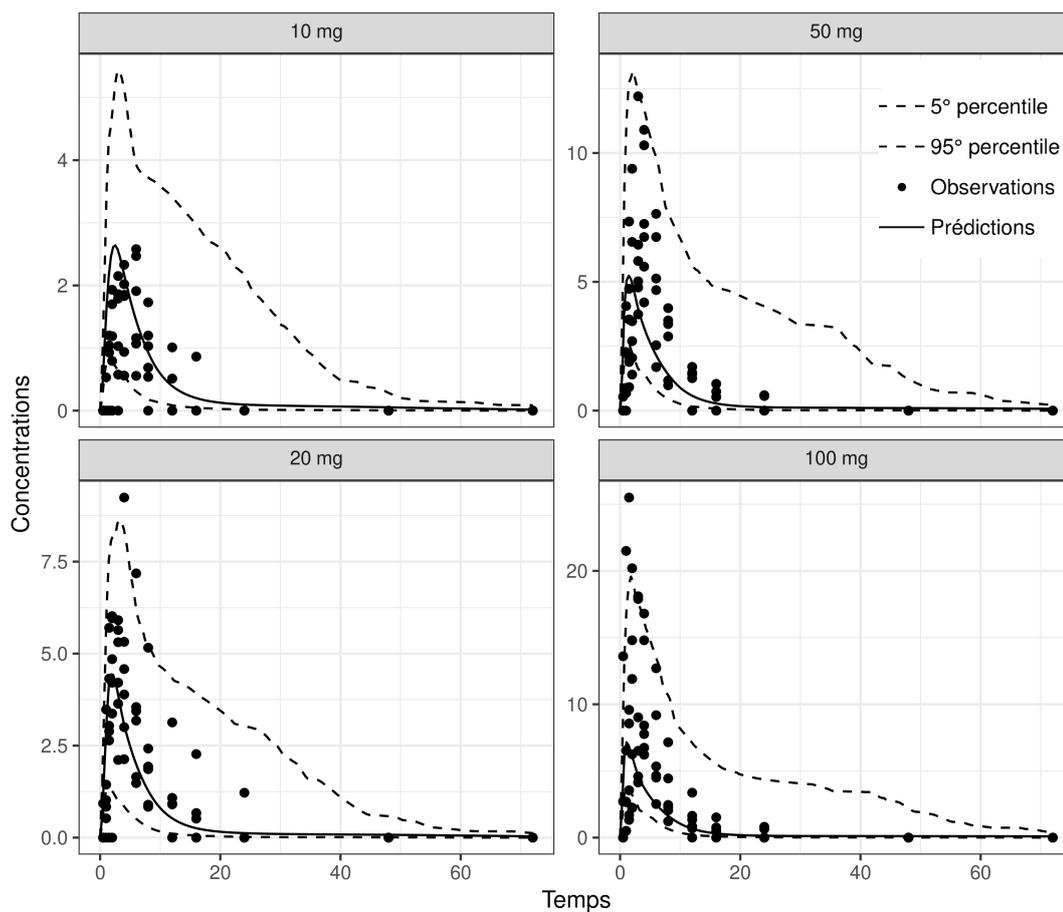
Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90%, pour la molécule A avec le modèle de référence de SimCYP[®], à toutes les doses de l'étude AS2 (IV) : 1, 2, 4, 8, 16, et 24 mg.

G Profils PK prédits avec SimCYP[®] pour le métabolite MA dans l'étude AS2 (PO)



