



HAL
open science

Utilisation des modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques dans le développement des candidats médicaments

Christophe Perret

► **To cite this version:**

Christophe Perret. Utilisation des modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques dans le développement des candidats médicaments. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03573410

HAL Id: dumas-03573410

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03573410>

Submitted on 14 Feb 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



THÈSE D'EXERCICE

Présentée publiquement et soutenue devant la faculté de pharmacie de Marseille

Le 15 décembre 2021

Par Christophe PERRET

Né(e) le 15 juillet 1992 à Pertuis (84)

En vue d'obtenir

LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Utilisation des modèles pharmacocinétiques
et pharmacodynamiques dans le
développement des candidats médicaments**

JURY

Président : Monsieur le professeur Joseph CICCOLINI

Membres : Madame le professeur Florence GATTACCECA

Monsieur le professeur Laurent BOURGUIGNON

27 Boulevard Jean Moulin – 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. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, 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 Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

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 COSMETOLOGIE	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

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

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	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
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

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE - CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	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. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
--	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

Remerciements

Je remercie Florence Gattacceca pour son aide et son point de vue qu'elle m'a apportée dans cette thèse. Je tiens aussi à remercier les membres du jury Joseph Ciccolini et Laurent Bourguignon pour avoir accepté d'y participer.

Je remercie également, François Bouzom pour m'avoir accepté en stage, et m'avoir transmis ses connaissances en PK/PD et PBPK, ainsi que Mark Penney pour m'avoir appris beaucoup dans le domaine de la modélisation.

Je remercie également ma famille, et tout spécialement mes parents pour m'avoir accompagné et soutenu tout le long de mes études et d'être venu me réconforter par un bon aïoli sur les plages du Prado avant les examens. Ainsi que mon frère Marc pour m'avoir montré le chemin avec son association, et d'avoir pris le temps de me former aux premiers secours.

Je remercie aussi Thea, alias "la poussinette" pour m'avoir soutenu et accompagné dans ses changements professionnels et m'avoir poussé quand il le fallait pour la réalisation de cette thèse.

Je remercie aussi Mr El Towtinet pour son aide importante dans le cadre de cette thèse.

Je remercie aussi ma belle-famille, et tout particulièrement Laurence Puret, pour son aide.

Je remercie Anne-Marie Jaffus, pour m'avoir aidé et fait confiance dans ma reconversion professionnelle.

A toi Clément Bertin, le meilleur des amis qui me connaît depuis mon plus jeune âge, et qui m'a soutenu tous les samedi soir pendant mes premières années de concours. Je n'oublierai pas toutes ces parties de Risk et de Warcraft III.

Je remercie toute ma famille de la pharmacie qui m'a suivi et aidé durant mes études de pharmacie et plus spécialement : Yann pour toutes ces soirées (de frenchcore et de geekages intensifs) ; Mel et Jex mes binômes de TP ; Matoo ma co-fiote ; Anselme, Arthur et Jess mes briançonnais du cœur ; Arnaud, Oli et Yannis pour ces soirées de folie. Beko le magicien le plus talentueux. Fabien et Celia, mes premières rencontres de pharma.

Je n'oublierai pas non plus le Clan des Croustillants avec Valentins Co, Val D, et Thomas, et ses nombreux Légion TD !!! Ainsi que tous les Briançonnais de Lacondeseow.

Je remercie aussi Lucas, Lionel et Paul pour toutes ces soirées Call of et Poker que nous avons passées que ce soit sur Aix ou à Marseille.

« 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. »

Table des matières

Introduction à la modélisation pharmaceutique	1
Modélisation et PK/PD	2
Modèles QSAR en “early discovery”	3
Modèles pour le développement des candidats médicaments	6
ADME	8
Absorption	8
La Solubilité	9
Dissolution	11
Perméabilité	12
Biodisponibilité	14
Distribution	14
Métabolisme et excrétion	16
Calculs sur les paramètres	17
Estimation des paramètres	17
Analyse des paramètres	19
Les logiciels	19
Les logiciels d’estimation	19
Les logiciels de prédiction	19
Les logiciels de codage	20
L’utilisation des modèles PBPK	21
Les modèles allométriques	21
Les modèles Gastroplus	23
Les modèles SimCyp	24
Les modèles PKSim	25
Les modèles pharmacodynamiques basés sur les mécanismes d’action du candidat médicament	25
Modèles prédictifs d’un candidat médicament avant une première administration à l’homme	27
Matériels et méthodes	29
Elaboration d’un modèle PBPK via le logiciel Gastroplus	29
Le Composé et sa formulation	29

Modèle Gastroplus	29
Les mesures in vitro et in silico	30
Calcul des paramètres	30
Les données in vivo	32
La méthode Wajima	33
Les méthodes de calcul de CL et Vss humaine	34
Détermination de la valeur de clairance humaine	34
Détermination de la valeur du volume de distribution humaine	35
Modèle du mécanisme d'action	36
Base de données	37
Résultats	38
Le modèle Gastroplus	38
Le modèle IV	38
Le modèle PO	39
Prédiction de la clairance chez l'homme	40
Prédiction du profil PK chez l'homme avec Gastroplus	41
Le modèle avec la méthode Wajima	42
Le modèle IV	42
Normalisation des profils PK par la méthode de Wajima	43
Prédiction du profil PK de l'homme à partir du modèle Wajima	43
Le modèle pharmacodynamique	45
Le modèle in-vitro	46
Comparaison des observations cliniques chez le singe en fonction des prédictions décrites par le modèle pharmacodynamique	48
Prédiction PK/PD chez l'homme	53
Discussion	55
Conclusion	58

1. Introduction à la modélisation pharmaceutique

Déterminer la pharmacocinétique (PK) des molécules est une étape obligatoire dans le développement de candidat-médicament. C'est aussi un impératif pour obtenir l'approbation des autorités, afin de déposer un nouveau composé sur le marché. La modélisation est un outil permettant de répondre aux questions que l'on peut se poser sur le fonctionnement du médicament, que ce soit sur la partie PK ou PD. Les résultats, qui découlent des équations des différents modèles, sont une aide scientifique dans la compréhension du médicament. Ces équations donnent la possibilité d'améliorer les futurs essais précliniques ou cliniques, tout en réduisant les procédures expérimentales et le temps de développement du médicament. Il existe différentes approches en modélisation dans le développement des candidats-médicaments : la pharmacologie des systèmes quantitatifs (QSP), l'identification de la variabilité intra et inter-individuelle par approche de population, la quantification des relations structures activités (QSAR), et la pharmacocinétique basée sur la physiologie (PBPK).

La QSAR est une technique *in silico*, qui donne la possibilité de déterminer par des équations mathématiques les caractéristiques physico-chimiques d'un principe actif vis-à-vis de l'animal cible au niveau de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination (ADME), ainsi que ses actions thérapeutiques et des effets indésirable notoire. Ces équations utilisent les caractéristiques physiologiques de l'animal ainsi que la structure moléculaire du candidat-médicament. Elle est très utilisée en « early-discovery », afin de sélectionner les différentes molécules d'un même projet avec des groupements chimiques différents, qui devront être synthétisés et testés afin de déterminer celle qui aura les meilleures qualités PK/PD. Les caractéristiques d'un composé pouvant être prédites sont multiples. Elles peuvent être intrinsèques à l'espèce chimique de la molécule, comme la solubilité ou la lipophilie (logP) d'un produit, ou dépendantes de l'organisme considéré, comme la fraction libre plasmatique (fup) ou la clairance (Cl). Cette méthode est donc très souvent rattachée à la PBPK, car la méthode QSAR se base très souvent sur un modèle réaliste pour calculer ses prédictions.

Le concept des modèles PBPK a été introduit par Bischoff et Dedrick, il y a plus de 45 ans [1-3]. Ces modèles sont couramment utilisés pour extrapoler les concentrations dans le sang et les tissus à partir des données *in vitro* ou d'une espèce animale à une autre, afin d'évaluer les risques chimiques [4-6].

La PBPK donne une vision mécanistique de la PK, se basant sur une approche « bottom-up ». Les modèles PBPK sont pourvus de bases de données représentant schématiquement la physiologie des espèces, indépendamment des informations sur les composés. Ils permettent de prédire le comportement d'un principe actif avant d'effectuer des essais précliniques ou cliniques. Dans ce but, les propriétés des candidats-médicaments (déterminées *in vivo* ou *in vitro*) sont reliées au modèle biologique de l'espèce, permettant la prédiction d'un profil concentration-temps pouvant être confronté à d'autres données *in vivo*.

Le développement des formes galéniques est facilité par l'utilisation de la PBPK. En effet, elle peut expliquer les phénomènes de libération et d'absorption des composés dans le tractus gastro-intestinal (GIT), en se basant sur un modèle physiologique ainsi que sur les caractéristiques du produit obtenues *in vitro* ou *in vivo*. Une description mécanistique de la phase de distribution peut aussi être représentée par un modèle schématique des différents organes et tissus de l'espèce. Les connexions entre les différents compartiments du modèle sont définies par le débit sanguin de chaque organe et tissu (Q) et les coefficients de partition tissulaire (Kp) définissent la distribution du composé. L'élimination est ajoutée à certains compartiments afin de traduire la clairance du produit. L'élimination peut être sous la forme d'un simple débit tissulaire ou grâce aux enzymes et transporteurs, qui peuvent être introduits dans le modèle afin de l'expliquer de façon mécanistique.

1.1 Modélisation et PK/PD

La Pharmacocinétique est l'étude de la cinétique du médicament dans l'organisme allant de l'absorption à l'élimination du médicament, tout en passant par sa distribution et son métabolisme. La pharmacocinétique permet de définir et d'analyser les profils concentration-temps après l'administration d'un médicament. La pharmacocinétique évalue la cinétique du composé vis-à-vis de son parcours dans l'organisme au cours des 4 phases suivantes : l'Absorption ; la Distribution ; le Métabolisme ; l'Élimination (ADME). Trois méthodes sont le plus généralement utilisées afin de représenter, comprendre, et/ou prédire ces 4 phases : L'analyse non-compartimentale (NCA); l'analyse compartimentale; la PBPK.

Les applications des modèles et principales simulations PK/PD représentent une part essentielle dans l'identification du candidat-médicament optimal ainsi que dans la réduction du temps de développement. Ce sont des outils qui continuent à se développer et deviennent de plus en plus sophistiqués. Il y a de nombreuses étapes tout au long du développement où les

modèles PK/PD peuvent être une valeur ajoutée. Les études PK/PD, dans les phases précliniques et cliniques du développement d'un médicament, peuvent conduire à identifier précocement la dose optimale et contribuent à raccourcir le temps de développement. De plus, la compréhension du mécanisme d'action d'un composé provenant des études *in vivo* et *in vitro* et des simulations PK/PD permet de définir une stratégie dans l'individualisation des posologies afin d'assurer un effet optimal du médicament.

L'utilisation des modèles PK/PD dans les phases précliniques permet de définir la relation dose-concentration-effet pharmacologique et dose-concentration-toxicité, ce qui est d'une grande aide dans le choix d'une posologie. L'extrapolation des résultats vers l'homme sur la base des études *in silico*, *in vitro* et *in vivo* est primordiale avant de commencer une étude de phase I. Cela permet de diminuer l'escalade des doses, ainsi que les risques envers l'homme. Les études PK/PD en préclinique peuvent demander une importante série de tests mécanistiques afin d'explorer toutes les relations entre les concentrations plasmatiques et les effets pharmacologiques (ex : métabolite actif, temps de demi vie plus long dans le compartiment ciblé). Les applications des modèle PK/PD en pharmacologie préclinique peuvent permettre la confirmation d'informations sur les effets du composé étudié ainsi que sur leurs mécanismes d'actions, qui serait difficile à obtenir chez l'homme [7].

1.1.1 Modèles QSAR en "early discovery"

Les modèles QSAR peuvent être une ressource pour les projets au niveau du processus d'optimisation de la structure chimique. Les scientifiques dans le département « drug metabolism and pharmacokinetics » (DMPK) utilisent leurs connaissances de leurs projets, des équations mathématiques et des dosages pour conseiller les membres de l'équipe, sur comment, et quand, les modèles doivent être utilisés.

Au début, l'accent est souvent mis sur la compréhension des potentielles relations entre la structure et l'activité (RSA), mais il n'est pas rare d'optimiser simultanément plusieurs problèmes liés au système ADME, en particulier si l'objectif initial du projet est de fournir un outil de calcul efficace ou une preuve de concept de sécurité. Dans certains cas, des outils supplémentaires peuvent aider l'équipe à surmonter temporairement les obstacles lors de la validation du concept. Par exemple, des formulations spécifiques peuvent être utilisées afin de résoudre temporairement un problème de solubilité, ou de pallier une faible perméabilité au moyen d'une administration spécifique. Ces problèmes, liés à ADME, peuvent ensuite être

réexaminés à une autre étape du programme. Il est important que les modélisateurs soient connectés au projet, ou du moins, qu'ils comprennent quelle propriété DMPK est réellement à optimiser à un moment donné.

Certains scientifiques considèrent peut-être que l'utilisation d'une propriété calculée est le moyen le plus rentable de maximiser les chances de succès, alors que d'autres peuvent le percevoir comme une limitation de leur capacité à explorer l'espace chimique d'intérêt. Un chimiste peut en fait affirmer que l'utilisation d'instruments *in silico* pourrait entraîner des occasions manquées. Bien que cette possibilité ne puisse être exclue, il s'agit d'un thème commun à tous les modèles, y compris *in vitro* et *in vivo* comme par exemple, l'utilisation de la perméabilité MDCK *in vitro*. C'est une méthode pour prévoir l'absorption intestinale, cette méthode utilise des cellules rénales canines afin de déterminer la perméabilité passive d'une molécule. Cependant, cela pourrait donner de faux négatifs si des transporteurs d'absorption sont impliqués. Néanmoins, des modèles sont nécessaires pour soutenir la recherche fondée sur des hypothèses. Synthétiser et tester toutes les décorations possibles d'un groupement chimique donné est non seulement pratiquement impossible, mais constituerait également un désavantage concurrentiel en raison du temps requis pour terminer le processus d'optimisation du projet. Cela revêt une importance capitale dans un contexte où différentes entreprises se font concurrence pour la même cible. Il est important que les scientifiques *in silico* ADME promeuvent des modèles selon une approche non dogmatique, car les membres de l'équipe de projet auront des perspectives différentes et des expériences passées qu'il convient de comprendre et de reconnaître. Affirmer que beaucoup de mauvaises molécules auraient pu être évitées après coup peut ne pas être un moyen fructueux de confronter l'équipe. Au contraire, utiliser cette base de données pourrait être une occasion de gagner de la confiance dans l'outil et de promouvoir son utilisation future.

Globalement, les prédictions devraient être considérées comme un moyen de permettre des décisions de conception informées, où le terme « informé » fait référence à une évaluation probabiliste objective. L'utilisation de filtres durs et d'exclusion peuvent être, dans de nombreux cas, en contradiction directe avec l'intention de tester des hypothèses émergentes d'expériences *in vitro* telle que l'identification de métabolites et doivent donc être ignorées. Au fur et à mesure que la confiance dans les outils *in silico* augmente, les chimistes pourraient être encouragés à synthétiser au moins une fraction des nouveaux composés, censés avoir de bonnes propriétés DMPK, même si la conception basée sur la RSA et / ou la structure suggère que cela pourrait être risqué [8-11].

Au début, la priorité est généralement de trouver de nouveaux composés prometteurs, plutôt que d'effectuer une caractérisation détaillée de l'espace entourant les molécules de premier plan. Dans ce contexte, les modèles peuvent guider la chimie vers la partie la plus prometteuse de l'espace chimique accessible. Durant les premiers stades de développement, les chimistes ne craignent généralement pas de sélectionner les mauvais composés en raison de fausses prédictions négatives, car les bases de données pourront être actualisées par la suite une fois que les modèles *in silico* seront plus performants. Lorsqu'il est possible de synthétiser des composés à l'intérieur du projet, les équipes peuvent opter pour une méthode de dénombrement des bibliothèques, ce qui offre aux modèles DMPK QSAR une opportunité remarquable d'influencer la sélection des candidats les plus prometteurs parmi les milliers pouvant être synthétisés.

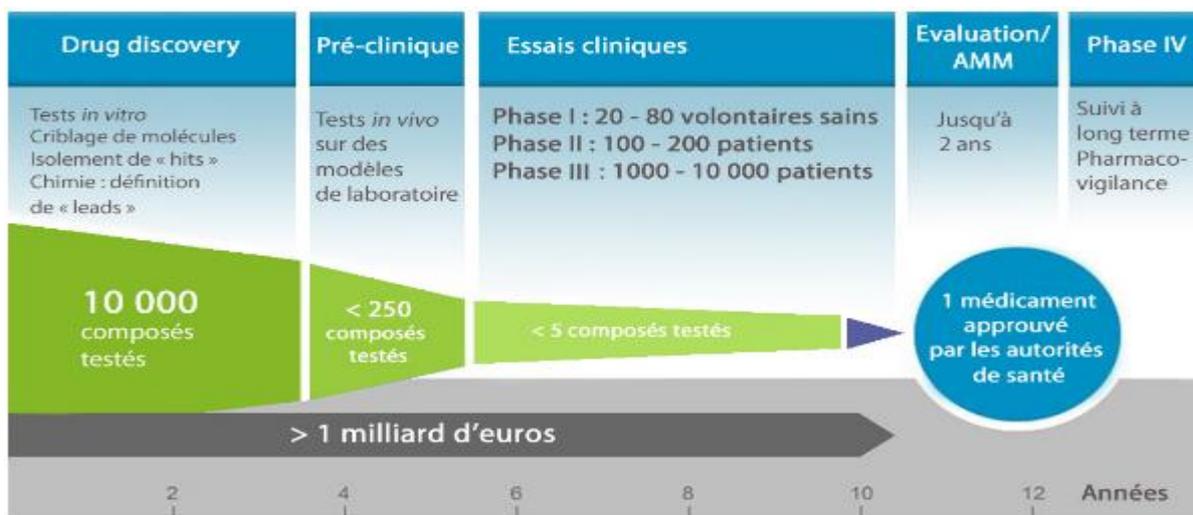
Au fur et à mesure que les équipes progressent dans un projet, les modèles DMPK *in silico* deviennent de plus en plus optimisés pour un groupe chimique particulier, et donc, permettent de meilleures prédictions. Toutefois, cela n'entraînera pas automatiquement une utilisation accrue du modèle, car les exigences de qualité pour les prévisions pourraient devenir beaucoup plus strictes. Les chimistes pourraient, à juste titre, être plus soucieux de perdre un bon voisin proche que de gaspiller des ressources pour synthétiser un composé aux propriétés médiocres. Il n'y a pas de recette parfaite pour utiliser les modèles *in vitro* et *in vivo* pour des prédictions au niveau ADME. Les membres de l'équipe devront examiner un certain nombre de problèmes, notamment le profil de sélectivité et de sécurité, la couverture de la propriété intellectuelle, les modalités d'administration prévues et les propriétés DMPK sous-optimales.

Les scientifiques de Genentech ont présenté des exemples concrets, dans lesquels des modèles ADME QSAR *in silico* ont été utilisés pour aider l'équipe à progresser vers des molécules de qualité [12]. Dans chaque exemple, les approches informatiques ont été personnalisées en fonction de la phase du projet et des besoins et n'auraient pas abouti autrement. Au cours des étapes ultérieures, le modèle *in silico* de stabilité métabolique a été intégré au cycle de conception, ce qui a permis une progression plus rapide de la série chimique d'intérêt. Les modèles peuvent encourager la synthèse de composés enrichis de groupement chimique ayant des propriétés ADME favorables, même s'ils ne peuvent pas toujours indiquer explicitement une caractéristique moléculaire définie responsable de l'amélioration (groupe, substituant, etc.). L'utilisation d'un tel modèle sur de nombreux composés peut permettre l'identification de « groupes » avec des structures ayant une probabilité plus élevée d'améliorer une propriété ADME donnée. Cela facilitera la hiérarchisation de la synthèse. L'analyse de ces

résultats peut fournir des indications structurelles utiles à l'œil averti d'un chimiste spécialiste en médicaments. Le facteur humain est important ici, car il est compréhensible qu'une fois que le temps a été investi dans la conception d'un nouveau composé, celui qui a conçu l'idée pourrait vouloir poursuivre sur cette voie, quelles que soient les prédictions *in silico*. Il est dans la nature humaine de faire confiance à ce qui est "compréhensible", et les prévisions de QSAR peuvent ne pas satisfaire immédiatement ces exigences [13].