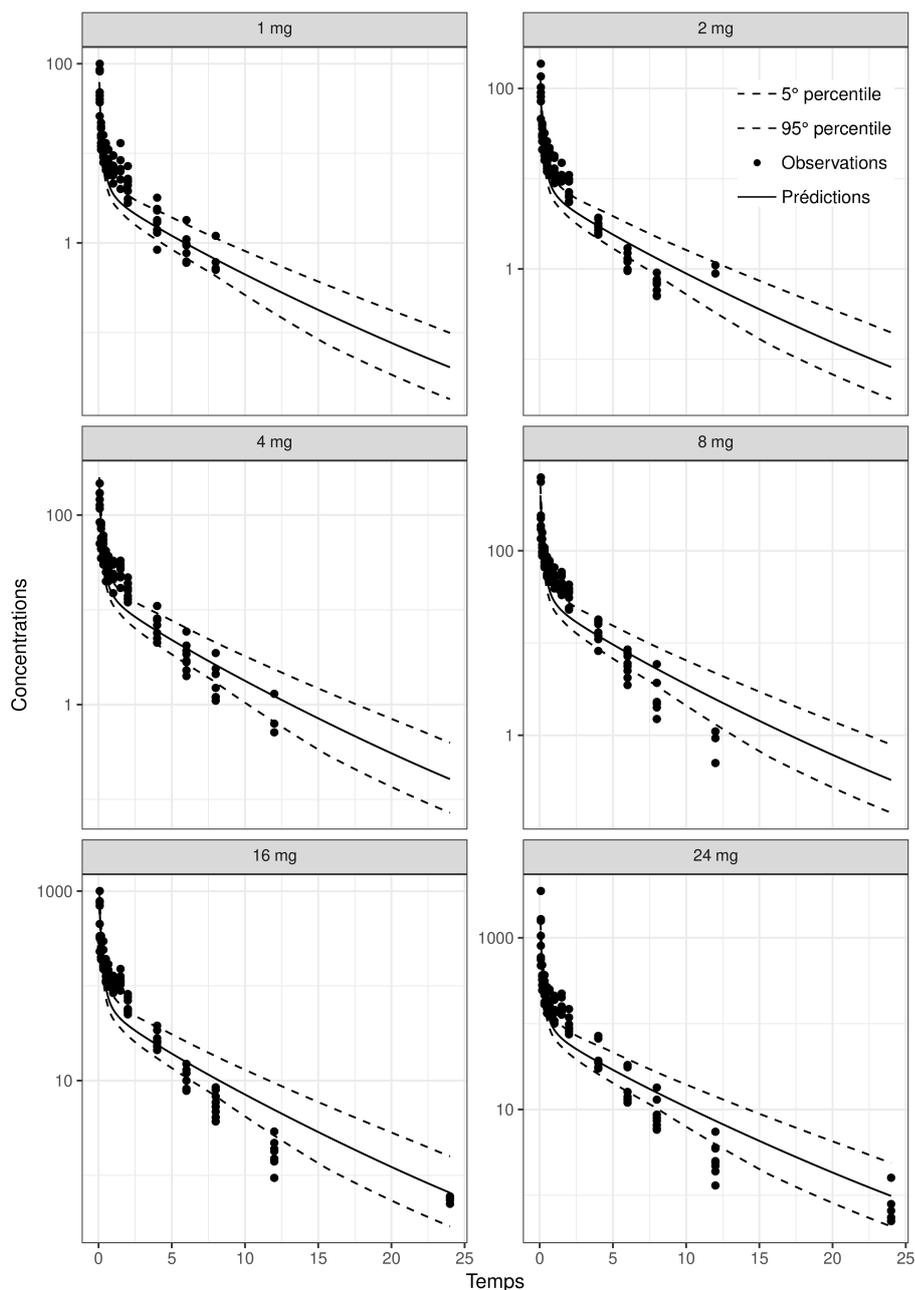
Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90%, pour le métabolite MA avec le modèle de référence de SimCYP[®], à toutes les doses de l'étude AS2 (IV) : 1, 2, 4, 8, 16, et 24 mg.

H Profils PK prédits avec SimCYP[®] pour la molécule B dans l'étude BS1 (PO)



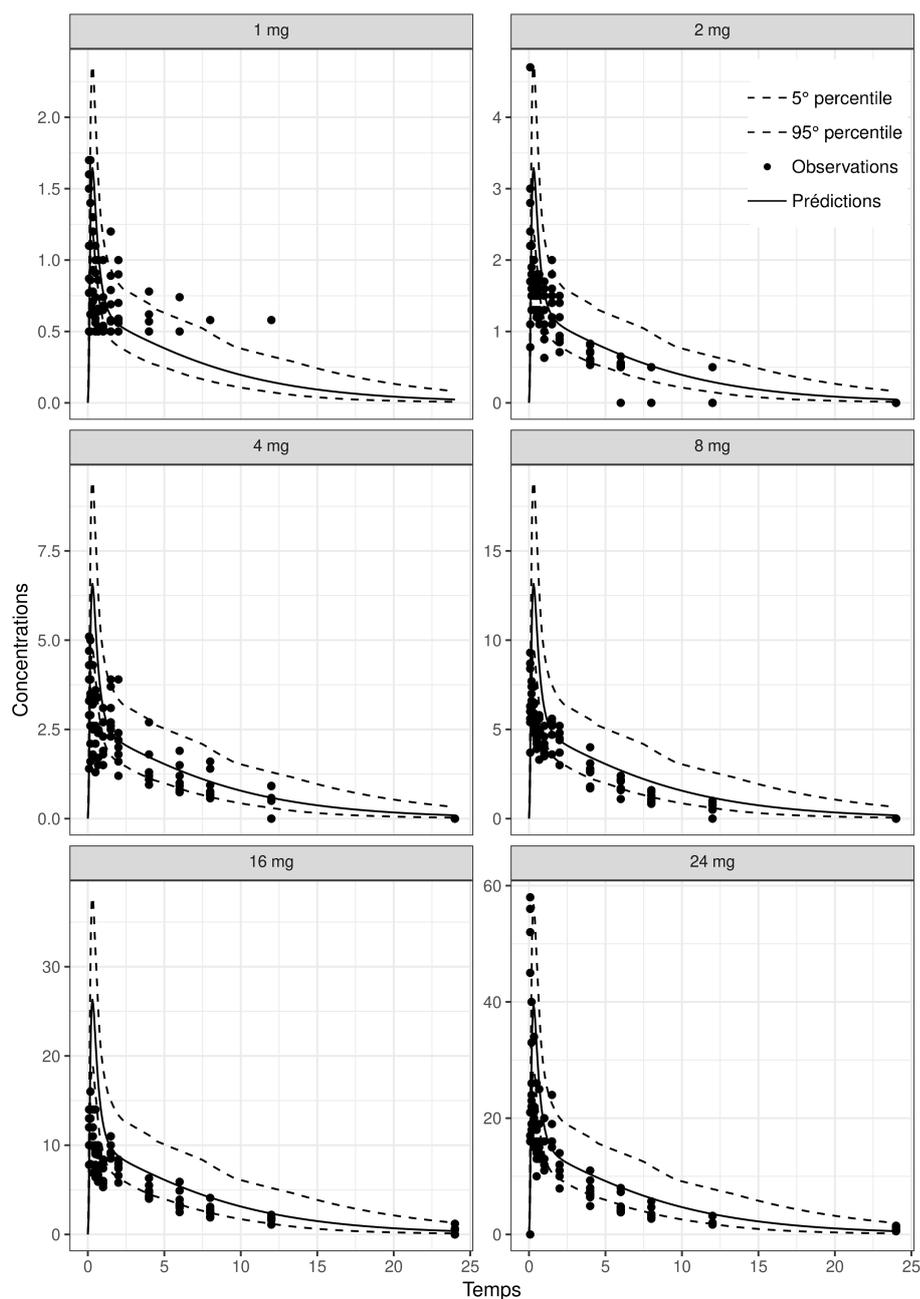
Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90%, pour la molécule B avec le modèle de référence de SimCYP[®], à toutes les doses de l'étude BS1 (PO) : 10, 20, 50, et 100 mg.