1.1.2 Modèles pour le développement des candidats-médicaments

Au cours du processus de découverte de médicaments, de nombreux composés sont sélectionnés pour leurs propriétés ADME en utilisant des ressources *in vitro* et *in vivo*. Pour optimiser cette sélection, il est de plus en plus nécessaire de prévoir le plus tôt possible la PK chez l'homme. Des prédictions précises de la PK humaine pourraient réduire les échecs en clinique, liés aux propriétés ADME médiocres et en permettant la sélection précoce des meilleurs candidats au développement et le rejet de ceux présentant de faibles chances de succès. Ces prédictions de pharmacocinétique sont notamment utilisées pour choisir la première dose d'un essai clinique, tester l'adéquation du composé au schéma posologique particulier et même prédire la variabilité attendue dans la population ciblée. Un grand nombre de méthodologies ont été établies pour la prévision de la PK, y compris la modélisation PBPK et la mise à l'échelle allométrique [14-19].

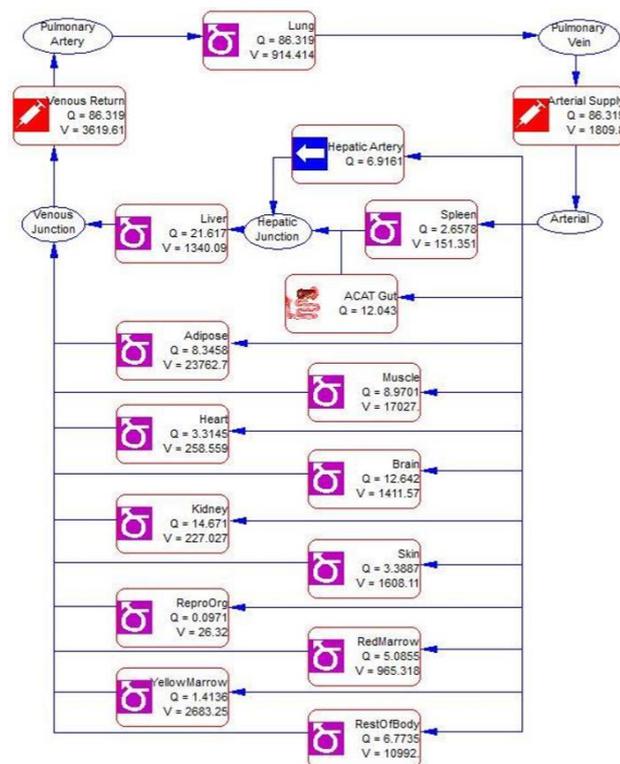


(Figure 1 : Le nombre de candidats d'un projet de nouveau médicament en fonction de chaque phase de développement)

Jusqu'à récemment, l'utilisation de la modélisation PBPK avait été limitée dans la découverte et le développement de médicaments en raison de la complexité mathématique des

modèles et du grand nombre de données *in vivo* requises sur les tissus des animaux. Cependant, les avancées dans la prédiction du métabolisme hépatique [20-21] et de la distribution tissulaire [21-23] à partir de données *in vitro* et *in silico* ont rendu ces modèles plus attractifs [24-26], ainsi que les bases de données de plus en plus importantes dans les différents logiciels commerciaux (Gastroplus, Sim-Cyp, PK-Sim)

Les modèles PBPK fournissent l'opportunité d'intégrer les paramètres d'entrée à partir de différentes sources, non seulement pour estimer les paramètres pharmacocinétiques et prédire les profils de concentration plasmatique et tissulaire en fonction du temps, mais aussi pour obtenir un aperçu mécanistique des propriétés du composé. Plusieurs packs commerciaux sont disponibles afin de construire des modèles PBPK adaptés [27].



(Figure 2 : Modèle PBPK du logiciel Gastroplus)

Les modèles PBPK sont composés de nombreux compartiments correspondant aux différents tissus du corps, tels que les tissus adipeux, les os, le cerveau, les intestins, le cœur, les reins, le foie, les poumons, les muscles, la peau et la rate, qui sont reliés par le système sanguin en circulation (artériel et veineux). La figure 2 représente schématiquement un modèle PBPK. Chaque compartiment est défini par un volume et un débit sanguin tissulaire spécifique pour l'espèce en question. Une molécule peut être décrite comme limitée soit au taux de

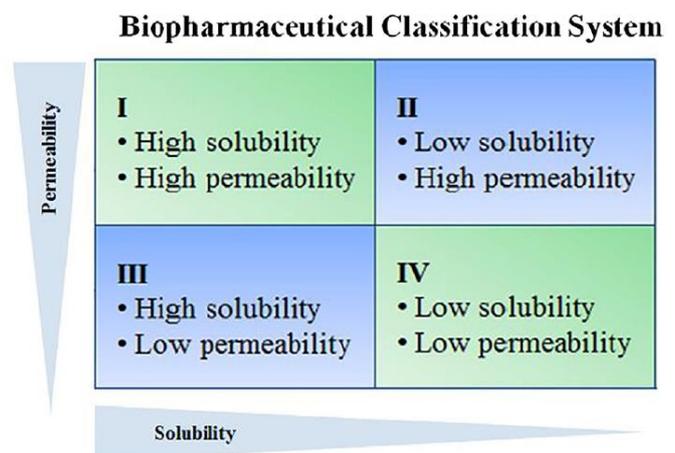
perfusion, soit au taux de perméabilité vis-à-vis d'un tissu cible. Une cinétique limitée par le débit de perfusion a tendance à se produire pour les petites molécules lipophiles, qui n'ont pas de difficulté à traverser les membranes. Dans ce cas, le flux sanguin vers le tissu devient le processus limitant. Une cinétique limitée par le taux de perméabilité se produit pour les grosses molécules polaires qui ont des difficultés à pénétrer dans les tissus. Ici, la perméabilité à travers la membrane cellulaire devient le processus limitant. Les modèles génériques de PBPK utilisés dans la découverte de médicaments supposent généralement une cinétique limitée par le débit de perfusion. En général, le foie et les reins sont considérés comme les seuls sites d'élimination.

1.2 ADME

1.2.1 Absorption

L'absorption médiocre et variable des médicaments peut constituer un défi majeur pour les traitements par voie orale et l'administration de ces derniers. Elle peut avoir des implications sur l'effet de l'alimentation, ou les interactions médicamenteuses. L'absorption médiocre et variable nécessite alors un nombre élevé de sujets pour avoir une puissance statistique adéquate afin de déterminer les valeurs influençant l'absorption. L'absorption du médicament est influencée par divers facteurs tels que la solubilité, la vitesse de dissolution, la perméabilité, métabolisme, l'efflux, l'état prandial et l'état pathologique.

Une mauvaise absorption des médicaments est souvent associée à une mauvaise solubilité et/ou à une faible perméabilité du médicament. Le BCS (Système de classification biopharmaceutique) catégorise ainsi les médicaments en quatre classes basées sur la solubilité et la perméabilité (Fig. 3) [28].



(Figure 3 : système de classification biopharmaceutique)

Des rapports récents ont indiqué une augmentation du pourcentage de médicaments BCS de classe II, faiblement solubles. La proportion des médicaments BCS de classe II est passée de 30% à 50–60% [29]. Une grande majorité des médicaments commerciaux sont

ionisables, plus de 75% étant des bases faibles ou des sels [30]. Les médicaments faiblement basiques et peu solubles dans l'eau présentent une solubilité élevée dans l'environnement acide de l'estomac. Leur transit vers la zone à pH élevé de l'intestin grêle peut réduire considérablement leur solubilité et conduire à une précipitation intestinale. Les précipitations sont généralement précédées d'une période de supersaturation. L'étendue et la durée de la supersaturation atteinte sur une partie du tractus gastro-intestinal jouent un rôle critique dans l'absorption orale des médicaments (Fig. 3). La super-saturation dans l'environnement intestinal fournit une solubilité apparente élevée dans la région du tractus gastro-intestinal avec une grande surface d'absorption. Cela peut augmenter l'exposition *in vivo* et entraîner un profil pharmacocinétique différent de celui prédit uniquement sur la base du profil de solubilité, du pH, et de la solubilité de la molécule non ionisée. Un paramètre clé qui influe sur l'absorption des médicaments par voie orale est la perméabilité du médicament. Dans le système de classification BCS, les composés de la classe III et classe IV présentent une faible perméabilité intestinale. La perméabilité est souvent mal comprise, bien qu'elle soit un facteur clé affectant la biodisponibilité du médicament. La perméabilité d'une substance est changeante dans les différentes régions du GIT. Par exemple, les acides faibles seraient principalement absorbés dans la région supérieure du GIT en raison de la prédominance de la forme non ionisée du médicament, qui est plus perméable. De même, pour les médicaments faiblement basiques, le principal site d'absorption est l'intestin grêle où l'environnement à pH élevé favorise sa forme non ionisée (plus perméable mais moins soluble) du médicament. Par conséquent, une analyse critique du compromis solubilité-perméabilité est importante, en particulier pour les médicaments ionisables, afin de comprendre avec précision leur profil d'absorption orale.

De nombreux outils sont utilisés pour prédire le profil d'absorption orale d'une base faible, avec un accent particulier sur les études de dissolution (utilisant différents médias, méthodes et appareils) et la modélisation *in silico* (modélisation PBPK). Ces approches sont utilisées individuellement et en combinaison pour permettre l'obtention de prédictions et simulations précises.

1.2.1.1 La Solubilité

La solubilité joue un rôle clé dans l'absorption orale. Les candidats-médicaments doivent posséder une solubilité suffisante dans les liquides gastro-intestinaux pour être disponibles dans l'état dissous au site d'absorption [31]. La solubilité est définie comme la

quantité d'une substance pouvant être dissoute dans un volume spécifié d'un solvant à une température donnée [32]. La solubilité est un paramètre thermodynamique qui représente la capacité d'un solvant à dissoudre un soluté et est régie par l'énergie de solvation (interactions soluté-solvant) ainsi que de l'énergie réticulaire (elle rend compte de l'énergie de cohésion du réseau cristallin).

L'hydrophobicité de la molécule médicamenteuse, mesurée par le coefficient de partage octanol-eau ($\text{Log}(P)$), influence la solvation d'un médicament dans l'eau. Plus l'hydrophobicité est élevée, plus l'interaction eau-médicament est faible. L'énergie des réseaux cristallins est un descripteur supramoléculaire. Il est obtenu par une étude sur le point de fusion de la drogue. Un point de fusion plus élevé indique une interaction médicamenteuse plus forte dans le réseau cristallin, ce qui doit être maîtrisée pour la solubilisation du médicament dans un solvant. Ainsi, plus le point de fusion est élevé, plus l'énergie du réseau cristallin est grande, et par conséquent, plus la solubilité et le taux de dissolution d'un médicament sera faible.

Les technologies de criblages à haut débit (HTS) sont couramment utilisées dans le processus de découverte de médicaments. Ces outils de dépistage, associés à la chimie combinatoire pour la synthèse rapide des molécules, permettent de choisir des candidats-médicaments pour leurs attributs biopharmaceutiques. Les pipelines de découverte de médicaments dans l'industrie ont contribué à l'augmentation de la proportion des molécules lipophiles, à faible solubilité dans l'eau depuis les années 90 [33].

La solubilité et la vitesse de dissolution d'une molécule dépendent de nombreux facteurs, tels que la structure chimique (comme la présence de régions hydrophobes), la taille des particules et la forme du solide. La solubilité peut également être modifiée soit par modification chimique (par exemple, génération d'analogues de médicaments et promédicaments ioniques) ou d'approches de formulation, tel que des micro-environnements permettant de moduler le pH ou l'altération de la forme solide [34].

Les changements dans le pH modifient la proportion relative du médicament ionisé et non-ionisé en solution. Les médicaments ionisés ont généralement une solubilité aqueuse plus élevée que leurs homologues. Par conséquent, l'augmentation de la proportion d'espèces ionisées d'un médicament en solution augmente la concentration de médicaments en solution. Les médicaments ionisables ont une dépendance au pH, qui se démontre par le profil de solubilité d'Henderson-Hasselbalch. La solubilité d'un médicament base faible augmente avec une diminution du pH en dessous de son pK_a , et celle d'un acide-faible s'amplifie avec une

augmentation au pH au-delà de son pKa [35]. Un acide-faible ou une base-faible a la plus faible solubilité dans sa forme non-ionisée, qui est appelée la solubilité intrinsèque du médicament. Dans ce profil solubilité *versus* pH, il est important de noter que le pH est défini comme un Log naturel et fonction de la concentration en ions hydrogènes en solution. Lorsque le pH est égal au pKa, la concentration des espèces non-ionisées dans la solution est égale à la concentration des espèces ionisées. Cependant, quand $\text{pH} = \text{pKa} + 1$, la concentration des espèces non-ionisées en solution est 10 fois inférieure à la concentration d'espèces ionisées dans le cas des base-faibles. Par conséquent, de faibles changements de pH entraînent de grands changements dans la proportion ionisée et non-ionisée en solution.

1.2.1.2 Dissolution

Le test de dissolution dans un média bio relevant peut-être un outil utile pour comprendre la solubilité *in vivo* et le comportement des médicaments dans la phase d'absorption. Il peut non seulement prévoir la perméabilité du produit, mais aussi observer si une corrélation *in vitro* / *in vivo* (IVIVC) est démontrée. Cela permet donc de se passer des études de biodisponibilités / bioéquivalences. La FDA définit l'IVIVC comme un modèle mathématique prédictif décrivant la relation entre une propriété *in vitro* d'une forme posologique à libération prolongée (généralement la vitesse, le degré de dissolution ou la libération du médicament) et une observation *in vivo* pertinente, par exemple, la concentration plasmatique du médicament ou la quantité de médicament absorbée [36]. Pour l'établissement de cette relation, la propriété *in vitro* utilisée est généralement le profil de dissolution du produit et les observations pertinentes sont les paramètres pharmacocinétiques dérivés du profil de concentration plasmatique en fonction de temps [36].

L'IVIVC joue un rôle critique dans le développement des médicaments en permettant d'économiser du temps et des ressources, et minimise les besoins des études de bioéquivalence. C'est un outil très utile en particulier pour les médicaments BCS de classe II où le paramètre limitant le taux d'absorption du médicament par voie orale est le profil de solubilité et de dissolution de la molécule. Différents niveaux de corrélation (A, B, et C) peuvent être établis :

- Le niveau A IVIVC fait référence à la corrélation point à point, dans laquelle la courbe de dissolution *in vitro* se superpose à la dissolution *in vivo* (profil d'absorption). Cela peut servir de niveau de corrélation pour l'octroi de bioéquivalence. Ceci est hautement souhaitable pour modifier des formulations à libération prolongée, dans lesquelles la

dissolution est indépendante du milieu ainsi que de la vitesse d'agitation utilisée lors des tests de dissolution.

- La corrélation de niveau B utilise les principes de l'analyse statistique, dans lequel le profil de dissolution moyen est corrélé au temps moyen de dissolution *in vivo*.
- Le niveau C IVIVC constitue le plus bas niveau de corrélation où des points uniques de temps de dissolution *in vitro* sont corrélés à un paramètre pharmacocinétique.

Les niveaux B et C IVIVC sont, en eux-mêmes, limités dans leur capacité à agir comme substitut de la performance du produit *in vivo* [37]. Des meilleures méthodologies de dissolution *in vitro* peuvent aider à établir des relations plus fortes IVIVC. Par exemple, une étude menée par Lue et al. [38] a révélé l'importance des milieux physiologiquement pertinents dans l'établissement de IVIVC, et leur utilité dans le développement et la formulation de médicaments précoces. Cinq formulations pour un composé peu soluble ont été testées dans une gamme de milieux contenant des niveaux variés de tensioactifs et des produits de lipolyse. *In vivo*, la pharmacocinétique était mieux prédite par les milieux contenant des niveaux élevés de sels biliaires, lécithine et produits de digestion. Par conséquent, l'étude a souligné qu'une amélioration de la pertinence physiologique du milieu de dissolution augmente également la fiabilité des tests *in vitro* pour prédire les performances *in vivo*. Cela permettrait d'établir des IVIVC et de renforcer leur substitution dans certaines études pharmacocinétiques [39].

1.2.1.3 Perméabilité

La perméabilité intestinale est décrite comme le comportement d'une substance étant dans la lumière du GIT et passant à travers la paroi de l'intestin. Le GIT a pour principe de permettre aux nutriments de le traverser tout en ayant pour fonction de retenir les substances potentiellement nocives. Cette barrière crée une séparation entre l'extérieur et l'intérieur du corps, cet épithélium intestinal est la plus grande surface de contact du corps. Il est composé d'une seule couche de cellule et permet une protection face aux potentielles attaques extérieures, mais agit comme un filtre sélectif afin d'absorber les nutriments et tout ce qui est essentiel au corps. Cette perméabilité utilise principalement deux voies : les voies transcellulaires et paracellulaires.

Les petites molécules ($< 4\text{\AA}$ de rayon) peuvent passer à travers les jonctions serrées, celles plus grosses ($10\text{-}15\text{\AA}$) peuvent utiliser la voie paracellulaire.

La voie transcellulaire permet l'absorption spécifique de composés traversant le cytoplasme des cellules épithéliales. Avec une bordure en brosse, l'épithélium est constitué de

nombreuses microvillosités, permettant d'augmenter grandement la surface d'absorption. Cependant cette voie est régulée par de nombreux transporteurs actifs (Multidrug Resistance Associated Protein (MRP), organic-anion-transporting polypeptides (OATP), Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)...). Ils permettent une protection active en renvoyant les composés potentiellement toxiques dans le lumen intestinal, ou permettent une meilleure absorption de manière sélective [40].

La voie paracellulaire utilise l'espace entre deux cellules adjacentes. Cette voie permet l'absorption passive de l'eau et des électrolytes. Les jonctions serrées intercellulaires permettent la régulation de l'absorption [41-49].

La perméabilité passive est caractérisée par la capacité d'une molécule à pouvoir passer une membrane par diffusion passive. Dans le développement d'un projet, plusieurs techniques sont utilisées afin de quantifier ce paramètre. *In silico*, il est possible de déterminer une perméabilité passive à partir de certaines valeurs telles que le LogP par l'équation suivante :

$$\log \text{SimplePeff} = 0.245 \times \log P + 0.078 \times \text{IHB} - 0.052 \times \text{HBA}$$

Avec le "log SimplePeff" qui détermine la perméabilité passive, "logP" est égal au logarithme du rapport des concentrations de la substance étudiée dans l'éthanol et dans l'eau, "IHB" est le nombre de liaisons hydrogènes intramoléculaires, et "HBA" est le nombre de liaisons hydrogènes accepteurs. Cette équation a été confectionnée par les développeurs du logiciel Gastroplus pour répondre à la problématique de détermination de la perméabilité passive d'une molécule.