I Profils PK prédits avec PK-Sim[®] pour la molécule A dans l'étude AS2 (IV) avec le modèle brut



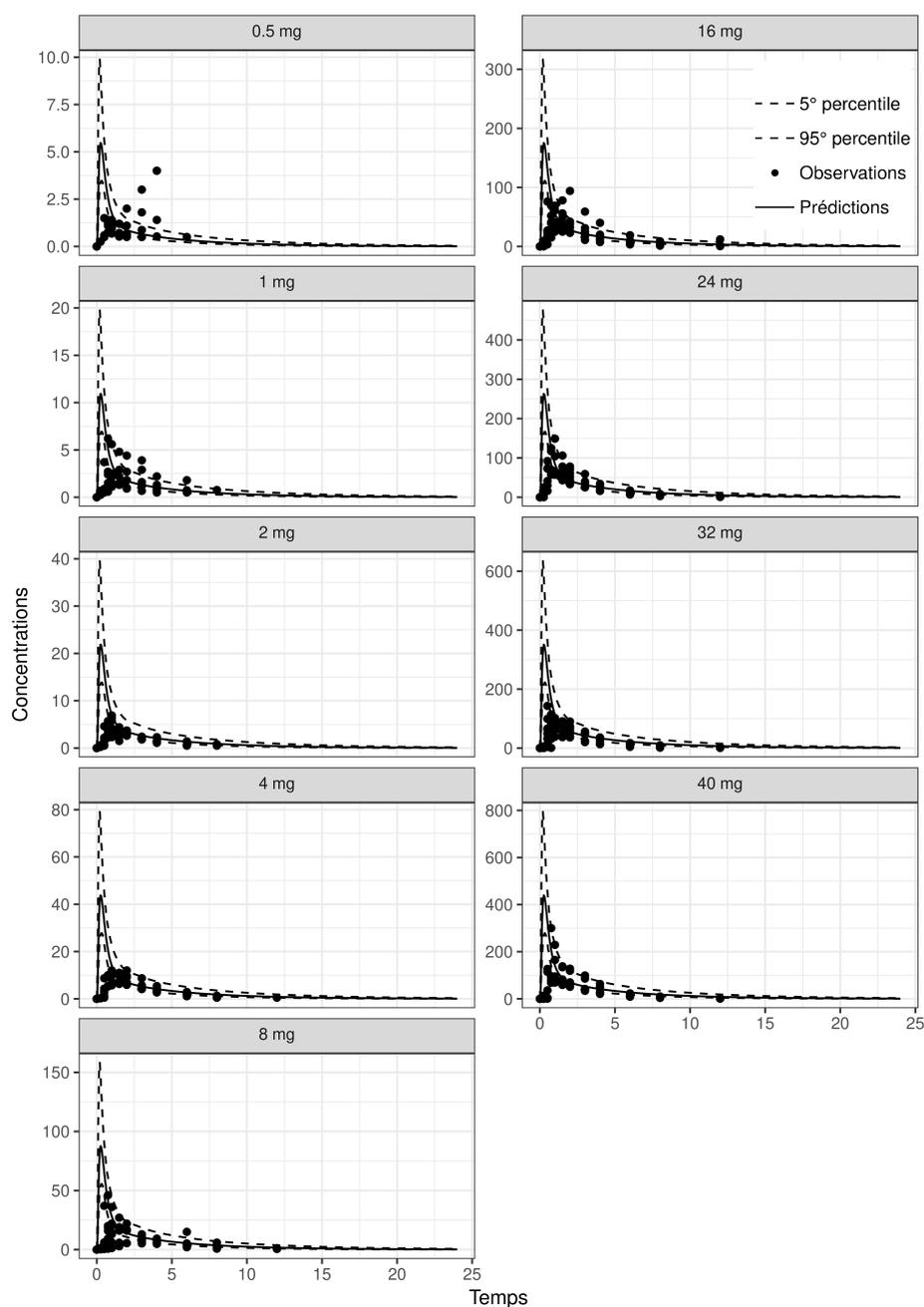
Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90%, pour la molécule A avec le modèle brut de PK-Sim[®], à toutes les doses de l'étude AS2 (IV) : 1, 2, 4, 8, 16, et 24 mg.

J Profils PK prédits avec PK-Sim[®] pour le métabolite MA dans l'étude AS2 (IV) avec le modèle brut



Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90%, pour le métabolite MA avec le modèle brut de PK-Sim[®], à toutes les doses de l'étude AS2 (IV) : 1, 2, 4, 8, 16, et 24 mg.

K Profils PK prédits avec PK-Sim[®] pour la molécule A dans l'étude AS1 (PO) avec le modèle brut

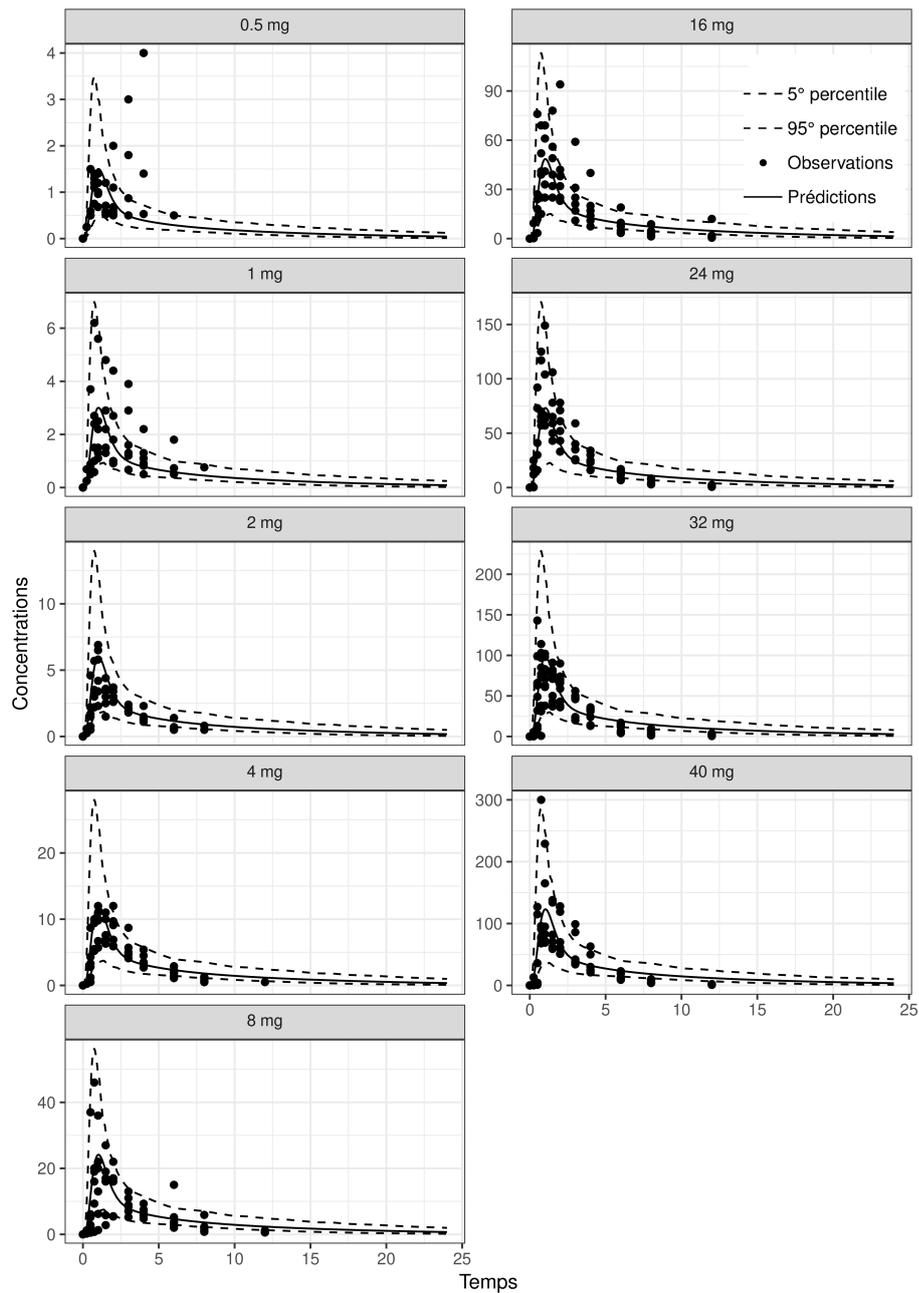


Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90%, pour la molécule A avec le modèle brut de PK-Sim[®], à toutes les doses de l'étude AS1 (PO) : 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 24, 32 et 40 mg.