Cependant ce sont les tests *in vitro* qui sont le plus généralement utilisés, afin d'évaluer la perméabilité passive d'un produit :

- PAMPA (Parallel Artificial Membrane Permeability Assay) : membrane artificielle ne répondant qu'au principe d'osmolarité, permettant l'évaluation du passage transcellulaire ;
- MDCK : cellules rénales canines qui permettent de déterminer le rôle du transporteur Glycoprotein P (Pg-P) en utilisant un inhibiteur sélectif ;
- Caco-2 : cellules d'adénocarcinome colique différenciées en entérocytes, permettent d'évaluer l'absorption intestinale en prenant en compte les transporteurs.

1.2.1.4 Biodisponibilité

La biodisponibilité d'un médicament équivaut à la vitesse et l'intensité du passage du principe actif dans la circulation sanguine pour atteindre son site d'action. La biodisponibilité d'un principe actif dépend en premier lieu de sa forme galénique. Les différences entre les formulations revêtent une importance capitale dans l'utilisation du médicament.

Le coefficient de biodisponibilité est un ratio représentant la quantité totale atteignant la circulation générale par rapport à la quantité administrée. Il est généralement déterminé par des essais *in vivo* après administration IV et extravasculaire (EV). En faisant le rapport des AUC des deux voies d'administration, il est possible de déterminer la biodisponibilité d'un composé pour une voie d'administration testée. Cependant cette biodisponibilité peut varier en fonction de la dose ou de la formulation. Dans le premier cas, la biodisponibilité peut augmenter par saturation d'un transporteur, ou diminuer dans le cas d'une précipitation du composé. Dans le deuxième cas, la formulation est généralement utilisée pour faciliter l'absorption d'un composé dans le cas où certains de ses paramètres physico-chimiques compromettrait son absorption. La biodisponibilité peut être divisée en trois grandes parties : la fraction absorbée par les entérocytes, la fraction non métabolisée par les entérocytes, et la fraction non métabolisée par les hépatocytes.

1.2.2 Distribution

Le développement des modèles PBPK, avec la prédiction des constantes de partition tissulaire (K_p), a permis de réduire le nombre d'expériences *in vivo*. Le premier ensemble d'équations de composition tissulaire a été développé par Poulin et ses collaborateurs [22-25], puis modifié par Berezhkovskiy [50]. En résumé, ces équations supposent que le médicament se distribue de manière homogène dans les tissus et le plasma par diffusion passive, dans lequel deux processus sont pris en compte : une liaison non spécifique aux lipides estimée à partir des données de lipophilie du médicament (LogP et LogD) et une liaison réversible aux protéines présentes dans le plasma et les tissus, estimée à partir de la fraction non liée dans le plasma (f_{up}).

Les principaux paramètres d'entrée spécifiques à un composé sont pK_a , LogD et f_{up} . Les paramètres de composition tissulaire spécifiques à l'espèce ont été rapportés par Poulin et Theil [51]. Rodgers et ses collaborateurs [52] ont étendu et amélioré ces équations de

composition tissulaire en incorporant des considérations d'ionisation et de charge. Pour synthétiser, ces équations représentent quatre principaux processus : la séparation du médicament en différentes classes (non ionisé, lipides neutres et phospholipides neutres), la dissolution du médicament ionisé et non ionisé dans l'eau tissulaire, les interactions électrostatiques entre le médicament ionisé et les phospholipides acido-basique ionisées et les interactions avec les protéines extracellulaires pour les molécules neutres, bases faibles et acides.

Selon la taille de la molécule et sa polarité, la distribution peut être limitée par la perfusion ou la perméabilité. Une cinétique limitée par le débit de perfusion a tendance à se produire pour les petites molécules lipophiles pour lesquelles le flux sanguin vers le tissu devient le processus limitant. Ce type de cinétique suppose qu'à l'état d'équilibre, la concentration totale de médicament dans le tissu est en équilibre avec la concentration totale de médicament dans la circulation sanguine. Cet état d'équilibre est déterminé par la valeur de K_p spécifique au médicament. Cependant, les concentrations de médicament libre sont égales entre les deux compartiments (tissulaire et plasmatique). Le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre est déterminé par le débit sanguin, le volume du tissu et la valeur de K_p pour le tissu en question. En règle générale, un tissu hautement perfusé atteindra son état d'équilibre plus rapidement qu'un tissu faiblement perfusé. Une cinétique limitée par la perméabilité se produit pour les grandes molécules polaires pour lesquelles la perméabilité à travers la membrane cellulaire devient le processus limitant. Dans ce cas, le tissu est divisé essentiellement en deux compartiments, représentant l'espace intracellulaire et l'espace extracellulaire, qui sont séparés par une membrane cellulaire jouant le rôle de barrière de diffusion. Cependant, pour ce modèle, le temps nécessaire pour atteindre l'équilibre dépend fortement de la perméabilité spécifique au médicament plutôt que du flux sanguin. Si des processus de transport actifs sont impliqués dans ou hors de l'espace intracellulaire, les concentrations libres dans l'espace intracellulaire peuvent être supérieures ou inférieures à celles de l'espace extracellulaire. Ces processus de transport actif sont modélisés en incorporant des paramètres d'absorption dans un modèle à taux de perméabilité limité [53]

1.2.3 Métabolisme et excrétion

Le paramètre de clairance (CL) est un paramètre important et spécifique à un composé, requis pour la modélisation PBPK. La CL humaine est souvent prédite à partir de l'utilisation des données d'espèces animales à l'aide d'une échelle allométrique. Ces méthodes supposent que les différences de CL entre les espèces peuvent être prédites en prenant en compte les différences de poids corporel. Des corrections pour le poids du cerveau (BRW) ou la durée de vie maximale (MLP) peuvent également être effectuées. Mahmood et Balian [54] ont proposé une formule permettant de définir les facteurs de correction. Une analyse de Sinha et al. [55] a suggéré que la prédiction la plus précise de la CL orale chez l'homme (CL/F) a été obtenue en utilisant une échelle log-log de la CL/F non liée chez des espèces animales en appliquant la règle des exposants pour appliquer les corrections MLP ou BRW. La règle des exposants consiste à utiliser toujours la même formule allométrique pour passer d'une espèce à une autre. Les valeurs de CL des espèces précliniques sont tracées par rapport au poids du cerveau à l'aide d'une échelle log-log et l'équation allométrique est utilisée pour prédire la clairance humaine,

$$CL = a(BRW)^b$$

Où a et b sont respectivement le coefficient et l'exposant de l'équation allométrique.

Pour certains composés, la méthode de Tang et al.'s utilisant le ratio de fraction non liée plasmatique (fup) entre le rat et l'homme fonctionnerait mieux [55]. Certains auteurs ont suggéré qu'il était possible de prédire la pharmacocinétique humaine à partir des données d'une seule espèce pré-clinique à l'aide de la méthode de l'exposant fixé. Par exemple, Chiou et ses collaborateurs [56] ont montré que, pour la plupart des composés métabolisés de manière intensive, ils étaient tous exprimés de manière à obtenir une valeur de réduction de la masse corporelle égale à 0,75 [55-57].

Les méthodologies disponibles pour prédire la clairance hépatique (CLH) à partir de systèmes *in vitro* (hépatocytes et microsomes, par exemple) ont été décrites en détail par Houston [58] et ont été largement validées chez le rat. Avec les progrès réalisés dans le stockage et la disponibilité des tissus humains, ces approches ont été utilisées avec succès pour déterminer la CLH humaine dans de nombreux cas. Lors de la mise à l'échelle d'une CL *in vitro* à une valeur de CL *in vivo*, la première étape consiste à obtenir une valeur de CL intrinsèque (CL_{int}) à partir de données microsomales ou d'hépatocytes. Dans le cadre de la découverte de médicaments, ces données sont normalement obtenues à partir d'essais d'appauvrissement du

substrat. Les valeurs de CL_{int} sont normalisées par rapport à la concentration protéique cellulaire ou microsomale afin d'obtenir des unités de microlitres restant par minute pour 10^6 cellules, ou microlitres par minute par milligramme de protéine, et ensuite corrigées pour toute liaison non spécifiée par une CL_{int} non lié ($CL_{int}(u)$). La liaison aux microsomes peut être mesurée *in vitro* à l'aide de techniques telles que la dialyse à l'équilibre et l'ultrafiltration, ou peut être prédite à l'aide de méthodes *in silico* [59-61].

La $CL_{int}(u)$ *in vitro* peut ensuite être transformée en $CL_{int}(u)$ *in vivo* à l'aide de formules tenant compte des études *in vitro* sur microsomes ou hépato-cellulaires et du poids du foie, comme décrit par Houston (7). Enfin, cette valeur de $CL_{int}(u)$ *in vivo* est utilisée avec les données de liaison aux protéines du sang et du débit sanguin dans le foie au sein d'un modèle hépatique. Les principaux modèles hépatiques utilisés sont le modèle « well-stirred », le modèle « parallel-tube » et le modèle « dispersion ». Les différents attributs de ces modèles ont été comparés de manière approfondie dans la littérature [62-63].

La prédiction de la CL rénale humaine (CLR) est normalement obtenue à l'aide de données précliniques *in vivo*, aucun modèle *in vitro* n'étant disponible pour prédire la CLR. Dans ce contexte, la mise à l'échelle allométrique à partir d'une ou de plusieurs espèces est généralement utilisée. Cependant, si un composé est uniquement éliminé par filtration glomérulaire et qu'il n'est pas réabsorbé ni soumis à des processus d'absorption active, il est possible de prédire la CLR à partir du débit de filtration glomérulaire et de la liaison aux protéines plasmatiques.

1.3 Calculs sur les paramètres

1.3.1 Estimation des paramètres

L'analyse des concentrations de médicament en fonction du temps et des effets du médicament joue un rôle important dans la recherche pharmacocinétique et pharmacodynamique. Les calculs mathématiques, les algorithmes d'optimisation et la représentation graphique sont essentiels pour l'analyse des données pharmacocinétiques. Pour faciliter ces analyses, divers logiciels ont été développés et commercialisés. Le plus souvent, ces logiciels sont disponibles dans le commerce, tels que WinNonlin et Kinetica. Ces logiciels sont coûteux ou complexes dans leur maîtrise. Par conséquent, il est utile d'explorer les alternatives économiques et facile d'utilisation des logiciels pour l'analyse PK / PD. Les

scientifiques ont largement utilisé Microsoft Excel pour la collecte et l'analyse de données. Bien que les modèles de feuilles de calcul personnalisés puissent être facilement créés, des macros sophistiquées et hautement personnalisables peuvent également être compilées à l'aide d'Excel Visual Basic pour Applications (VBA). Plusieurs modèles et programmes complémentaires ont déjà été développés pour des applications biologiques et médicinales [64-67]. En sciences pharmaceutiques, Excel a été adopté pour l'analyse des données pharmacocinétiques, telles que le calcul par analyse non compartimentale (NCA) [68,69], l'analyse par ajustement non linéaire [70], la simulation par modèle pharmacocinétique complexe [71], la simulation de biodisponibilité / bioéquivalence (F / BE) [72], l'analyse de corrélation *in vitro* / *in vivo* (IVIVC) [73,74] et la modélisation des RSA [75]. Cependant, certains de ces programmes n'ont que quelques fonctions de calcul NCA [68,69] ou ont été construits comme des modèles de tableurs prédéterminés limitant la saisie de données dans des plages spécifiées. Ces ensembles de données sont généralement des données appariées "temps-concentration" et sont souvent limités (par exemple, « jusqu'à 30 échantillons de plasma » [70]); ainsi, la plupart de ces programmes manquent de flexibilité. En outre, selon des études récentes [76,77], il est difficile de procéder à un ajustement non linéaire pas à pas, car un seul jeu de données par simulation peut être ajusté à l'aide de SOLVER d'Excel. De plus, les modèles pharmacocinétiques permettant d'analyser les données des concentrations plasmatiques en fonction du temps avec un double pic sont rarement intégrés aux progiciels courants disponibles dans le commerce. Il est donc hautement souhaitable que ces modèles soient codés comme un programme complémentaire avec une interface conviviale, des menus prédéfinis et des formulaires faciles à rappeler.

Il existe différentes méthodes afin de déterminer les valeurs des paramètres, qui seront utilisés dans un modèle. La méthode la plus couramment utilisée est celle du « Top-Down », utilisant des données PK/PD observées pour estimer les paramètres pharmacocinétique d'un modèle. Cependant, il est aussi possible d'utiliser la méthode du « Bottom-Up », qui prédit les valeurs des paramètres du modèle pharmacocinétique à partir des données *in silico* et *in vitro*. L'estimation de paramètres permet de minimiser les différences entre les données observées et prédites. Néanmoins, la problématique vient généralement du nombre de paramètres à estimer, de la taille de l'intervalle de confiance associé, et surtout les valeurs initiales. En soi, plus le modèle est complexe et les valeurs initiales éloignées de la vérité, plus la confiance de l'estimation sera faible.

1.3.2 Analyse des paramètres

Il est possible de calculer des paramètres PK à partir des profils plasmatiques (C_{max} , T_{max} , AUC, etc...). Une analyse peut déterminer par la suite l'impact des paramètres d'entrée sur les paramètres de sortie pour évaluer les possibles modifications qu'il faudra effectuer pour optimiser un médicament. Par exemple, il est possible de déterminer si c'est la solubilité ou la perméabilité, qui a le plus fort impact sur la biodisponibilité d'un médicament. Cette analyse de sensibilité permet d'améliorer la compréhension des résultats et ainsi, améliorer le développement d'un médicament. L'analyse de sensibilité des paramètres peut alors donner des informations importantes aux galénistes et chimistes afin d'optimiser la formulation et la molécule pour obtenir le meilleur composé possible.

1.4 Les logiciels

1.4.1 Les logiciels d'estimation

La démarche d'un modéleur est de comprendre les profils PK qu'il a comme « database ». C'est pour cela que la première démarche qu'il effectue est généralement de calculer les « output » d'un profil PK (AUC, C_{max} , T_{max} , etc...). Pour cela, il utilise la technique de NCA. Selon la question posée et le modèle à construire, il peut effectuer une analyse compartimentale afin d'analyser au mieux les profils PK. Cependant, l'analyse compartimentale n'est généralement pas utile dans la construction d'un modèle PBPK, parce qu'elle utilise des compartiments virtuels (de 1 à 3 généralement) alors que les modèles PBPK requiert des compartiments représentant la physiologie de l'espèce choisie.

1.4.2 Les logiciels de prédiction

Il existe plusieurs logiciels permettant d'utiliser des modèles PBPK-PK/PD à partir d'équations et de valeurs déjà incluses dans une plateforme, comme Gastroplus (Simulation-Plus), SimCyp (Certara) ou PK-sim (développé initialement par BAYER). Ces logiciels contiennent leurs propres équations et il est généralement impossible de les changer ou de les connaître. Cela contraint les utilisateurs à se fier à leurs méthodes de calcul. Cependant, l'énorme base de données, ainsi que la complexité de leurs équations, permet aux usagers de développer très facilement des modèles PBPK-PK/PD pour répondre à diverses questions

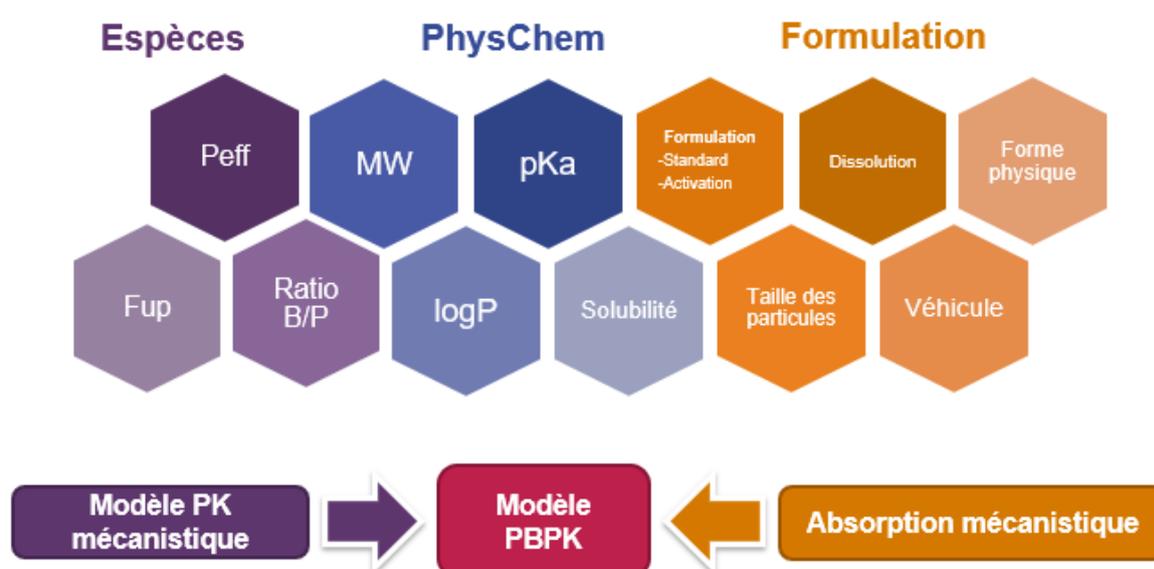
complexes (interactions médicamenteuses, problèmes d'absorption...) et de manière rapide. Ces logiciels sont de plus en plus reconnus par les agences réglementaires.

1.4.3 Les logiciels de codage

Les modélisateurs expérimentés utilisent généralement des logiciels de codage payants (Berkeley Madonna, NONMEM...) ou gratuits (RStudio...) afin de construire leurs différents modèles. Ces logiciels demandent aux utilisateurs de construire la structure de leurs modèles et d'y intégrer leurs propres bases de données. Le modélisateur peut donc construire son modèle mathématique comme bon lui semble et ainsi ne pas le rendre plus complexe que nécessaire afin de répondre à sa question de départ. Ces logiciels sont de plus en plus utilisés tout au long du développement du médicament (de sa conception théorique au différents essais cliniques). Ils permettent au modélisateur d'analyser, de comprendre et de prédire le comportement d'un candidat-médicament. Pour cela, le modélisateur utilise différentes données qu'il intégrera dans son modèle pour répondre aux questions qu'il se pose. Plus le modélisateur aura de données provenant de l'espèce cible plus la confiance portée dans un modèle pourra être grande.

2. L'utilisation des modèles PBPK

Les modèles PBPK sont généralement utilisés dans les débuts du développement d'un nouveau médicament. Ils permettent d'avoir une approche mécanistique sur le comportement d'un candidat-médicament, afin d'adapter au mieux son développement et donc d'accélérer les processus et de diminuer les coûts. Les modèles PBPK permettent d'utiliser l'ensemble des données générées sur les candidats-médicaments et de les intégrer dans un unique modèle afin d'en déduire le profil plasmatique. Une fois développé, un modèle PBPK peut être utilisé pour extrapoler une population à une autre, ou pour mieux comprendre les mécanismes d'une molécule pour l'améliorer.



(Figure 4 : Représentation schématique des données nécessaires à la construction d'un modèle PBPK simulant la phase d'absorption)

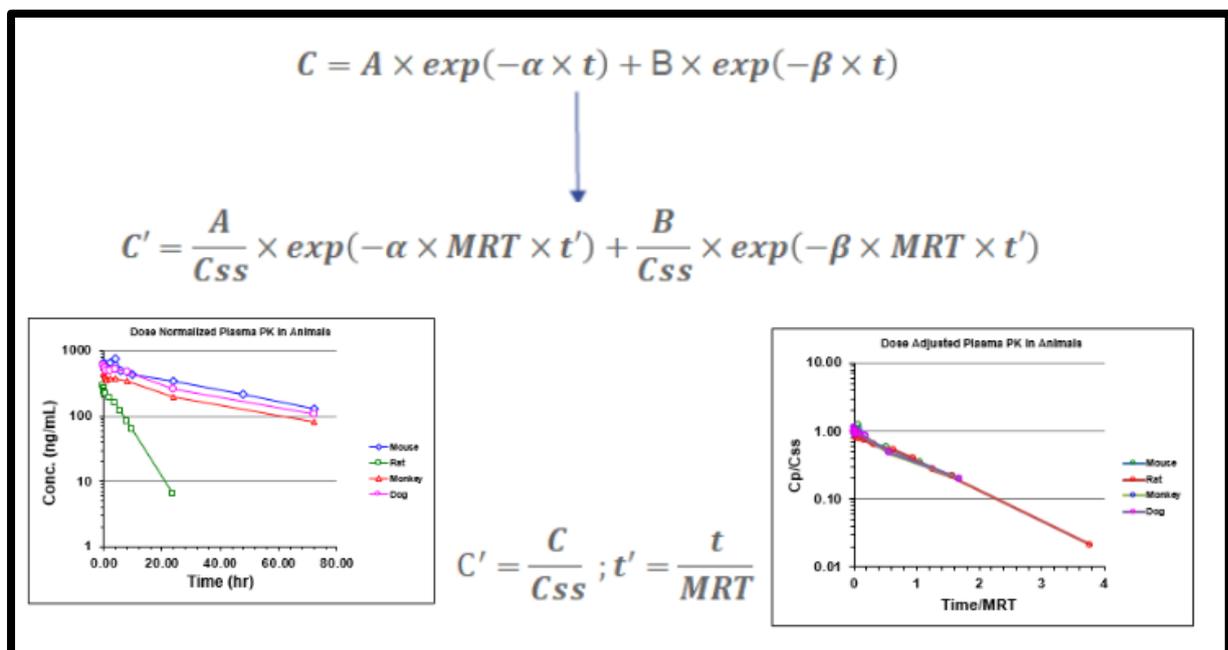
2.1 Les modèles allométriques

Les modèles allométriques ont pour objectif de prédire la cinétique d'une molécule chez une espèce cible à partir d'autres espèces ou à partir des tests *in vitro*. Généralement les modèles allométriques sont utilisés dans le développement de médicaments à visée humaine, et ils sont conçus durant la phase pré-clinique utilisant différentes espèces animales (souris, rats, chiens, singes...). Dans cette optique, l'ensemble des profils cinétiques des différentes

espèces utilisé en pré-clinique va servir à déterminer le profil cinétique attendu chez l'homme. En parallèle, des modèles PBPK peuvent être développés, afin de pouvoir transposer le comportement d'une molécule chez une espèce à une autre en utilisant les paramètres physiologiques de chacune des espèces.

Usuellement pour prédire les profils PK d'une espèce par rapport à une autre, des coefficients allométriques sont utilisés. Ce coefficient allométrique utilise une approche empirique. Mahmood a publié différentes équations permettant d'extrapoler le volume de distribution et la clairance de l'homme à partir de différentes espèces. Ces relations se basent avant tout sur le poids des animaux ou le poids de leur cerveau. Généralement la corrélation entre le poids et le volume de distribution entre les espèces est relativement bonne [Mahamood 1998]. Cependant, la clairance d'une molécule implique différentes fonctions de l'organisme, qui peut rendre l'extrapolation de ce paramètre compliquée.

Wajima développe une méthode plus complexe se basant sur la normalisation des concentrations en fonction des concentrations au « steady state » et du temps avec le MRT (« Temps de résidence moyen »). La transformation de Wajima est décrite dans la figure 5 qui montre les équations permettant de transformer les profils pharmacocinétique des différentes espèces



(Figure 5 : Transformation des profils pharmacocinétiques par la méthode Wajima)

L'analyse pharmacocinétique des données animales après l'administration IV est représentée par une fonction bi-exponentielle (modèle à deux compartiments); des paramètres pharmacocinétiques sont estimés par des techniques d'ajustement de courbe pour chaque espèce animale. La fonction bi-exponentielle est présentée dans la figure 5 par l'équation C.

Il a été défini une courbe normalisée présentée par l'équation C', où C'est la concentration normalisée ($C' = C/C_{ss}$), t' est le temps normalisé, les autres composants sont les mêmes que ceux de la première équation bi-exponentielle. Pour confirmer la similitude des profils concentration-temps parmi les animaux pour un médicament, les courbes obtenues à partir de plusieurs animaux sont tracées et comparées entre elles. Si les courbes normalisées peuvent être presque superposées, cela confirmerait que l'hypothèse sur la similitude des profils "concentration-temps" est acceptable. On pourrait aussi supposer que les profils "concentration-temps" chez l'homme seront également similaires.

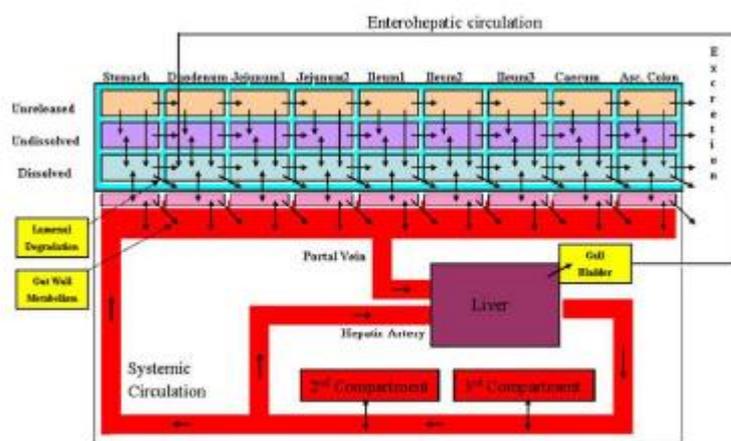
La méthode de Wajima permet de faire une prédiction de la cinétique du candidat-médicament en fonction des différents scénarios choisis, chacun étant représenté par une combinaison de valeurs de clairances et de volumes de distributions.

Cependant, ces méthodes allométriques se basent uniquement sur l'approche d'une analyse de compartimental, alors que les modèles PBPK utilisent les débits et les volumes des différents organes des espèces étudiées. Cette méthode permet une approche plus réaliste que les prédictions faites par des valeurs correctives. Dans le cas des modèles PBPK, l'allométrie se traduit par le changement des valeurs physiologiques entre les différentes espèces. Il permet donc de faire l'extrapolation d'un profil pharmacocinétique pour une nouvelle espèce de manière plus précise, si la qualité et la quantité des données synthétisées en préclinique sont suffisantes.

2.2 Les modèles Gastroplus

Le logiciel Gastroplus (Simulation Plus, Inc., Lancaster, CA, USA) a été bâti pour répondre à une problématique sur la phase d'absorption des médicaments *Per os*. Pour cela, le logiciel utilise un modèle PBPK spécifique à l'absorption orale, le modèle ACAT (Advanced Compartmental Absorption and Transit). Ce modèle permet de prédire l'absorption orale en fonction de la physiologie de l'espèce et des paramètres physico-chimiques de la molécule administrée.

Le modèle ACAT représente le tractus digestif séparé en 9 segments différents (estomac, duodénum, jéjunum 1 et 2, ileum 1, 2 et 3, caecum et côlon) (Fig 2). Il est aussi possible d'y ajouter un modèle PBPK prédefini qui comprend dix-sept tissus et organes (coeur, foie, rates, reins, poumons, artères et artère hépatique, veines, cerveau, moelle rouge et jaune, peau, muscle,



(Figure 6: Modèle ACAT du logiciel Gastroplus)

transit intestinal, poumons, organes reproducteurs, et reste du corps) (figure 6). Chaque organe et chaque tissu sont caractérisés par un volume, un débit sanguin, une liaison protéique tissulaire, un coefficient de partage, et une clairance intrinsèque.

Les paramètres de clairance et de volume de distribution utilisés dans les différents modèles peuvent être évalués *in silico*, *in vitro* ou *in vivo*.

Le modèle ACAT permet de simuler l'absorption en fonction des propriétés anatomiques de chacune des espèces (volume, longueur, diamètre, concentration biliaire, pH, taille et nombre de pores). A partir de ces différents éléments, ainsi que des propriétés physicochimiques des molécules, il est possible de déduire le temps de transit des composés et le pourcentage d'absorption par compartiment.

2.3 Les modèles SimCyp

Le logiciel SimCyp (SimCYP Ltd., Sheffield, UK) a été initialement développé pour prédire le métabolisme d'un candidat médicament à partir d'essais *in vitro* et ainsi estimer la clairance pour une espèce ou une population précise. Il est maintenant surtout utilisé pour prédire la clairance d'une population à partir d'une autre (de l'adulte à l'enfant, d'une population caucasienne à une population asiatique)

Des données *in vitro* sur le métabolisme via des cytochromes sont donc nécessaires afin d'informer le modèle PBPK pour faire la transition d'une population à une autre. Le logiciel SimCyp utilise une base de données importante sur la physiologie humaine avec des

informations modulables sur la variabilité inter et intra individuelle, permettant la construction d'un profil PK incluant un écart de probabilité.

2.4 Les modèles PKSim

PK-Sim® est un logiciel de modélisation pharmacocinétique basé sur la physiologie du corps entier, open source, développé par Bayer. Des modèles PBPK humain sont intégrés au logiciel pour permettre une construction rapide et efficace. Cependant, il comporte aussi des modèles chez les espèces les plus souvent utilisées en préclinique (rat, chien, cochon et singe). Les processus pertinents, tels que la distribution par le flux sanguin, ainsi que les processus actifs spécifiques tels que la métabolisation par une certaine enzyme sont automatiquement pris en compte par PK-Sim®.

PK-Sim® est conçu pour être utilisé par des non-experts en modélisation et ne permet que des modifications mineures du modèle structurel. PK-Sim® propose différentes structures de modèles parmi lesquelles choisir (par exemple, pour tenir compte des différences importantes entre les petites et les grandes molécules).

PK-Sim® utilise des blocs de construction regroupés en individus, populations, composés, formulations, protocoles d'administration, événements et données observées. Les blocs de construction de ces groupes sont combinés pour produire un modèle. L'avantage des blocs de construction est qu'ils peuvent être réutilisés. Par exemple, après avoir établi un modèle pour un médicament après administration intraveineuse d'une dose unique à une espèce animale, il suffit de substituer l'individu par une population humaine virtuelle convenablement paramétrée et d'obtenir un premier modèle de simulation chez l'homme.

2.5 Les modèles pharmacodynamiques basés sur les mécanismes d'action du candidat médicament

La pharmacodynamie est l'étude des effets biochimiques et physiologiques qu'a une molécule sur l'organisme. La pharmacodynamie prend en compte les liaisons récepteur-ligand ainsi que les interactions chimiques. Les observations faites peuvent être soit directes comme avec l'action des antibiotiques sur la diminution du nombre de bactéries, ou indirectes comme

l'action des triptans sur la migraine où on peut prendre en compte l'effet "on-off" des migraines et non comptabiliser l'effet vasodilatateur de la sérotonine par l'activation des récepteurs 5HT1B/D.

Les modèles pharmacodynamiques basés sur les mécanismes d'action sont utilisés afin de prédire de façon réaliste les effets d'un candidat-médicament à partir de tests *in vitro* ou *in vivo*. Cela permet d'avoir une relation pertinente entre un profil PK et les effets du candidat-médicament pour une population. Les modèles pharmacodynamiques basés sur les mécanismes d'action nécessitent une connaissance précise sur le fonctionnement du candidat-médicament

3. Modèles prédictifs d'un candidat-médicament avant une première administration à l'homme

Lors de l'élaboration d'un candidat-médicament, de multiples questions se posent avant la première administration à l'homme, la première étant le calcul de la dose nécessaire et minimale pour avoir une efficacité avec le moins d'effets indésirables possibles pour une bonne balance bénéfice risque. Pour répondre à cette question, des modèles se basant sur les résultats précliniques sont utilisés.

Dans le cadre d'un projet de développement d'un nouveau médicament, une molécule A a été développée pour répondre à l'amélioration d'une stratégie médicamenteuse. La molécule A est coadministrée avec une molécule B afin de potentialiser les effets bénéfiques de B et réduire les effets indésirables de la molécule B, par la réduction de la dose administrée.

Afin de déterminer la dose qu'il faudra administrer à l'homme pour la première fois, un modèle a été élaboré. Ce modèle permet de prédire le profil PK qu'il y aura chez l'homme après l'administration de la molécule A. Pour construire ce modèle, des études précliniques ont été nécessaires afin de comprendre au mieux le comportement du candidat-médicament, que ce soit au niveau PK ou PD.

Dans le cadre du projet, différents modèles ont été utilisés ainsi que différents logiciels. Le logiciel Gastroplus a été choisi pour comprendre au mieux l'absorption orale du candidat-médicament. De plus, ce logiciel permet d'utiliser une méthode PBPK pour transposer au mieux le modèle préclinique et ainsi prédire la cinétique humaine. Cependant, le choix d'utiliser une méthode allométrique a aussi été faite pour confirmer les résultats. C'est la méthode Wajima, qui a été choisie pour prédire la PK humaine de façon allométrique.

La méthode Wajima de prédiction des concentrations en fonction du temps chez l'homme est basée sur l'hypothèse que les profils PK sont similaires parmi les espèces, y compris chez l'homme, et que les courbes normalisées dérivées des différentes espèces peuvent être superposées. Il est également supposé que tous les processus pharmacocinétiques sont linéaires. La courbe normalisée est dérivée en divisant l'échelle de concentration et de temps par la concentration au "steady state" (CSS) et le temps de séjour moyen (MRT) respectivement. Sur la base de ces hypothèses, la concentration en fonction du temps chez l'homme peut être obtenue en multipliant les échelles des courbes normalisées par le CSS et

MRT prédits pour l'homme. Les valeurs de CSS et MRT prédites pour l'homme sont obtenues à partir des données *in vitro* de clairance hépatique et du volume de distribution calculé.

Les études précliniques ont été menées sur le rat, le chien et le singe. De plus, des études *in vitro* ont été réalisées afin de comprendre au mieux les paramètres physico-chimiques de la molécule A ainsi que les interactions qu'il y aura dans le corps humain et chez l'animal, en prédisant les paramètres de clairance et de perméabilité passive sur des modèles de métabolisme hépatocytaire et Caco2.

De plus, des essais portant sur l'efficacité de cette molécule A ont été effectués. Dans un premier temps, des tests *in vitro* ont été réalisés pour déterminer la concentration efficace médiane (EC50) de la molécule en fonction des concentrations en molécule A utilisé. Dans un second temps, une molécule B radiomarquée a été utilisée chez le singe pour voir l'augmentation de sa liaison au récepteur en fonction de la concentration en molécule A administrée.

Tous ces tests, normalement effectués durant les phases de développement d'un candidat-médicament peuvent être intégrés dans un modèle afin de mieux comprendre les mécanismes PK/PD de la molécule A. Le modèle pourra alors être utilisé pour prédire le comportement ainsi que l'action qu'elle aura chez l'homme dans une future administration. De plus, le modèle pourra être utilisé dans le choix de la molécule du projet qui sera administré à l'homme, afin de limiter les pertes potentielles.

3.1 Matériels et méthodes

3.1.1 Elaboration d'un modèle PBPK via le logiciel Gastroplus

3.1.1.1 Le Composé et sa formulation

La molécule A provient d'un projet de développement pharmaceutique. Cependant ce candidat médicament est très peu soluble. Dans la classification « Biopharmaceutical classification system » (BCS), il se situe dans la classe 2 (avec une faible solubilité et une bonne perméabilité passive). Pour pallier ce problème, une forme "Amorphous Solid Dispersion" (ASD) a été utilisée.

3.1.1.2 Modèle Gastroplus

Dans un premier temps, les prédictions de GastroPlus ont été confrontées aux données observées après administration IV afin de qualifier les phases de distribution et d'élimination chez le rat, le chien et le singe.

Les paramètres de clairance utilisés dans les différents modèles sont les mesures *in vitro* (et si nécessaire *in vivo*). En ce qui concerne le volume de distribution, il a été calculé à partir de l'équation de Lukacova développée par Simulation Plus Inc. Ces informations, incluses dans le modèle, ont permis par la suite de construire un modèle *per os* (PO).

Le facteur d'absorption appliqué dans le modèle ACAT a été « Opt LogD Model SA/V 6.1 ». Ce modèle permet pour chaque région de changer la perméabilité en fonction de la fraction ionisée, qui aura un impact sur le passage paracellulaire et transcellulaire. Le modèle suppose que le coefficient d'absorption régionale des différents compartiments est le produit de la perméabilité effective (P_{eff}) et d'un « absorption scale factor » (ASF) qui est spécifique pour chacun des compartiments.

Le modèle de dissolution, qui a été utilisé, est le modèle de Johnson [23] dans lequel les rayons des particules ont été considérés comme constants.

3.1.1.3 Les mesures *in vitro* et *in silico*

	Determination <i>in silico</i> (<i>GastroPlus v9.5, ADMET Predictor v8.1.0.0</i>)	Détermination <i>in vitro</i>
logD	3.59 (neutre)	2.97 (pH7.4)
pKa	-0.0576	-
Perméabilité effective (cm/s x 10 ⁻⁴)	1.17	-
Solubilité (µg/mL)	0.0636 pH7	0.001 pH7
BR solubilité (mg/mL)	0.03700 SGF 0.00821 FaSSIF 0.11000 FeSSIF	0.0017 SGF 0.0035 FaSSIF 0.0065 FeSSIF

L'ensemble de ces données est compilé dans le logiciel Gastroplus, et a permis de calculer d'autres paramètres afin de construire les différents modèles animaux utilisés pour prédire la courbe pharmacocinétique de l'homme.

3.1.1.4 Calcul des paramètres

La solubilité du composé dans la bile ($Sol_{b\grave{il}e,pH}$) est calculé à partir du ratio de solubilisation (SR), de la solubilité aqueuse ($Sol_{aq,pH}$), du poids moléculaire (MW_{tH_2O}), de la densité de l'eau (ρ_{H_2O}), ainsi que de la concentration de bile ($C_{b\grave{il}e}$) en fonction des différents compartiments et des espèces utilisées, grâce à la formule suivante :

$$Sol_{b\grave{il}e,pH} = Sol_{aq,pH} \left(1 + \frac{MW_{tH_2O}}{\rho_{H_2O}} \times SR \times C_{b\grave{il}e} \right)$$

Cependant si les données de solubilité *in vitro* (Fessif et Fassif) ne sont pas connues, le logiciel Gastroplus va pouvoir prédire SR à partir du coefficient de partage ($LogP$) :

$$LogSR = 2.23 + 0.61 \times LogP$$

La fraction libre plasmatique (F_{up}) est corrigée à partir des études de liaisons protéiques ? *in vitro* ($F_{up,exp}$) et de la mesure de $\log D$ à pH 7.4, permettant de déterminer le coefficient de partage entre le volume de lipide (V_{lipide}) et le volume d'eau (V_{water}) :

$$F_{up} = \frac{1}{10^{\log D(7.4) \times (\frac{V_{lipide}}{V_{water}}) + 1} + \frac{1 - F_{up,exp}}{F_{up,exp}}}$$

L'ajustement de fraction libre plasmatique permet de prendre en compte la liaison aux acides-gras en fonction de la lipophilie du composé.

La perméabilité effective (P_{eff}) est déterminée à partir de la perméabilité apparente (P_{app}) mesurée sur les cellules Caco-2 :

$$\log_{10}(SimP_{eff} \times 10^{-4}) = 0.35 + (0.54 \times \log_{10}(P_{app} \times 10^{-5}))$$

La perméabilité effective est prédictive de l'absorption au niveau intestinal. Cependant, si la perméabilité apparente n'a pas été mesurée de manière *in vitro*, la perméabilité effective peut être prédite avec une équation *in silico* basée sur la formule chimique de la molécule :

$$\log SP_{eff} = 0.245 \times M \log P + 0.078 \times IHB - 0.052 \times HBA$$

Pour cela, Gastroplus utilise la structure chimique de la molécule, mais surtout le nombre de "Liaisons d'Hydrogène Intramoléculaire" (IHB) et le nombre de "Liaisons Accepteur d'Hydrogène" (HBA).