L Analyse de sensibilité du modèle brut de PK-Sim[®] pour la molécule A

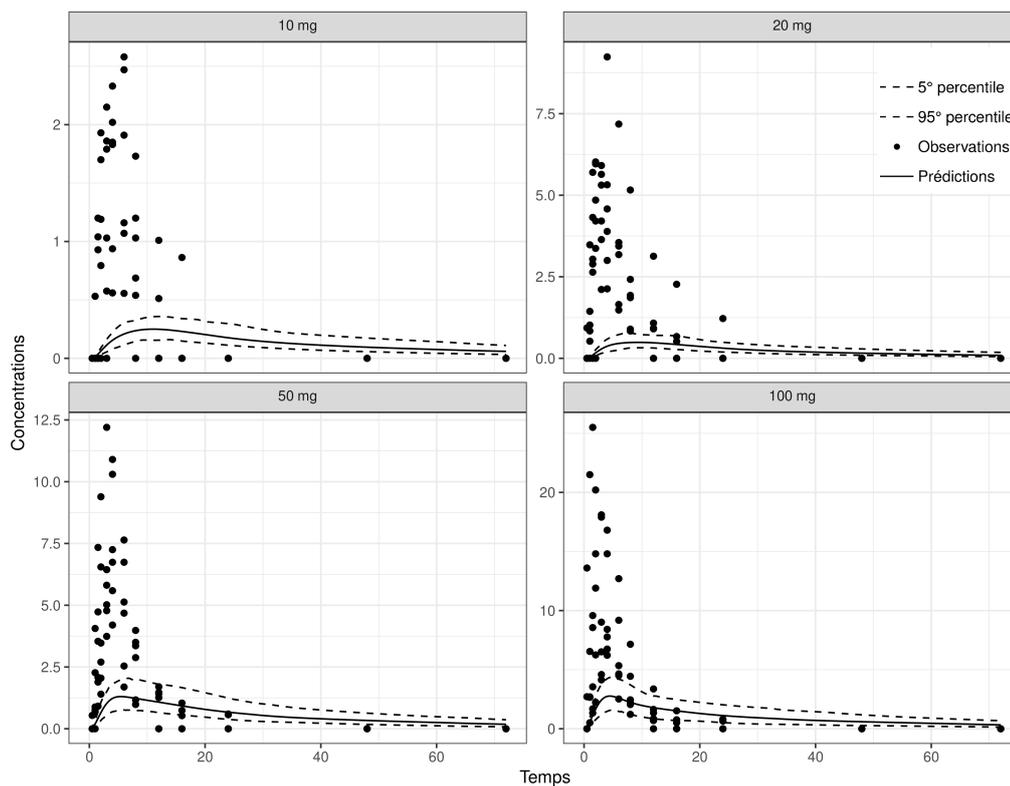
Paramètre PK	Paramètre d'input	Valeur de sensibilité
$AUC_{0-tlast}$	f_u plasmatique de la molécule A	-0,8
	V_{max} <i>in vitro</i> sans métabolite pour les microsomes hépatiques	-0,5
	Clairance rénale plasmatique	-0,2
	V_{max} <i>in vitro</i> avec métabolite pour les microsomes hépatiques	-0,2
	Lipophilicité de la molécule A	-0,1
	f_u réanle (valeur expérimentale)	0,1
	Contenu en CYP dans les microsomes hépatiques (avec métabolite)	0,2
	K_m (avec métabolite)	0,2
	Contenu en CYP dans les microsomes hépatiques (sans métabolite)	0,5
	K_m (sans métabolite)	0,5
Dose	1,0	
C_{max}	Lipophilicité de la molécule A	-1,6
	f_u plasmatique de la molécule A	-0,7
	Temps de vidange gastrique	-0,6
	V_{max} <i>in vitro</i> sans métabolite pour les microsomes hépatiques	-0,2
	K_m (sans métabolite)	0,2
	Contenu en CYP dans les microsomes hépatiques (sans métabolite)	0,2
Dose	1,0	
T_{max}	Temps de vidange gastrique	0,5