Les paramètres représentant l'absorption au niveau intestinal dans le logiciel Gastroplus (ASF) permettent de quantifier la quantité du composant pouvant être absorbée dans chacun des différents compartiments intestinaux :

$$ASF_{pH} = f(P_{eff,pH}) = 10^{(C1 \times (\frac{\Delta \log D_{pH} - C2}{\Delta \log D_{6.5} - C2}))}$$

L'équation ci-dessus, représente l'ASF en fonction du pH pour le petit intestin, qui est différent de celui du côlon:

$$ASF = C3 \times 10^{C4 \times \log D}$$

Les coefficients de C1 à C4 permettent de modéliser la différence structurale entre les compartiments d'absorption.

La clairance systémique (Cl_{Blood}) peut être déterminée à partir de la clairance sur hépatocyte *in vitro* en utilisant le modèle « well stirred », si les composés sont exclusivement excrétés par voie métabolique. Le modèle « well stirred » permet de calculer la clairance systémique à partir de la Clairance intrinsèque (Cl_{int}), du débit hépatique (Q_{liv}), ainsi que du coefficient de partage hépatique (K_{liv}) :

$$Cl_{Blood} = \frac{Q_{liv} \times Cl_{int} \times K_{liv}}{Q_{liv} + Cl_{int} \times K_{liv}}$$

Les clairances des études *in vivo* ont été utilisées lors de la construction de certains modèles car il n'a pas été possible de déterminer une bonne corrélation entre la clairance *in vitro* par espèce et le profil PK *in vivo*.

Le volume de distribution prend en compte tous les différents tissus et organes inclus dans le modèle PBPK :

$$V_{SS} = V_p + V_e \times E:P + \sum (V_t \times K_{pt} \times (1 - ER_t))$$

Où le volume de plasma (V_p), le volume érythrocytaire (V_e), et le ratio des concentrations érythrocyte/plasma ($E:P$) est mis en relation avec les volumes tissulaires (V_t), les coefficients de partages tissulaires (K_{pt}) déterminés par l'équation de Lukacova ainsi que le coefficient d'extraction pour les différents tissus (ER_t).

3.1.1.5 Les données *in vivo*

Les prélèvements sanguins permettant d'obtenir les résultats PK ont été réalisés chez 3 espèces : le rat (Sprague Dawley), le chien (Beagle), et le singe (Cynomolgus). Le composé a été administré par 2 voies :

- intraveineuse (IV), soit en bolus avec un volume de 2 mL/Kg chez le rat ou en perfusion de 2 mL/Kg pendant 30 min chez le singe et le chien.
- orale (PO) par gavage avec un volume de 5 mL/Kg

Chaque animal a reçu une dose de 1 mg/Kg en IV et une dose de 3 mg/Kg en PO. Les rats ont été observés pendant 6h après IV et 8h après administration PO. Tandis que les chiens et singes ont été observés durant 32,5h après IV et 32h après administration PO. Durant ce laps de temps, des échantillons de sang ont été prélevés suivant les temps :

- IV chez le Rat: 0,033h; 0,117h; 0,25h; 0,5h; 1h; 2h; 4h; 6h.
- PO chez le Rat: 0,117h; 0,25h; 0,5h; 1h; 2h; 4h; 8h.
- IV chez le Chien: 0,25h; 0,5h; 0,58h; 0,75h; 1h; 1,5h; 3,5h; 5,5h; 8,5h; 12,5h; 24,5h; 32,5h
- PO chez le Chien: 0,25h; 0,5h; 1h; 1,5h; 2h; 4h; 6h; 8h; 12h; 24h; 32h
- IV chez le Singe: 0,25h; 0,5h; 0,58h; 0,75h; 1h; 1,5h; 3,5h; 5,5h; 8,5h; 12,5h; 24,5h; 32,5h
- PO chez le Singe: 0,25h; 0,5h; 1h; 1,5h; 2h; 4h; 6h; 8h; 12h; 24h; 32h

Les prélèvements des échantillons ont été effectués par la veine fémorale à différents temps afin d'obtenir la cinétique des composés. Les prélèvements ont été analysés par HPLC et MS/MS.

Les données des PK expérimentales présentées dans ce rapport représentent la moyenne des analyses effectuées sur un groupe de trois animaux de la même espèce. Le calcul des paramètres observés *in vivo* a été réalisé par analyse non-compartmentale avec logiciel Gastroplus.

3.1.2 La méthode Wajima

Dans le modèle utilisant la méthode Wajima, les données pharmacocinétiques IV et PO de chaque espèce (Rat, Chien, Singe) ont été utilisées afin de déterminer les paramètres pharmacocinétiques. Cependant pour l'homme, c'est la moyenne des différentes méthodes de calculs qui a été utilisée pour déterminer les valeurs de clairance et de volume de distribution.

	Rat	Singe	Chien	Homme
CL (ml/min/kg)	16	19	2,1	3
V _{ss} (L/kg)	0,572	1,3	1,1	0,8
K _a (hr ⁻¹)	0,333	0,060	0,418	-
F _{inf} (%)	10	22	85	-

3.1.2.1 Les méthodes de calcul de CL et V_{ss} humaine

Pour prédire la clairance et le volume de distribution chez l'homme, il a été utilisé différentes équations et une moyenne de ces résultats a été faite afin d'avoir le résultat le plus robuste possible pour la suite des prédictions du profil PK chez l'homme.

3.1.2.1.1 Détermination de la valeur de clairance humaine

La clairance a été déterminée à partir de l'allométrie des différentes espèces testées lors de l'étude et de tests *in vitro* sur hépatocytes. Les différentes équations, qui ont été utilisées dans le modèle de prédiction de la clairance, sont listées ci-dessous :

Nom de la méthode	Formule mathématique
Calcul allométrique de Mahmood	$CL = a(BW)^b$
Calcul allométrique de Mahmood avec la fraction libre	$CL/fup = a(BW)^b$
Méthode d'interception corrigée par fraction non liée	$CL = 33.35 \times (CL_{allo} / (fu_{rat}/fu_{homme}))^{0.77}$
Allométrie à partir du singe	$CL = Cl_{singe}/fup_{singe} \times (Q_{foie_{Homme}}/Q_{foie_{singe}}) \times fup_{Homme}$
Allométrie à partir du singe selon Tang	$CL = Cl_{singe} \times 0.407$
Allométrie à partir du chien selon Tang	$CL = Cl_{chien} \times 0.410$
Allométrie à partir du rat selon Tang	$CL = Cl_{rat} \times 0.152$
Allométrie à partir du chien et du rat selon Tang	$CL = A_{rat-chien} \times (BW_{Homme})^{0.628}$

Allométrie à partir du singe et du rat selon Tan	$CL = A_{Rat-Singe} \times (BW_{Homme})^{0.650}$
Allométrie à partir du rat et du chien selon Lombardo	$Log(CL) = (0.4 \times log(Cl_{Rat}) + 0.4 \times log(Cl_{chien})) - 0.4$
Allométrie du rat selon Houston	$CL_{int} = Cl_{int\ in-vivo\ rat} \times (BW_{Homme} / BW_{Rat})^{0.538}$
Méthode "Well Stirred"	$CL_{hep} = Q_{foie} \times \frac{(fup \times CL_{int})}{(Q_{foie} + fup \times CL_{int})}$

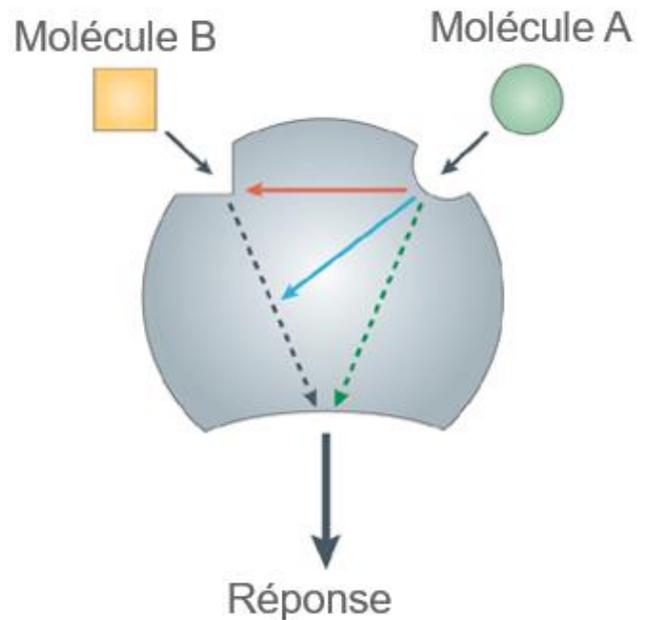
3.1.2.1.2 Détermination de la valeur du volume de distribution humaine

Le volume de distribution a été déterminé à partir de l'allométrie des différentes espèces testées lors de l'étude. Les différentes équations, qui ont été utilisées dans le modèle de prédiction du volume de distribution, sont listées ci-dessous :

Nom de la méthode	Formule mathématique
Calcul allométrique de Mahmood	$V = a(BW)^b$
Calcul allométrique de Mahmood avec la fraction libre	$V/fup = a(BW)^b$
Calcul allométrique de Oie-Tozer	$V = Vp + (fup \times Ve) + (1 - fup) \times RE \times Vp + Vr \times fup/fut$
Allométrie basé sur le rat et le chien selon Lombardo	$Log(V) = (0.5 \times log(V_{Rat}) + 0.3 \times log(V_{chien})) - 0.2$
Calcul basé sur la physiologie selon Rodgers, Jones et Rowland	$V = Vp + \Sigma Vt \times Kptu \times fup$
Allométrie basé sur l'espèce selon Arundel	$V = Vp + \Sigma Vt \times Kptu_{espèce} \times fup_{human} / fup_{espèce}$

3.1.3 Modèle du mécanisme d'action

La molécule A possède une action de modulation de l'effet de la molécule B. Afin d'observer l'effet de la potentialisation de la molécule B par la molécule A, des tests *in vitro* ont été réalisés. Pour réaliser ces tests, différentes concentrations de la molécule A et de la molécule B ont été appliquées sur des cellules en *in vitro*, afin de déterminer l'EC50 de la molécule A. Dans un second temps une étude *in vivo* par radio marquage a été effectuée chez le singe afin d'observer la potentialisation de la molécule B radiomarquée par la molécule A (en observant la quantité de la molécule B se trouvant au niveau du site d'action). Ces études ont permis de caractériser la relation PK/PD de la molécule A via le modèle suivant (Figure 8) :



(Figure 7: Mécanisme d'action de la

$$A_{effect} = \frac{C_A}{EC(A)50^\gamma + C_A}$$

↓

$$EC_{50} = EC(B)_{50} \times 10^{-A_{effect}}$$

$$\text{Effet Positif} = E_0 - \frac{E_{max} \times C_B}{EC_{50} + C_B}$$

$$\text{Effet Negatif} = \frac{(E_{max\alpha} \times C_B)}{(EC_{50\alpha} + C_B)} + \frac{(E_{max\beta} \times C_B)}{(EC_{50} + C_B)}$$

(Figure 8: Modèle pharmacodynamique représentant le mécanisme d'action de la molécule A en association avec la molécule B)

Le logiciel Berkeley Madonna a été utilisé afin de modéliser la relation PK/PD et prévoir l'effet de la molécule A par rapport aux concentrations en fonction du temps prédit pour l'homme. Le modèle développé représente les effets attendus et positifs de la molécule B ainsi que les effets négatifs et donc indésirables de la molécule B.

Les équations du modèle pharmacodynamique ont été développées à partir de données *in vitro* et des observations *in vivo* chez le singe. Dans le modèle pharmacodynamique, deux éléments ont été étudiés, les effets attendus et les effets indésirables de la molécules B avec ou sans l'utilisation de la molécule A. Pour cela, deux équations ont été développées. Ces deux équations ont été validées par les observations *in vivo* chez le singe.

3.1.4 Base de données

Les données, utilisées dans les différents modèles et équations, sont résumées dans le tableau en annexe. Le modèle Gastroplus utilise les données physiologiques de sa base interne pour l'homme, le rat, le chien et le singe, tandis que les données physico-chimiques de la molécule A ont été déterminées par des tests *in vitro*.

Les modèles PBPK et PK/PD, qui vont suivre, ont été construits pour prédire et évaluer la dose à administrer chez l'homme en fonction des différentes espèces précliniques ainsi que les modèles *in vitro* utilisés. De plus, ces modèles permettent de prévoir si le projet a des chances d'être viable. Les modèles PBPK et PK/PD ont été construits séparément afin d'avoir une idée plus précise de ce qui se passera chez l'Homme. Dans un premier temps, une prédiction de l'absorption par voie orale a été réalisée à partir du logiciel Gastroplus. Dans un second temps, les valeurs de clairance et du volume de distribution ont été estimées pour l'Homme afin de pouvoir les introduire dans les modèles Gastroplus et Wajima. Dans un troisième temps, le modèle PD a été construit à partir du modèle *in vitro* et de l'étude chez le singe, pour finalement fusionner tous les modèles afin de répondre au questionnement concernant la première dose à administrer à l'homme.

Les résultats de chacun des modèles ont été compilés sur Excel afin de pouvoir les fusionner. Cependant, certains graphiques peuvent provenir directement des différents logiciels utilisés pour prédire les données PK et PD.

Les modèles créés sont uniquement prédictifs car la molécule A n'a jamais été administrée à l'homme : les résultats ne peuvent donc être validés.

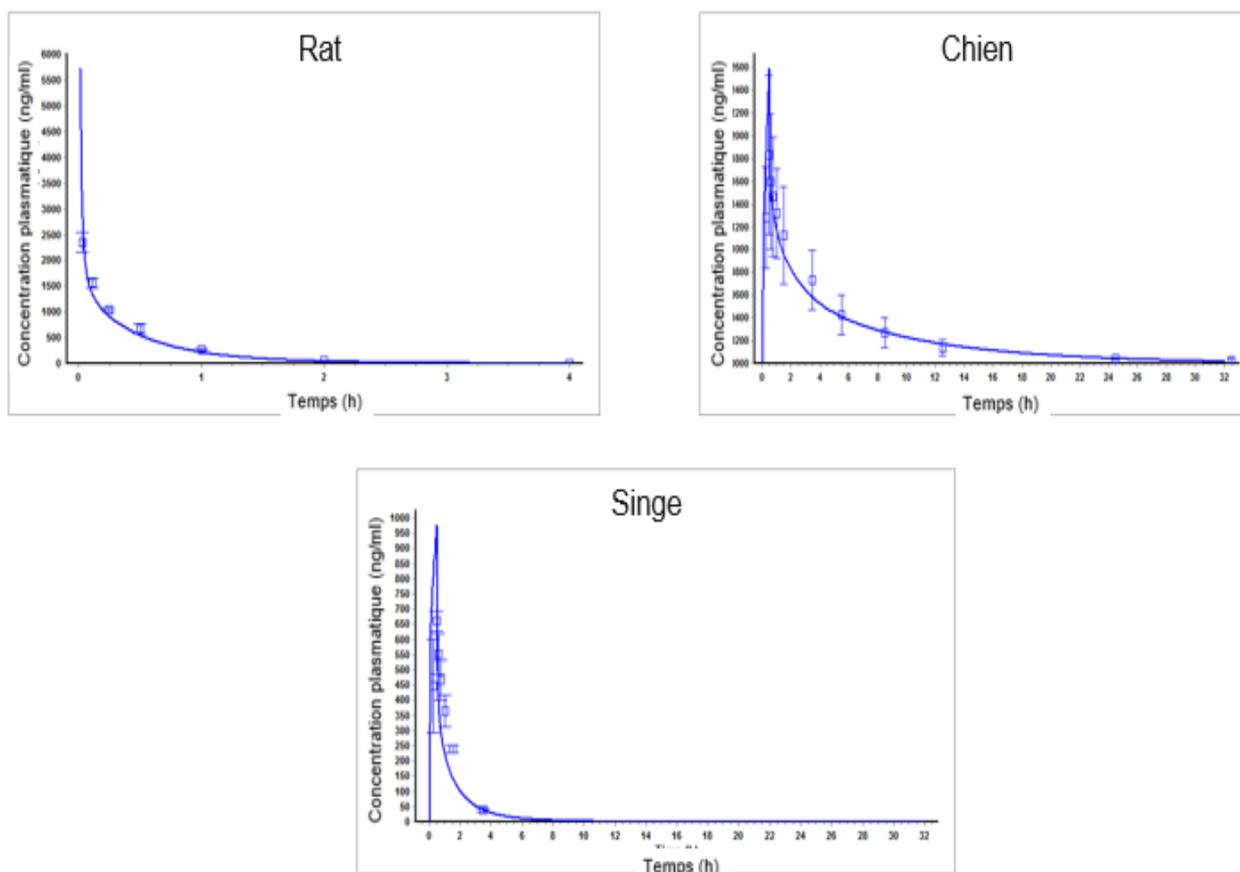
3.2 Résultats

3.2.1 Le modèle Gastroplus

Dans un premier temps, la structure chimique de la molécule a été téléchargée dans le logiciel sous forme d'un code "SMILE", et a permis au logiciel "ADMET Predictor" de prédire toutes les valeurs *in silico* nécessaires pour effectuer les calculs internes à Gastroplus. Toutefois, certains paramètres physico-chimiques ont été remplacés par les valeurs déterminées par des tests *in vitro* ou *in vivo* (Annexe).

3.2.1.1 Le modèle IV

Les concentrations plasmatiques en fonction du temps pour chaque espèce ont été ajoutées dans le logiciel afin d'estimer les paramètres de clairance pour chacune des espèces et d'utiliser le modèle PBPK de Gastroplus. L'estimation des paramètres pharmacocinétiques de chacune des espèces sert à caractériser les phases de distribution et d'élimination de la molécule. A pour chacune des espèces, le rat, le chien et le singe.

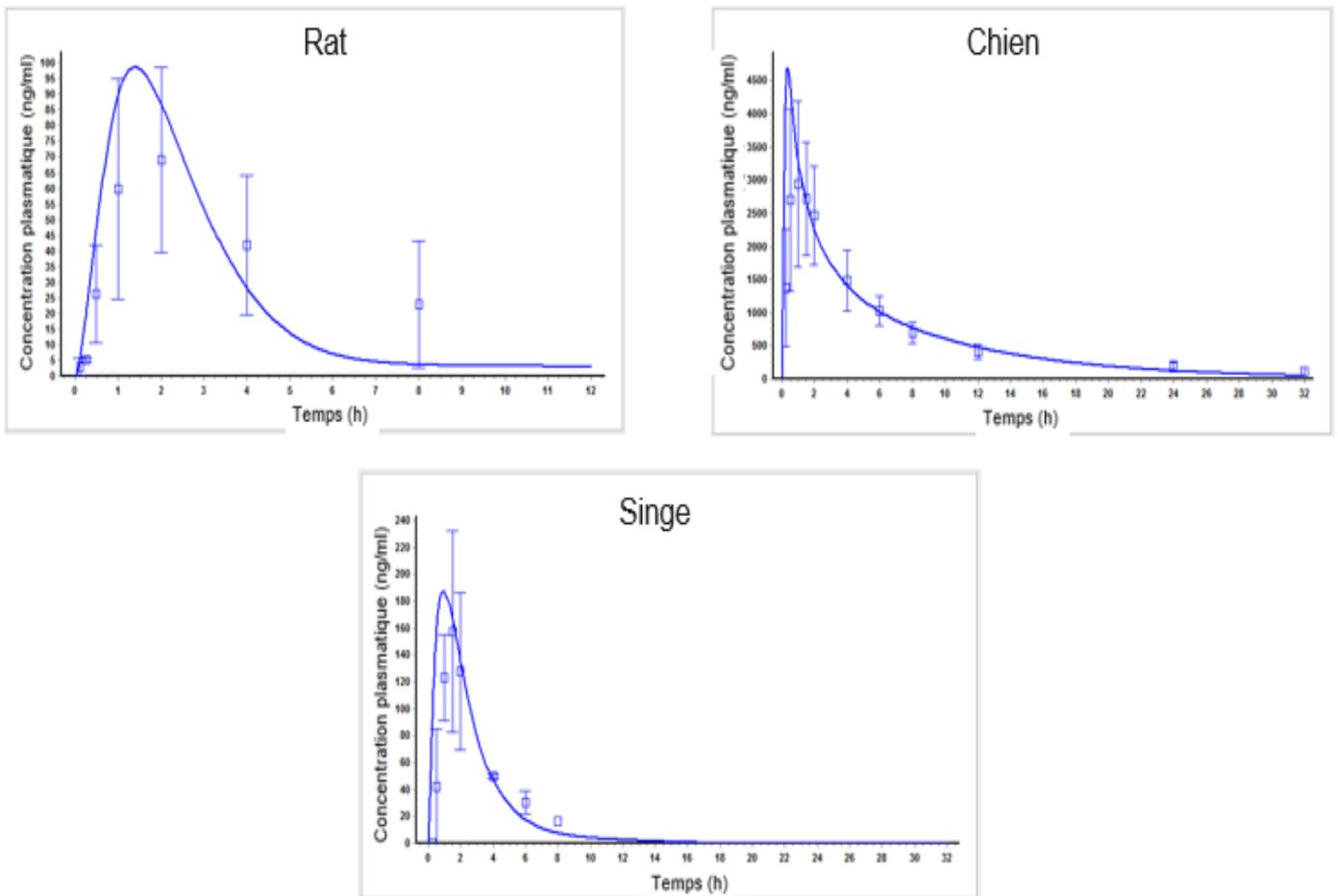


(Figure 9 : Profils pharmacocinétiques chez le rat, le chien et le singe après une administration d'une dose de 1 mg/Kg par IV en molécule A)

Sur la figure 9, on peut observer les profils pharmacocinétiques prédits (courbe bleue) par le logiciel Gastroplus des trois espèces animales incluses dans les études précliniques” pour “ le singe, le chien et le rat, ainsi que les concentrations en fonction du temps observé (points bleus), après l’administration de la molécule A en IV. Le modèle IV décrit correctement les données observées après administration de la molécule A comme en attestent les profils de la figure 9. Les paramètres de la phase d’élimination pour chacune des espèces ont donc été déterminés par le modèle PBPK du logiciel Gastroplus.

3.2.1.2 Le modèle PO

Le modèle PO a été construit sur la base des résultats du modèle IV pour chacune des espèces. Seuls les paramètres de la phase d’absorption ont été estimés via les données *in vitro* ou calculs *in silico*. Pour décrire la phase d’absorption, le modèle “ACAT” de Gastroplus a été utilisé. Une relation mécanistique en utilisant les données physico-chimiques de la molécule A a donc pu être mise en avant.



(Figure 10 : Profils pharmacocinétiques chez le rat, le chien et le singe après une administration d’une dose de 3 mg/Kg en PO en molécule A)

Sur la figure 10, on peut observer les profils pharmacocinétiques prédits (courbe bleue) par le logiciel Gastroplus des trois espèces animales incluses dans les études précliniques pour le singe, le chien et le rat, ainsi que les concentrations en fonction du temps observé (points bleus), après l'administration de la molécule A en PO. Le modèle PO décrit correctement les données observées après administration de la molécule A comme en attestent les profils de la figure 10. Les paramètres de la phase d'absorption pour chacune des espèces ont donc été déterminés par le modèle PBPK du logiciel Gastroplus.

	Rat		Singe		Chien	
	In vivo	Gastroplus	In vivo	Gastroplus	In vivo	Gastroplus
<i>F%</i>	5-20%	10%	20%	22%	85	87%
<i>AUC(ng.h/ml)</i>	331	303	492	522	19950	20270
<i>Cmax(ng/ml)</i>	69	98	157	183	2947	4698
<i>Tmax(h)</i>	2	1.4	1.5	1	1	0.35

(Figure 11 : Tableau comparatif des résultats obtenus par le modèle PBPK de Gastroplus et les observations *in vivo* chez le rat, le singe et le chien)

La comparaison entre les valeurs calculées par le modèle PBPK du logiciel Gastroplus et les observations *in vivo* montre que la fraction absorbée prédite de la molécule A pour les différentes espèces est bien décrite par le modèle. Seule la vitesse d'absorption de la molécule A est légèrement augmentée par le modèle descriptif PKPK du logiciel Gastroplus par rapport aux observations, avec une *Cmax* également supérieure.

Globalement, le modèle PBPK, comportant la partie ACAT et les données physico-chimiques, permet de décrire le comportement pharmacocinétique du candidat-médicament chez les différentes espèces étudiées dans la phase préclinique.

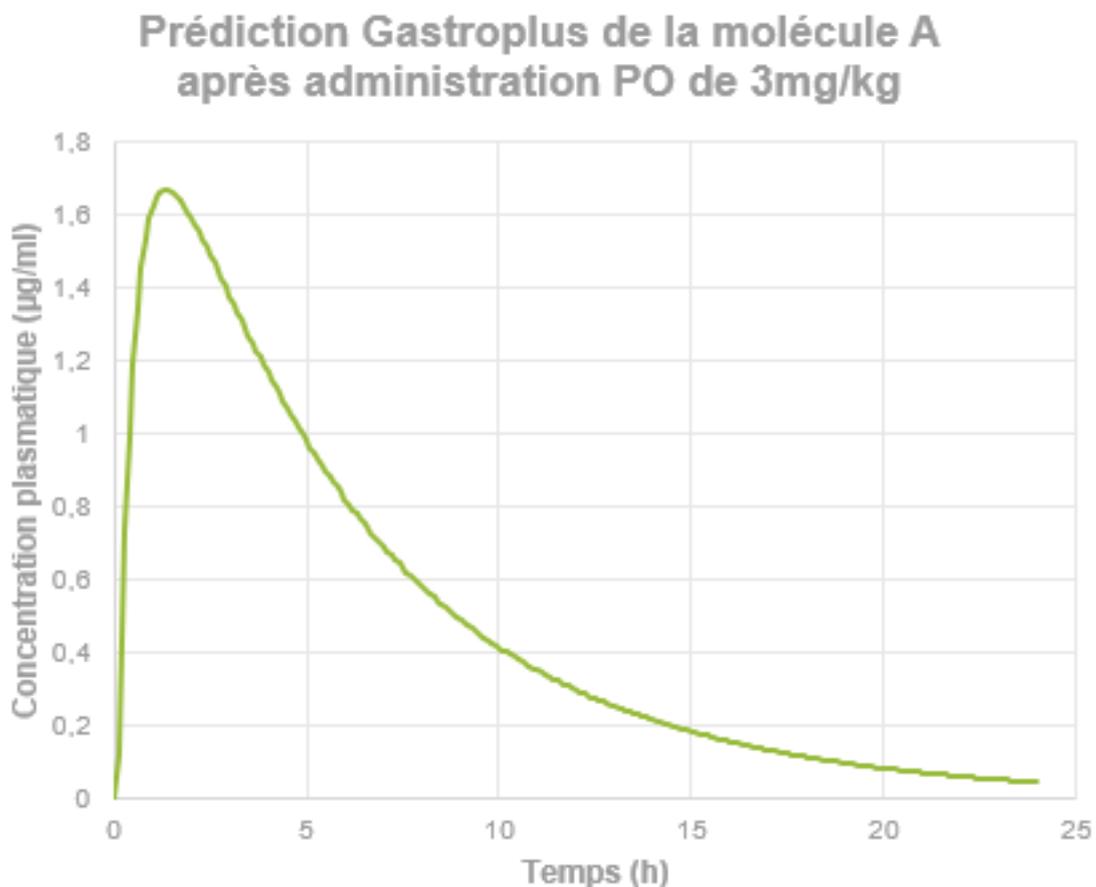
3.2.1.3 Prédiction de la clairance chez l'homme

Afin de pouvoir utiliser le modèle PBPK pour prédire la PK de l'homme, il a été nécessaire d'estimer les paramètres de clairance et du volume de distribution de l'homme. Afin de déterminer cette valeur, un grand nombre d'équations ont été utilisées, nécessitant aussi bien les valeurs *in vivo* des espèces testées que des valeurs *in vitro* mesurées sur hépatocytes humains. La moyenne des résultats de toutes ces équations a été utilisée afin d'avoir le résultat

le plus robuste possible. La clairance, qui a été estimée pour l'Homme, est de 3 mL/min/Kg. Cette valeur de clairance a pu être intégrée au modèle prédictif élaboré sur Gastroplus afin de déterminer le profil PK de l'Homme.

3.2.1.4 Prédiction du profil PK chez l'homme avec Gastroplus

Le modèle PBPK de Gastroplus, ajusté sur les espèces rat, chien et singe, a été utilisé pour élaborer le modèle PBPK de l'Homme en y incorporant les valeurs physiologiques propres à l'espèce humaine.



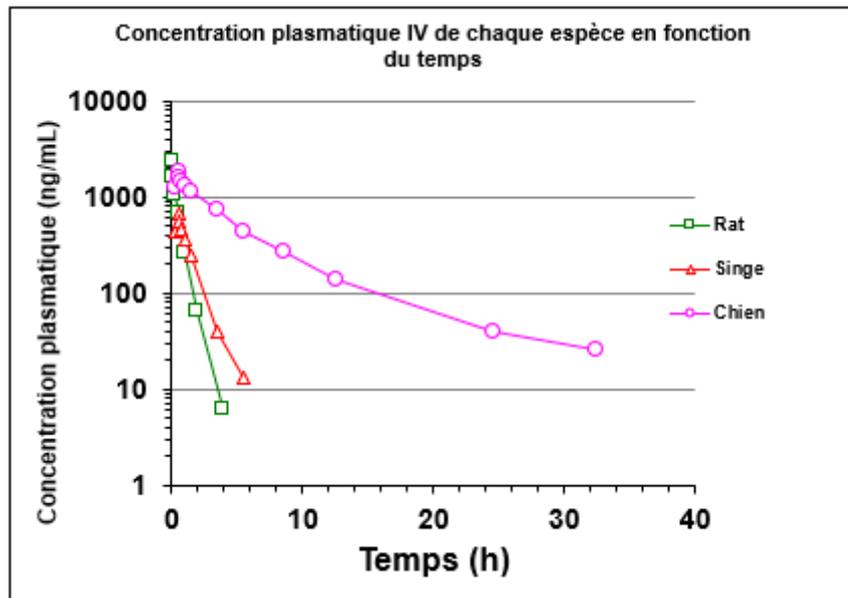
(Figure 12 : Prédiction du profil pharmacocinétique chez l'Homme après une administration PO de 3 mg/kg en molécule A)

La figure 12 représente les concentrations en fonction du temps simulées pour l'Homme à partir du modèle PBPK Gastroplus. Ce modèle PBPK décrit un T_{max} à 1,3h, C_{max} à 1,67 µg/mL et $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ à 12,58 µg.h/mL. Pour savoir si la concentration au cours du temps est

suffisante pour avoir un effet, il est nécessaire d'utiliser un modèle PD ainsi que la fraction liée aux protéines de la molécule A. Cela permettra de présager si la dose sera suffisante pour avoir un effet attendu.

3.2.2 Le modèle avec la méthode Wajima

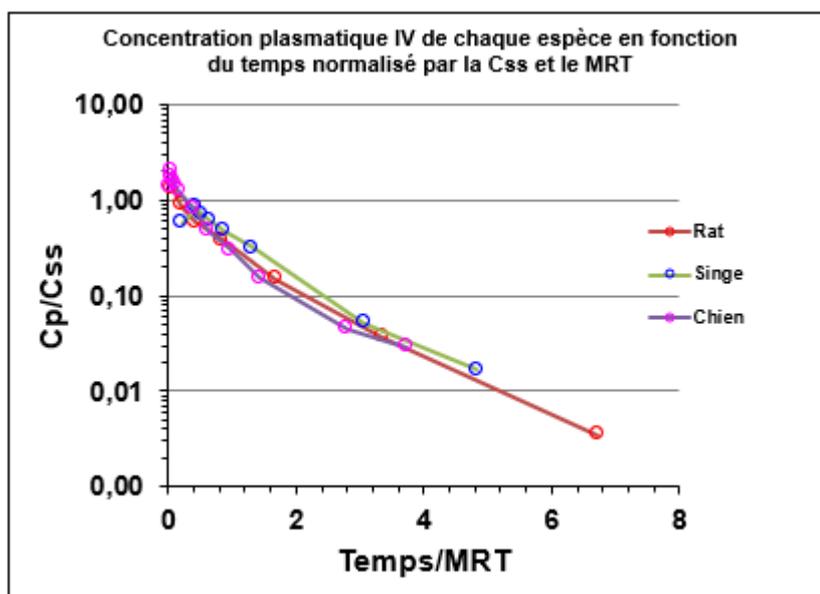
3.2.2.1 Le modèle IV



(Figure 13 : Profil pharmacocinétique chez le rat, le chien et le singe, après une administration IV de 1 mg/Kg en molécule A)

Sur la figure 13, on peut observer les profils pharmacocinétiques simulés par le modèle de Wajima, ainsi que les concentrations en fonction du temps observé des trois espèces animales incluses dans les études précliniques, qui sont le singe (rouge), le chien (rose) et le rat (vert), après l'administration de la molécule A en IV. Le modèle IV décrit correctement les données observées après administration de la molécule A comme en attestent les profils de la figure 13. Les paramètres de la phase d'élimination pour chacune des espèces ont donc été déterminés correctement par le modèle Wajima.

3.2.2.2 Normalisation des profils PK par la méthode de Wajima



(Figure 14 : Profil pharmacocinétique normalisé par la méthode de Wajima chez le rat, le chien et le singe, après une administration IV de 1 mg/Kg en molécule A)

Sur la figure 14, on remarque que les profils décrits par le modèle Wajima ainsi que les observations des concentrations en fonction du temps après avoir utilisé la transformation de Wajima. Chacunes des valeurs de concentrations plasmatiques a été normalisée par le C_{ss} et chacun des temps d'observation a été normalisé par le MRT. Après la normalisation des courbes pharmacocinétiques par la méthode Wajima, on peut constater une superposition des courbes (figure 14), qui signifie une allométrie entre les différentes espèces : le rat (rouge), le chien (violet) et le singe (vert et bleu).

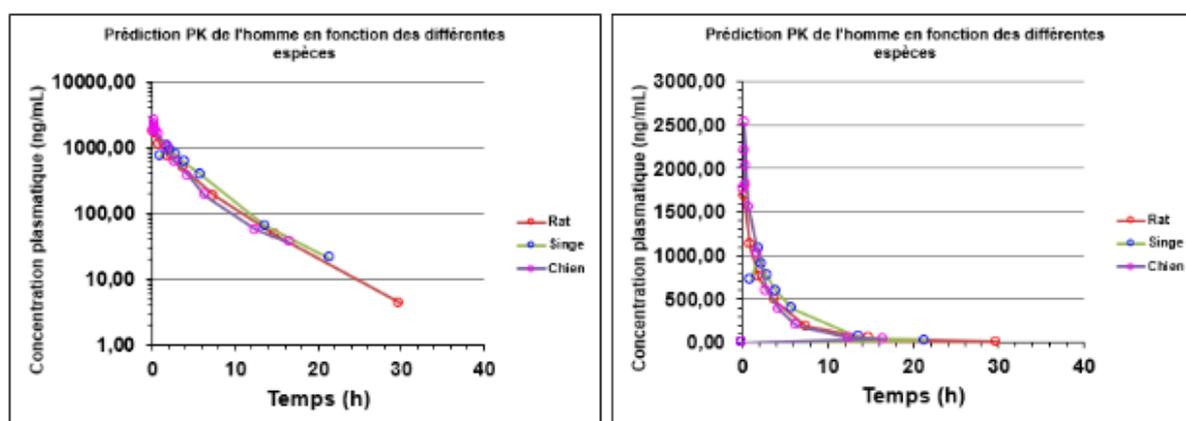
3.2.2.3 Prédiction du profil PK de l'homme à partir du modèle Wajima

La prédiction du profil pharmacocinétique chez l'homme se fait en deux étapes. La première étape est d'observer une allométrie inter-espèces après normalisation de leur profil pharmacocinétique respectif. La seconde étape consiste à utiliser les équations des profils normalisés des espèces utilisées dans la phase préclinique et d'y incorporer les valeurs de CSS et MRT de l'Homme. Ces deux paramètres ont été calculés à partir des valeurs de clairance, du

volume de distribution et de la dose potentielle à administrer à l'homme. Les valeurs humaines, qui ont été utilisées, sont présentées dans le tableau suivant :

Dose (ng/mL)	C _{ss} (ng/mL)	CL (mL/min/Kg)	V _{ss} (L/Kg)	MRT (h)
1	1250	3	0,8	4,4

(Figure 15 : Tableau récapitulatif des paramètres utilisés dans la prédiction de l'Homme avec le modèle de Wajima)

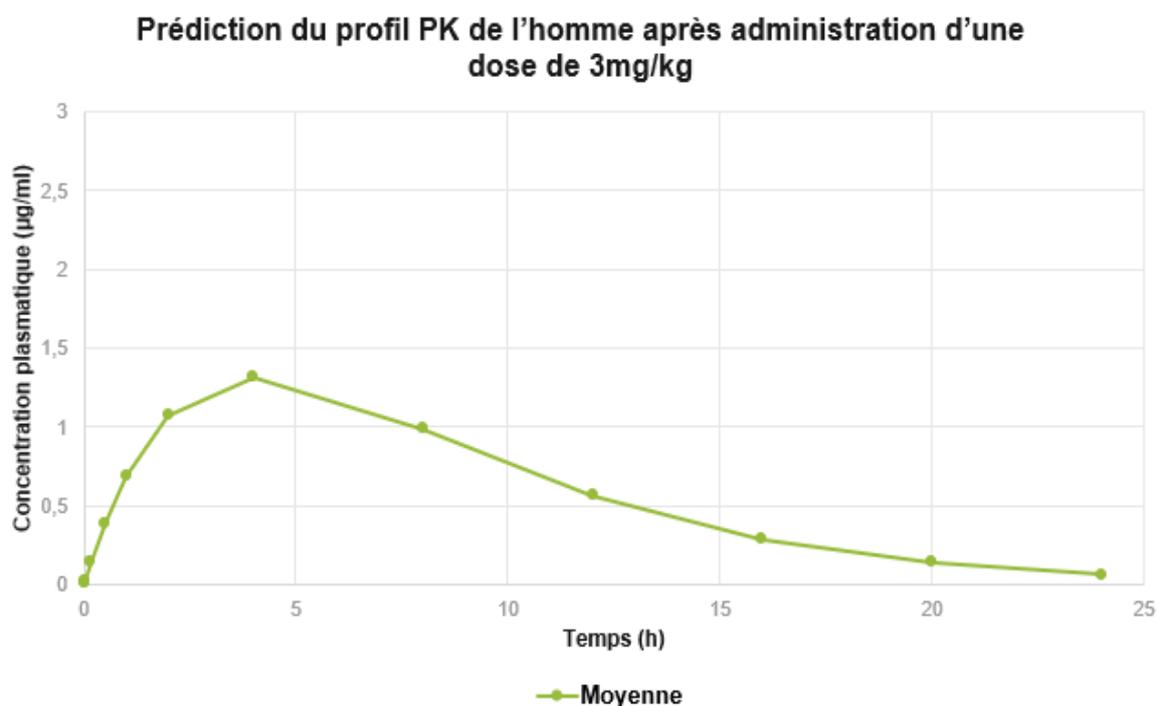


(Figure 16 : Prédiction du profil pharmacocinétique chez l'Homme par la méthode de Wajima après une administration IV de 1 mg/kg en molécule A)

La figure 16 représente deux graphiques des concentrations en fonction du temps, qui ont été prédites pour l'homme à partir des profils PK du rat, du chien et du singe, après une administration en IV de 1 mg/Kg. Le graphique de gauche est une forme semi logarithmique des concentrations en fonction du temps.