M Profils PK prédits avec PK-Sim[®] pour la molécule dans l'étude AS1 (PO) avec le modèle optimisé



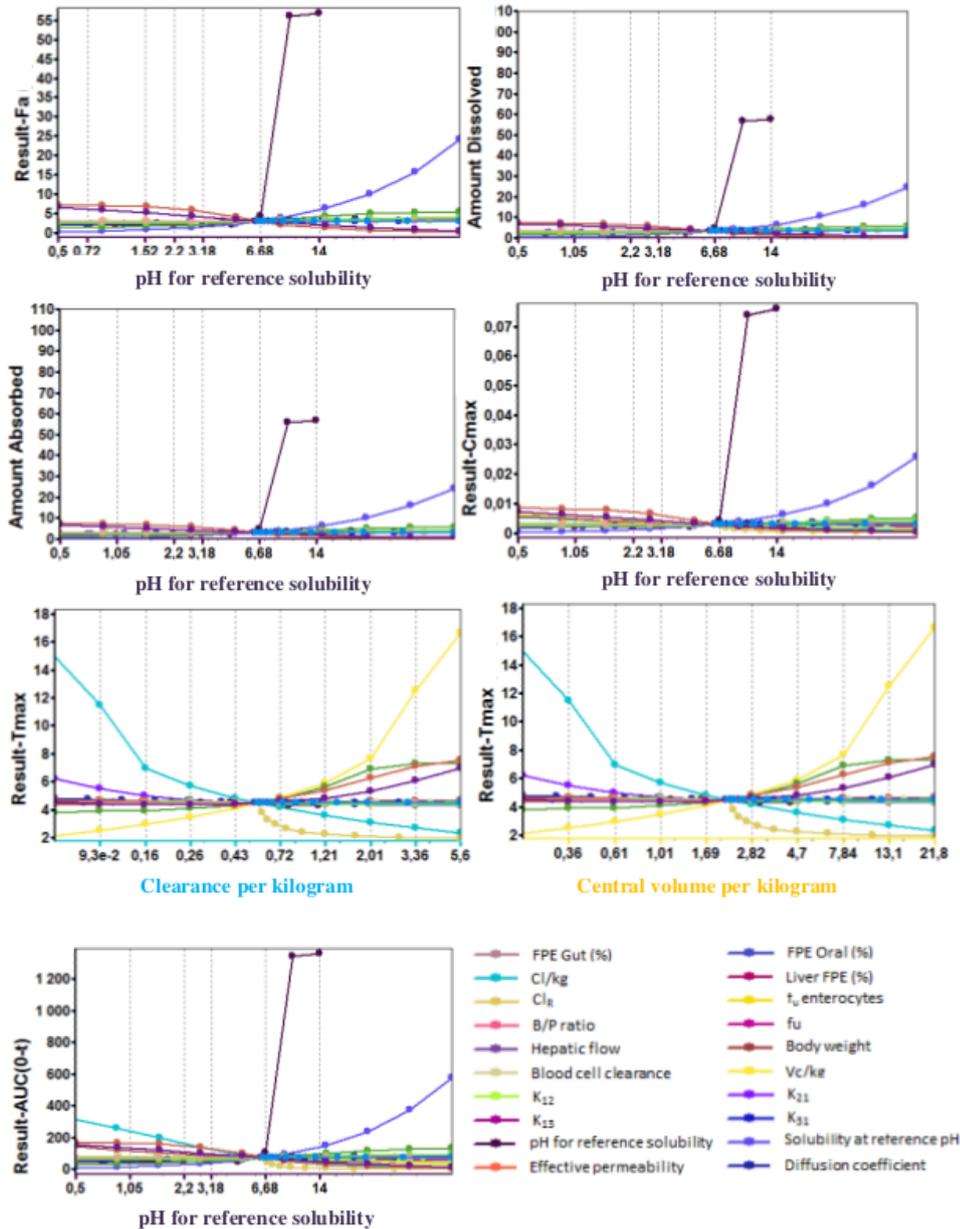
Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90%, pour la molécule A avec le modèle optimisé de PK-Sim[®], à toutes les doses de l'étude AS1 (PO) : 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 24, 32 et 40 mg.