Le profil PK prédit correspond à une injection IV de 1 mg/Kg. Cependant, l'administration future de ce candidat médicament sera faite par voie orale, il faut donc ajouter au modèle PK la vitesse d'absorption (K_a). De plus, la biodisponibilité est aussi un paramètre important à calculer. Pour éviter tout risque de surdosage post administration, il a été jugé nécessaire de prendre l'hypothèse d'une biodisponibilité à 100%. Pour déterminer la valeur du K_a , les profils PK des voies orales de chacune des espèces ont été étudiés par la suite afin de recueillir la valeur de vitesse d'absorption. Puis une moyenne de ce paramètre pour chacune des espèces a été calculée afin de prédire la valeur de celle de l'homme. Le K_a de l'homme a

été calculé en faisant la moyenne des valeurs des espèces animales utilisées en préclinique. La valeur obtenue est de $0,27 \text{ h}^{-1}$.



(Figure 17 : Prédiction du profil pharmacocinétique chez l'Homme par la méthode de Wajima après une administration PO de 3 mg/kg en molécule A)

Les concentrations plasmatiques de la molécule A en fonction du temps prédits pour l'homme donnent une C_{max} de $1,32 \text{ µg/mL}$ à un T_{max} de 4h et l' $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ est de $15,04 \text{ µg.h/mL}$. Les prédictions du modèle Wajima donnent des valeurs différentes de l'absorption par rapport au modèle Gastroplus, avec un T_{max} plus tardif et un C_{max} inférieur dans le modèle de Wajima par rapport au modèle PBPK du logiciel Gastroplus. En ce qui concerne l' $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, elle est relativement similaire entre les deux modèles. La méthode de Wajima confirme donc l'exposition potentielle qu'il devrait y avoir chez l'homme après l'administration d'une dose de 3 mg/Kg par voie orale.

3.2.3 Le modèle pharmacodynamique

Le modèle pharmacodynamique est nécessaire pour calculer la dose qu'il faudra administrer afin d'obtenir l'effet escompté de la molécule A. Pour corrélérer l'effet observé chez le singe en fonction des concentrations plasmatiques, un modèle mécanistique ou un modèle

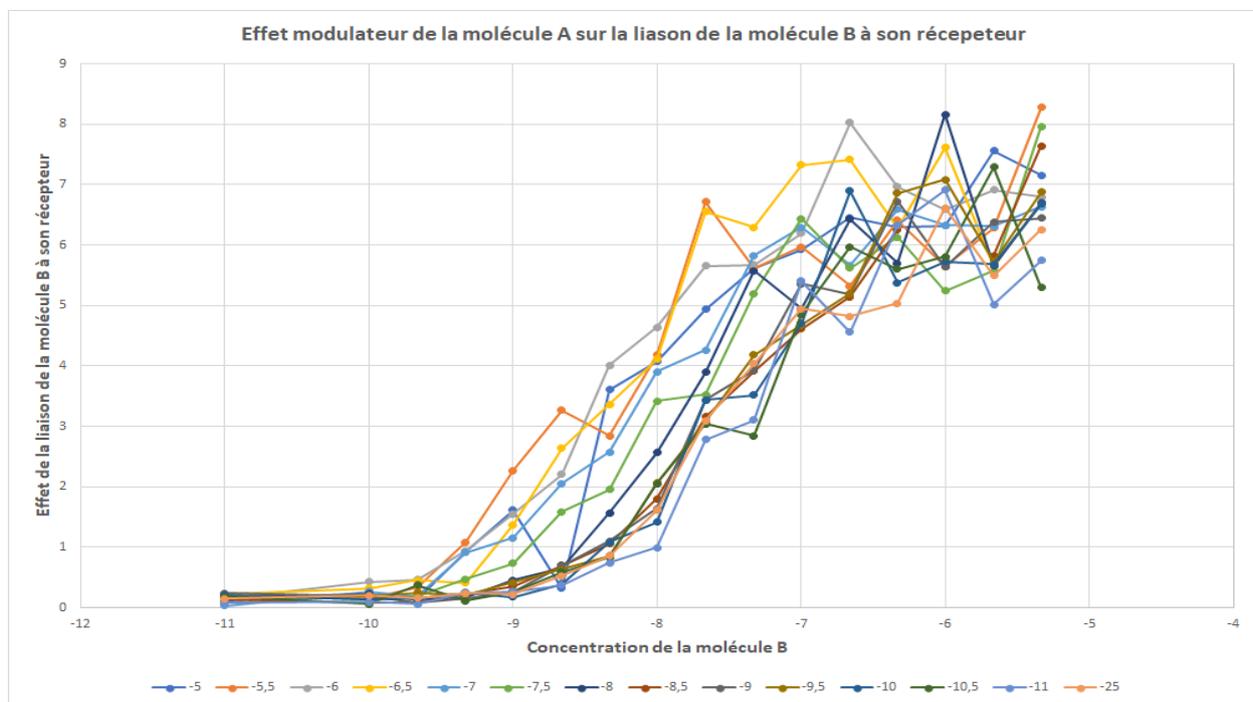
indirect basé sur les observations pharmacodynamiques est nécessaire. Dans le cadre de cette étude, les deux éléments ont été utilisés, pour avoir le modèle le plus robuste possible.

La molécule A a un effet modulateur sur les récepteurs à la molécule B. Seuls les effets de la molécule B ont été observés durant les différentes études.

Pour comprendre le mécanisme d'action de la molécule A, des tests *in vitro* ont été effectués. De plus, des tests *in vivo* chez le singe ont eu lieu pour observer les effets de la molécule B avec différentes doses administrées avec ou sans la molécule A.

3.2.3.1 Le modèle *in vitro*

Pour établir le modèle *in vitro*, des cellules présentant les récepteurs à la molécule B ont été nécessaires afin d'observer l'effet modulateur de la molécule A. Différentes concentrations de la molécule A et de la molécule B ont été nécessaires pour établir l'EC50 (concentration efficace médiane), qui sera utile pour établir le modèle pharmacodynamique. Durant l'étude *in vitro*, des concentrations allant de $10^{-5.33}$ M à 10^{-11} M de la molécule B radiomarquée ont été utilisées afin d'observer l'effet modulateur de la molécule A. Pour cela, des concentrations allant de 10^{-5} M à 10^{-25} M de la molécule A ont été utilisées et sont représentées dans la figure 18 par chacune des courbes du graphique.



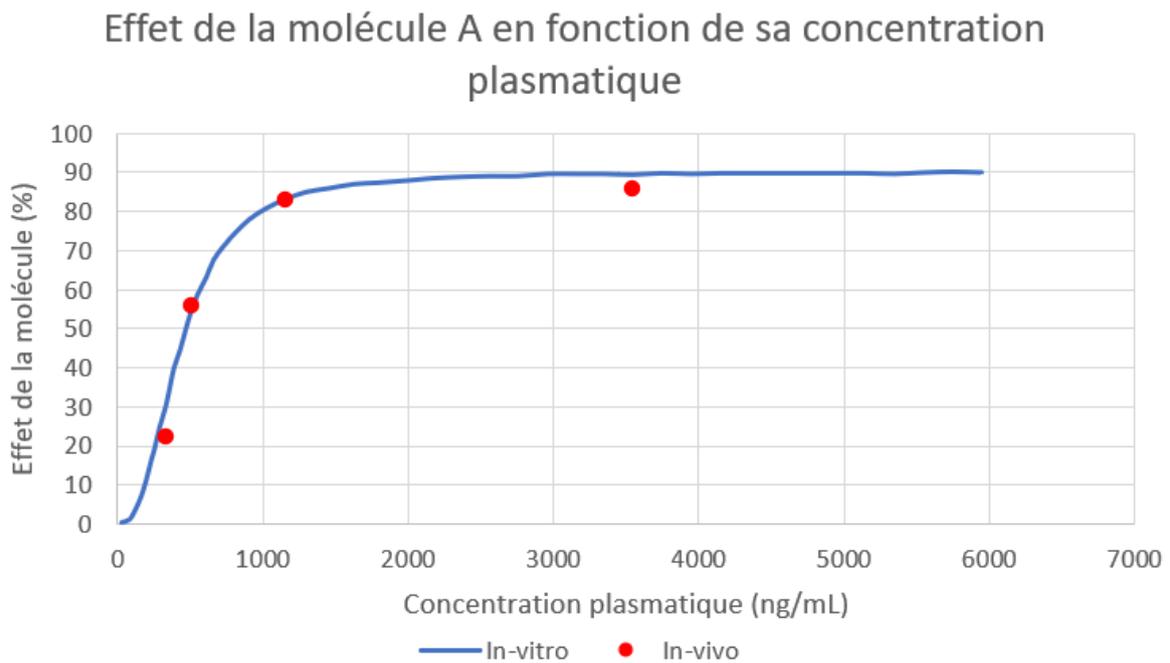
(Figure 18: Intensité du radiomarquage de la molécule B au niveau de son récepteur en fonction des concentrations en molécule B et A)

Sur la figure 18, il est possible d'observer l'intensité du radio marquage sur les cellules présentant le récepteur à la molécule B, et ce, en fonction de la quantité en molécule B utilisée. Chacune des courbes représente une quantité différente en molécule A utilisée.

Les résultats de l'étude démontrent que plus on utilise de molécule B, plus l'intensité est importante au niveau des récepteurs, jusqu'à une certaine quantité de molécule B, qui n'augmente plus l'intensité du signal au niveau du récepteur ($\approx 10^{-6.5}$ M).

Il est possible aussi d'observer que l'utilisation de la molécule A, en concomitance de la molécule B, permet d'augmenter l'affinité de la molécule B à son récepteur et donc l'intensité du signal pour une même quantité en molécule B. Et, comme pour la molécule B, plus on va utiliser de la molécule A plus son effet augmente jusqu'à saturation ($\approx 10^{-7}$ M).

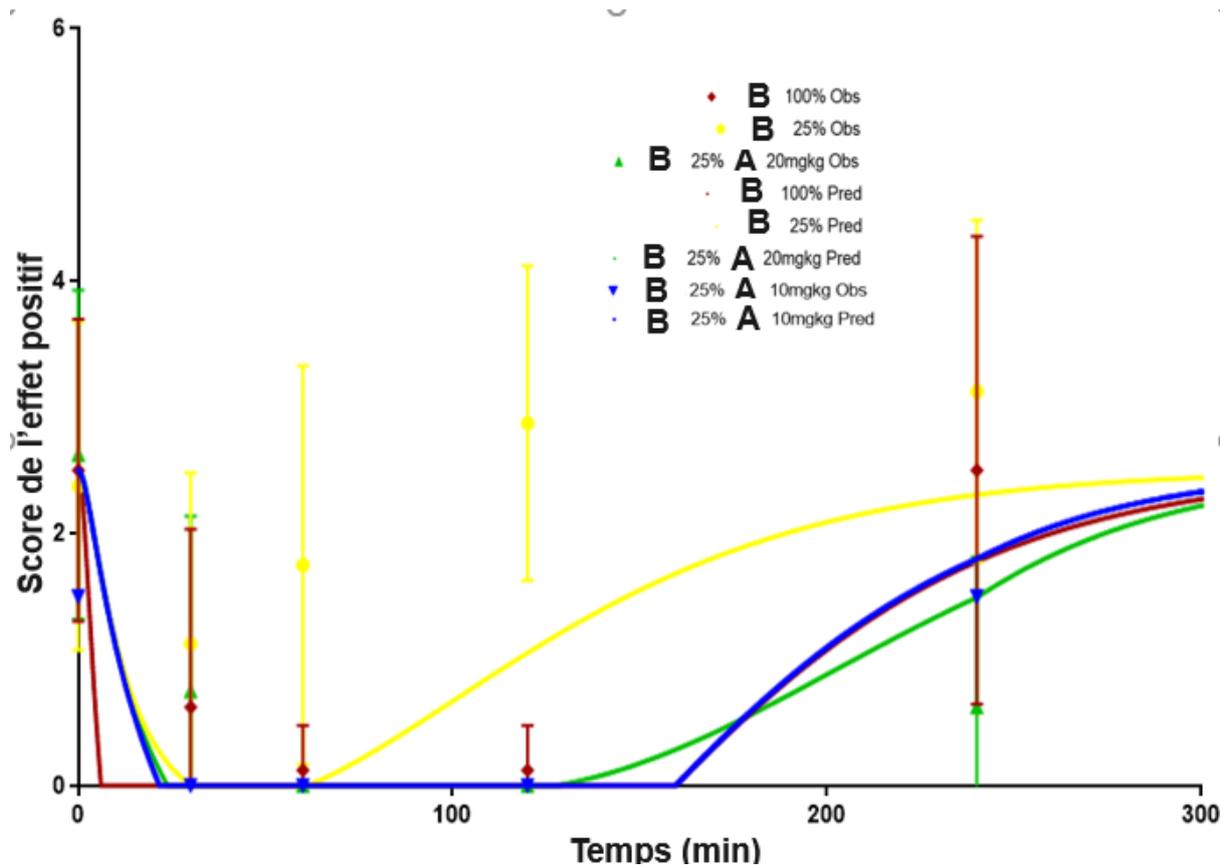
Grâce à cette étude un EC50 (la concentration pour avoir 50% d'efficacité) a pu être calculé pour la molécule A.



(Figure 19 : Prédiction et observation *in vivo* de l'effet de potentialisation entre la molécule B et son récepteur par la molécule A en fonction de la concentration plasmatique de la molécule A)

La figure 19 représente l'effet modulateur de la molécule A sur le récepteur de la molécule B en fonction des concentrations plasmatiques en molécule A. On peut observer sur ce graphique une courbe bleue représentant les prédictions du modèle *in vitro* et les points rouges représentant les observations, qui ont été faites chez le singe, après radio marquage de la molécule B et observations par imagerie médicale de différents niveaux de perfusion constante en molécule A. Le modèle démontre qu'une asymptote se forme à 90% de la potentialisation de l'effet modulateur du récepteur à la molécule B, pour croître vers les 100%. Le modèle *in vitro* permet de prédire correctement les observations faites sur le singe *in vivo*. Le modèle mécanistique a donc été validé par la superposition graphique des données *in vitro* et *in vivo*. Le modèle permet donc de déterminer l'EC50 de la molécule A qui est à 430 ng/mL.

3.2.3.2 Comparaison des observations cliniques chez le singe en fonction des prédictions décrites par le modèle pharmacodynamique

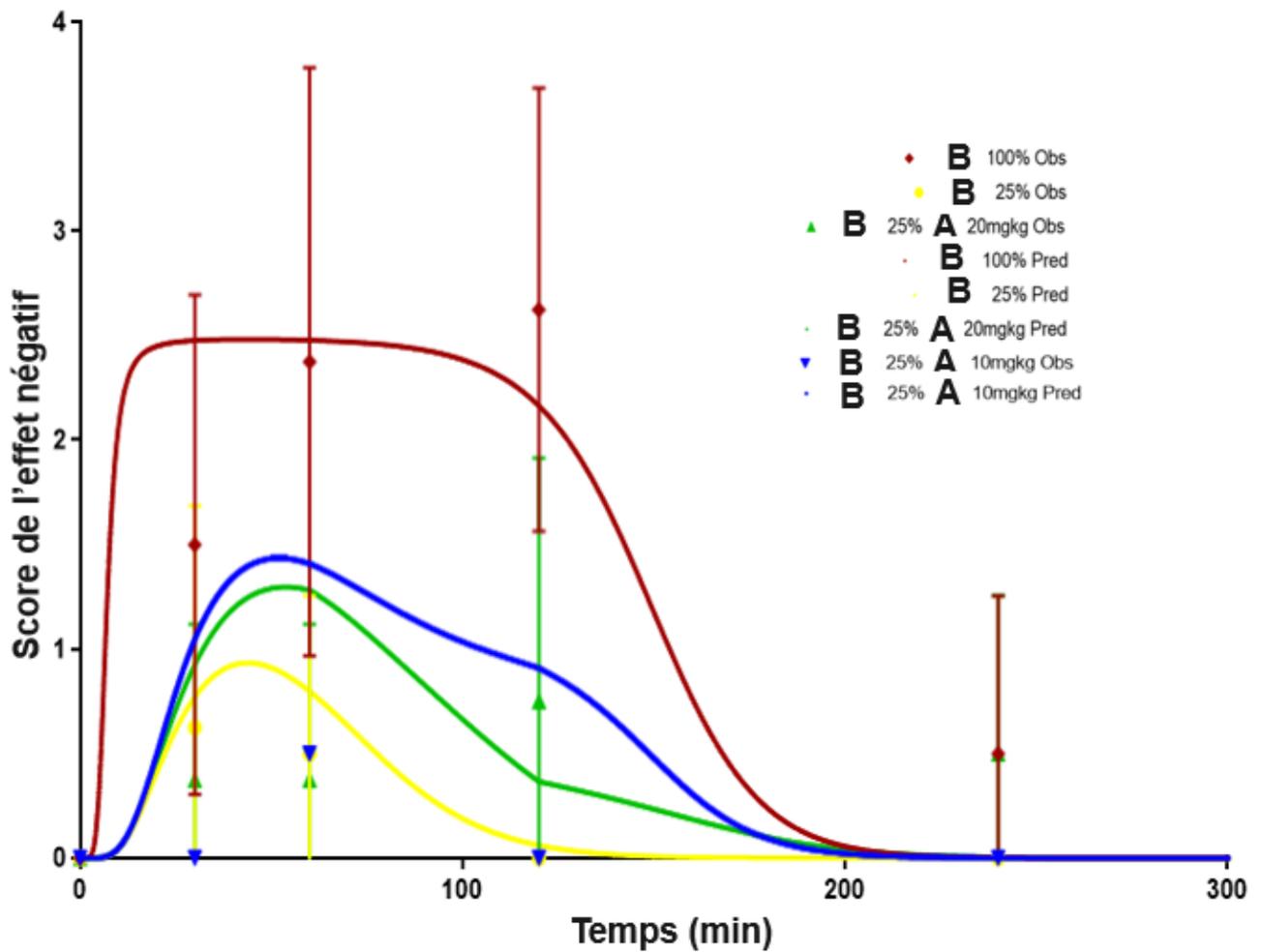


(Figure 20 : Prédiction et observation *in vivo* du score de l'effet positif attendu de la molécule B en fonction du temps et de la concentration en molécule B et A)

La figure 20 représente un graphique de l'effet positif attendu de la molécule B en fonction du temps et en fonction de la dose en molécule B et avec ou sans molécule A. Les courbes représentent les prédictions du modèle pharmacodynamique et les points sont les observations cliniques, qui ont été faites chez le singe en fonction des doses administrées. Plus l'intensité du score est proche de 0, plus l'effet positif attendu est important, et plus le score augmente moins il y a d'effet positif de la molécule B.

- La courbe et les points jaunes représentent 25% de la dose usuelle administrée en molécule B. Le modèle décrit difficilement les observations cliniques chez le singe avec une sur-évaluation des effets de la molécule B.
- La courbe et les points rouges représentent 100% de la dose usuelle administrée en molécule B. Le modèle décrit très bien les observations cliniques chez le singe.
- La courbe et les points bleus représentent 25% de la dose usuelle administrée en molécule B avec une dose de 10 mg/Kg de la molécule A. Le modèle décrit très bien les observations cliniques chez le singe.
- La courbe et les points verts représentent 25% de la dose usuelle administrée en molécule B avec une dose de 20 mg/Kg de la molécule A. Le modèle décrit très bien les observations cliniques chez le singe, avec cependant une sous-évaluation des effets à 240 min post administration.

Le modèle pharmacodynamique décrit les effets positifs attendus de la molécule B en association avec ou sans la molécule A.