N Profils PK prédits avec GastroPlus™ pour la molécule B dans l'étude BS1 (PO) avec le modèle brut



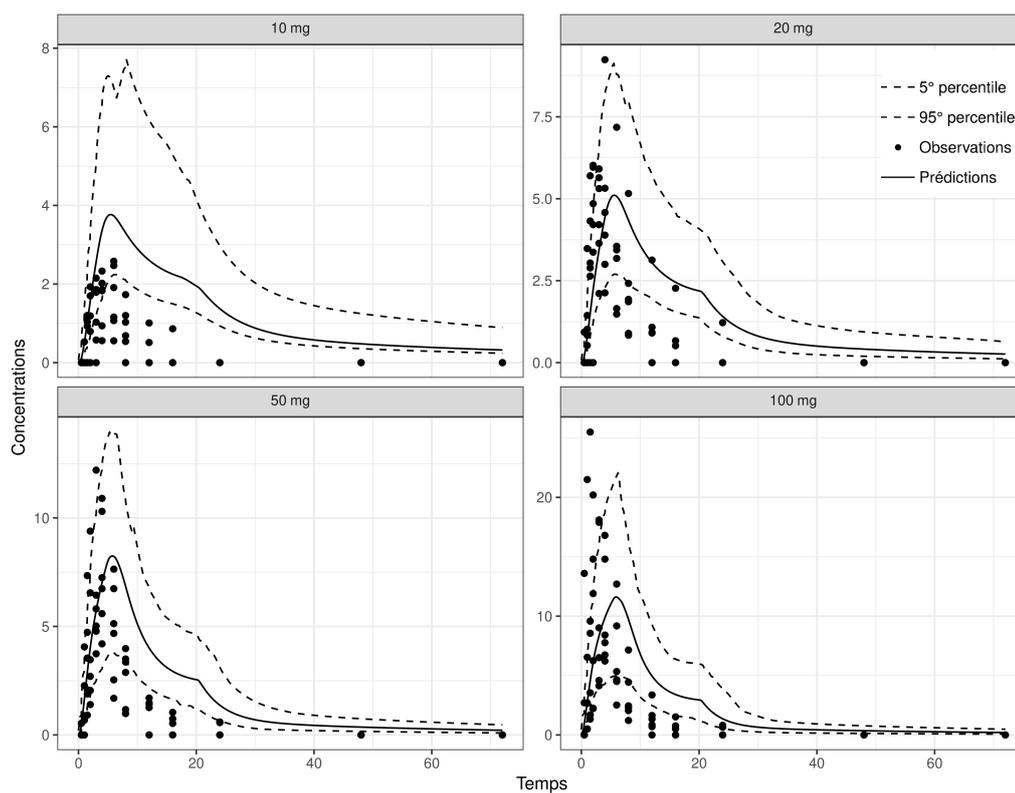
Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90%, pour la molécule B avec le modèle brut de GastroPlus™, à toutes les doses de l'étude BS1 (PO) : 10, 20, 50, et 100 mg.

O Spider plots de l'analyse de sensibilité du modèle brut de GastroPlus™



Résultats de l'analyse de sensibilité du modèle brut de GastroPlus™ pour la dose de 100 mg. Les spider plots montrent l'impact des variations de différents paramètres d'input sur un paramètre PK. L'absisse de chaque spider plot correspond à la courbe de la couleur correspondante, en général celle qui montre la plus forte sensibilité.

P Profils PK prédits avec GastroPlus™ pour la molécule B dans l'étude BS1 (PO) avec le modèle optimisé



Observations, profils PK prédits dans l'individu moyen et intervalle de prédiction à 90%, pour la molécule B avec le modèle optimisé de GastroPlus™, à toutes les doses de l'étude BS1 (PO) : 10, 20, 50, et 100 mg.

Serment de Galien

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement,
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement,
- de ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel,
- en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.