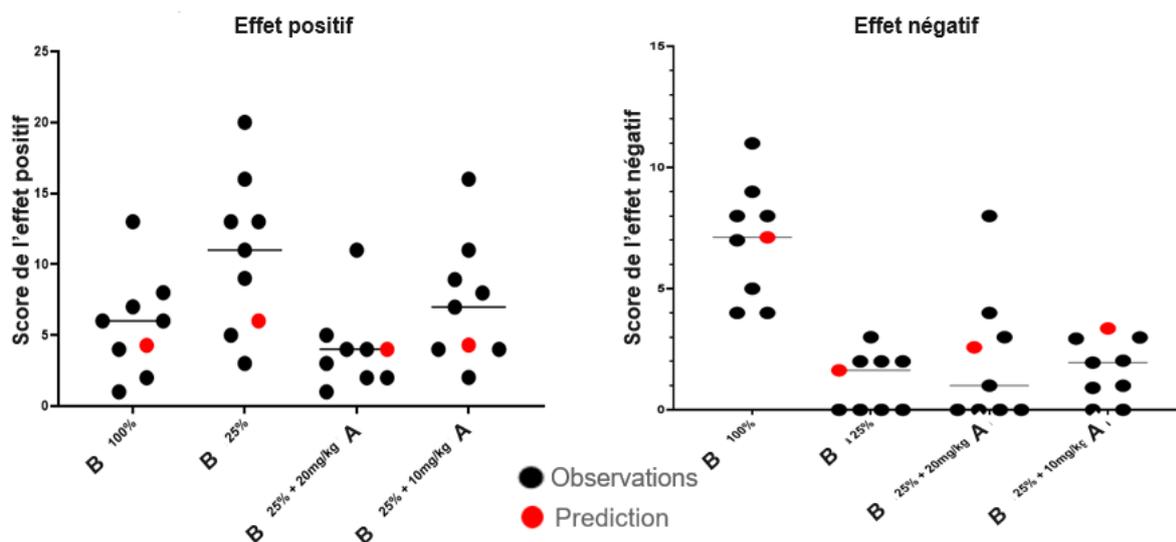
(Figure 21: Prédiction et observation *in vivo* du score de l'effet indésirable attendu de la molécule B en fonction du temps et de la concentration en molécule B et A)

La figure 21 représente un graphique de l'effet négatif attendu de la molécule B en fonction du temps et en fonction de la dose en molécule B avec ou sans molécule A. Les courbes représentent les prédictions du modèle pharmacodynamique et les points sont les observations cliniques, qui ont été faites chez le singe en fonction des doses administrées. Plus l'intensité du score est proche de 0, plus l'effet indésirable attendu est faible, et plus le score augmente plus il y a d'effet négatif de la molécule B.

- La courbe et les points jaunes représentent 25% de la dose usuelle administrée en molécule B. Le modèle décrit très bien les observations cliniques chez le singe.
- La courbe et les points rouges représentent 100% de la dose usuelle administrée en molécule B. Le modèle décrit très bien les observations cliniques chez le singe.
- La courbe et les points bleus représentent 25% de la dose usuelle administrée en molécule B avec une dose de 10 mg/Kg de la molécule A. Le modèle décrit très bien les observations cliniques chez le singe.
- La courbe et les points verts représentent 25% de la dose usuelle administrée en molécule B avec une dose de 20 mg/Kg de la molécule A. Le modèle décrit très bien les observations cliniques chez le singe, avec cependant une sous-évaluation des effets à 240 min post administration.

Le modèle pharmacodynamique décrit les effets indésirables attendus de la molécule B en association avec ou sans la molécule A.

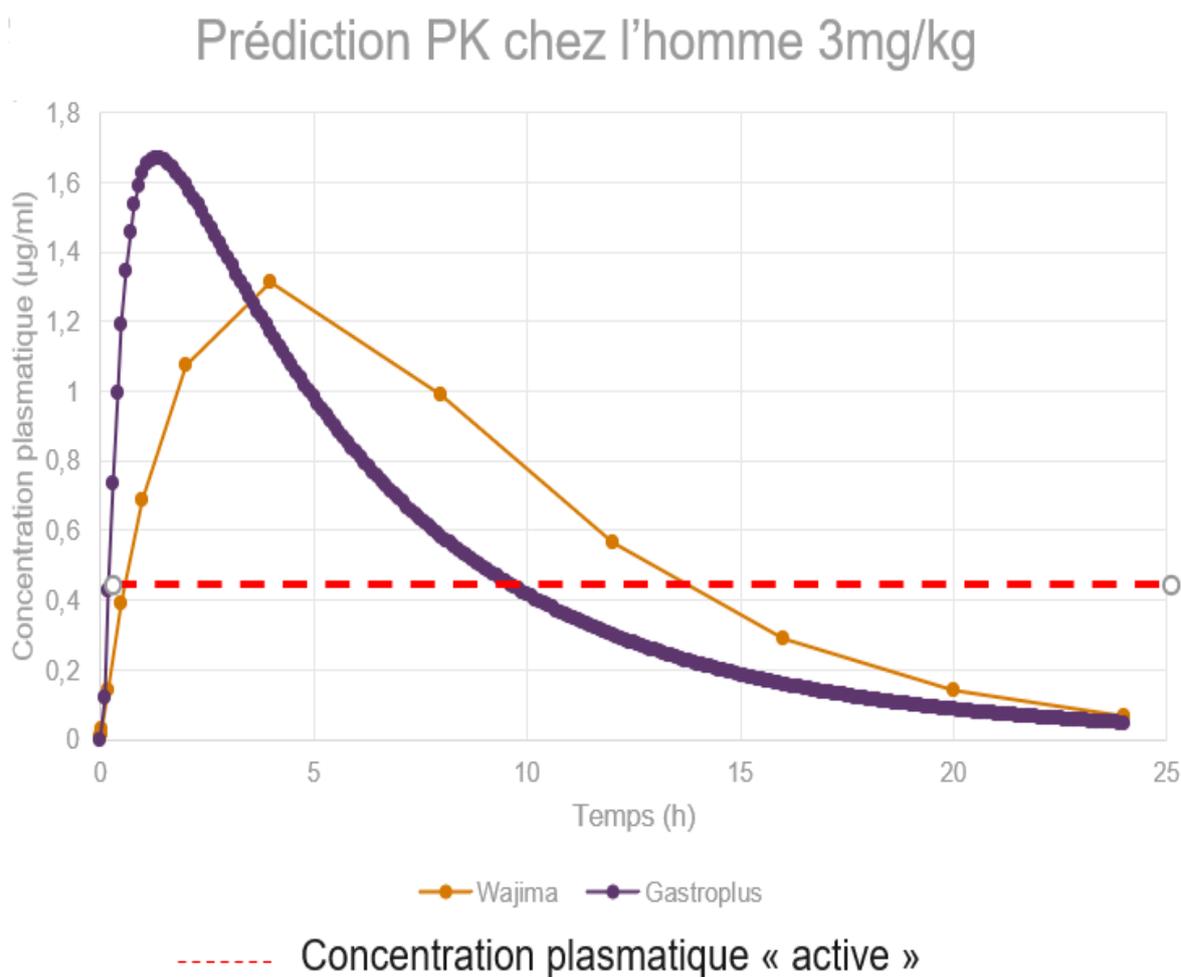
Sur les figures 20 et 21, on peut observer qu'en utilisant qu'un quart de quantité usuelle en molécule B en association avec 10 ou 20 mg/Kg de la molécule A, on peut avoir les mêmes effets qu'avec les concentrations usuelles en molécule B, mais avec moins d'effets indésirables de la molécule B. Jusqu'à aujourd'hui, aucun effet propre à la molécule A n'a été mis en avant. La molécule A serait donc bien un potentialisateur de l'effet souhaité attendu de la molécule B. Cependant, les observations faites chez le singe sont très variables entre les différents individus inclus dans un même groupe, et le modèle ne permet pas de montrer cette variabilité.



(Figure 22: Prédiction et observation *in vivo* du score cumulé des effets positifs et indésirables attendus de la molécule B en fonction de la concentration de la molécule B et A)

La figure 22 représente les scores cumulés des effets positifs et indésirables en fonction des doses administrées en molécule A et en molécule B. On peut y voir la variabilité importante entre les différents individus d'un même groupe. Néanmoins, les prédictions (points rouges) se trouvent dans la plupart des cas très proches de la moyenne (représentée par la barre) sauf dans le cas des effets positifs attendus de la dose usuelle à 25% en molécule B. On remarque aussi que les effets indésirables de la molécule B dépendent uniquement de la concentration en molécule B. Les effets positifs souhaités dépendent à la fois des quantités en molécule A et en molécule B.

3.2.4 Prédiction PK/PD chez l'homme



(Figure 23: Prédiction du profil pharmacocinétique chez l'Homme après une administration PO de 3 mg/Kg en molécule A à partir du modèle Gastroplus et Wajima)

La concentration plasmatique “active” a été déterminée à partir d'hypothèse faite sur les études *in vitro* de pharmacodynamie et de liaison protéique chez l'homme.

Dans le cadre du projet, les données sur une autre molécule qui a été administrée chez l'Homme en Phase II, ont été utilisées pour déterminer au mieux les quantités nécessaires qu'il faudrait pour avoir un effet pharmacologique suffisant. Il a donc été décidé que les concentrations plasmatiques devraient être au-dessus des concentrations plasmatiques

nécessaires pour observer l'EC50. Il a donc été émis l'hypothèse que la concentration nécessaire pour avoir un effet serait de 430 ng/mL.

Les différents modèles, utilisés lors de la phase préclinique, ont permis de faire les prédictions de la PK/PD chez l'homme avec une dose de 3mg/kg. Le modèle a permis de déterminer que la dose de 3mg/Kg chez l'homme semble suffisante pour avoir un effet thérapeutique durant 10h. Une dose administrée 2 fois par jour semble donc une stratégie acceptable pour avoir l'effet escompté.

3.3 Discussion

L'analyse PK/PD est devenue une nécessité absolue dans le développement des candidats-médicaments. Elle permet d'améliorer les coûts et la vitesse de développement. La PK/PD suit le développement du médicament : de la recherche des molécules du projet jusqu'aux essais chez le patient, et même après dans la phase IV, une fois l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par les autorités.

Dans cette étude, l'analyse PK/PD a suivi la phase préclinique pour prédire le comportement du candidat-médicament lors d'une première administration à l'homme. Les études PK ont été menées chez trois espèces : le rat, le chien et le singe. De plus, des analyses *in vitro* sont venues compléter ces résultats pour construire un modèle PK le plus fiable possible. En parallèle, des études de PD ont été réalisées chez le singe et sur des cellules présentant le récepteur cible, pour établir une relation PK/PD. Cette relation PK/PD permet de simuler l'efficacité chez l'homme ainsi que la dose cible qu'il faudra administrer. Plus il y a de données pour construire un modèle, plus la confiance qu'on pourra avoir en celui-ci sera grande. Cependant, les modèles prédictifs restent des hypothèses à tester et permettent seulement de déterminer le plus rapidement possible quelle sera la bonne voie à suivre.

La première étape a été d'observer la pharmacocinétique du candidat-médicament après une absorption orale et intraveineuse chez le rat, le singe et le chien. Des comparaisons via des modèles PBPK et allométriques ont été faites. Ces comparaisons permettent de déterminer si une similarité au niveau de la cinétique est présente entre les différentes espèces. Il a pu être démontré que, peu importe le modèle utilisé, PBPK ou allométrique, une similarité de cinétique existe entre les différentes espèces. Dans un second temps, les valeurs physiologiques de l'homme prédites (pour le modèle allométrique) ou mesurées (pour le modèle PBPK) ont été ajoutées aux différents modèles afin de prédire la cinétique chez l'homme. Les informations actuelles ne sont que des prédictions et ne peuvent pas être confirmées tant que le candidat-médicament n'a pas été administré à l'homme. Cependant, la construction en parallèles des modèles PK/PD permet de classer au mieux les différents composés d'un projet et d'améliorer certains paramètres, comme la solubilité d'un composé par la galénique avec l'utilisation dans ce cas là d'une forme ASD ("amorphous solid dispersion").

Par la suite, des études de pharmacodynamie ont été réalisées sur le singe et des cellules présentant le récepteur cible. Ces études ont démontré que l'utilisation de la molécule A

potentialise l'efficacité de la molécule B. De plus, la diminution des quantités administrées chez les singes en molécules B diminue les effets indésirables observés. L'utilisation de la molécule A permettrait donc d'améliorer l'utilisation de la molécule B chez l'homme. Cependant l'étude préclinique chez le singe démontre aussi une grande variabilité entre les individus et donc une forte incertitude dans les résultats démontrés par le modèle.

Grâce aux modèles pharmacocinétiques et combinés aux modèles pharmacodynamiques, il est possible de prédire le profil que l'on peut avoir chez l'homme et à quelle dose. Ces informations sont importantes dans un projet de développement d'un candidat-médicament où de nombreuses molécules sont en concurrence. Elles permettent d'avoir un choix éclairé sur l'avancé d'un projet et de gagner du temps sans avoir à faire des tests, qui auraient pu être évités. Cependant, cela demande un grand nombre de données collectées tout au long de la vie d'un projet pour avoir un modèle de confiance. Il est donc possible que le modèle se trompe.

Les modèles sont une aide dans un projet de développement d'un candidat-médicament. Cependant, la confiance que l'on peut avoir en eux, dépend du nombre d'informations que l'on a pour le construire. Il est donc très important de déterminer la question qu'on veut poser au modèle mathématique de pharmacométrie avant même sa construction. Cela permet de déterminer le nombre d'informations qu'il faudra fournir pour construire le modèle. Il est souvent impossible de fournir toutes les informations nécessaires à la construction d'un modèle et notamment au début d'un projet. C'est pour cela que certaines sont calculées, ce sont donc des hypothèses de travail, et plus il y en a, moins le modèle sera fiable. On fonctionne donc avec des modèles *in silico* calculant les valeurs physico-chimiques d'un composé à partir de sa formule chimique. La confiance que l'on peut avoir dans ces modèles est souvent très légère. Mais elle permet d'apporter un angle d'attaque sur le projet et de savoir quels pourraient être les points compliqués.

Par la suite, dans le développement préclinique d'un projet, de plus en plus de tests seront réalisés (aussi bien de manière *in vitro* ou *in vivo*) et donc donneront un grand nombre d'informations, qui permettront de confirmer ou d'infirmer certaines hypothèses. Cela permettra de remettre en question le modèle ou alors de confirmer les premiers résultats qu'il aura donnés. Dans le cadre de l'étude réalisée, de nombreuses données ont été utilisées pour construire les différents modèles. De plus, différentes stratégies et modèles ont été confrontés afin d'observer si les résultats concordent.

3.4 Conclusion

En conclusion, les modèles PK/PD permettent d'aider au développement des projets des nouveaux candidats-médicaments. Ils sont primordiaux pour concentrer les efforts dans la meilleure direction et soulever les problèmes qui pourraient survenir. Dans le cadre de ce projet, il a été permis de mettre en avant une fraction absorbée réduite chez le singe et le rat. De plus, les études ont permis de mettre en avant la cause de ce problème, qui pourrait provenir de la faible solubilité du composé, et qui pourrait être amélioré par la galénique du produit.

Les différents modèles, qui ont été développés lors de ce projet, ont permis de mieux comprendre les tenants et les aboutissants. Il a aussi été possible de faire du "Go/No-Go" pour certaines molécules et de déterminer quelles seraient les molécules de secours au cas où l'une d'entre elles ne correspondrait pas aux attentes du projet.

Le modèle final présenté dans cette étude utilise la majeure partie de toutes les études précliniques, qui ont été menées sur cette molécule. Mais elle comprend aussi des résultats mathématiques résultant de toutes les études sur toutes les molécules du projet. Cela a permis de rendre certaines hypothèses bien plus convaincantes.

Le modèle, qui a été créé, a donc pu faire l'hypothèse, qu'une administration deux fois par jour d'une dose de trois milligrammes par kilo de la molécule A, avec une dose à vingt-cinq pourcent de la dose journalière recommandée de la molécule B, serait suffisant pour garder les mêmes effets thérapeutiques et diminuer par deux les effets indésirables de la molécule B.

Pour conclure, il faudrait attendre une administration de la molécule A et de la molécule B *per os* en administration unique chez l'homme, avec un suivi pharmacocinétique et pharmacodynamique sur vingt-quatre heures, pour confirmer les résultats du modèle. De plus, l'amélioration des modèles préexistant pourrait être faite, pour un meilleur développement du projet, grâce à l'apport de nouvelles informations.

Bibliography

- [1] K.D. Bischoff, R.L. Dedrick, Thiopental pharmacokinetics, *J. Pharm. Sci.* 57 (1968) 1346–1351.
- [2] K.D. Bischoff, R.L. Dedrick, D.S. Zaharko, Preliminary model for methotrexate pharmacokinetics, *J. Pharm. Sci.* 59 (1970) 149–154.
- [3] K.D. Bischoff, R.L. Dedrick, D.S. Zaharko, J.A. Longstreth, Methotrexate pharmacokinetics, *J. Pharm. Sci.* 60 (1971) 1128–1133.
- [4] F. Welsch, G.M. Blumenthal, R.B. Conolly, Physiologically based pharmacokinetic models applicable to organogenesis: extrapolation between species and potential use in prenatal toxicity risk assessments, *Toxicol. Lett.* 82–83 (1995) 539–547.
- [5] J.W. Fisher, D. Mahle, R. Abbas, A human physiologically based pharmacokinetic model for trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetic acid and free trichloroethanol, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 152 (1998) 339–359.
- [6] H.J. Clewell, P.R. Gentry, J.E. Kester, M.E. Andersen, Evaluation of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment: an example with perchloroethylene, *Crit. Rev. Toxicol.* 35 (2005) 413–433.
- [7] Chaikin, Philip & R Rhodes, G & Bruno, Rene & Rohatagi, S & Natarajan, Chandrasekhar. (2001). Pharmacokinetics/pharmacodynamics in drug development: An industrial perspective. *Journal of clinical pharmacology.* 40. 1428-38. 10.1177/009127000004001213.
- [8] Page, K. M. Validation of early human dose prediction: a key metric for compound progression in drug discovery. *Mol. Pharmaceutics* 2016, 13 (2), 609–620.
- [9] Nissink, J. W.; Degorce, S. Analyzing compound and project progress through multi-objective-based compound quality assessment. *Future Med. Chem.* 2013, 5 (7), 753–767.
- [10] Segall, M. D. Multi-parameter optimization: Identifying high quality compounds with a balance of properties. *Curr. Pharm. Des.* 2012, 18 (9), 1292–1310.

- [11] Debe, D. A.; Mamidipaka, R. B.; Gregg, R. J.; Metz, J. T.; Gupta, R. R.; Muchmore, S. W. ALOHA: a novel probability fusion approach for scoring multi-parameter drug-likeness during the lead optimization stage of drug discovery. *J. Comput.-Aided Mol. Des.* 2013, 27 (9), 771–782.
- [12] Aliagas, I.; Gobbi, A.; Heffron, T.; Lee, M.-L.; Ortwine, D. F.; Zak, M.; Khojasteh, S. C. A probabilistic method to report predictions from a human liver microsomes stability QSAR model: a practical tool for drug discovery. *J. Comput.-Aided Mol. Des.* 2015, 29 (4), 327–338.
- [13] In Silico Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Pharmacokinetics (ADME-PK): Utility and Best Practices. An Industry Perspective from the International Consortium for Innovation through Quality in Pharmaceutical Development Miniperspective Franco Lombardo,† Prashant V. Desai,‡ Rieko Arimoto,§ Kelly E. Desino,|| Holger Fischer,⊥ Christopher E. Keefer,# Carl Petersson,∇ Susanne Winiwarter,○ and Fabio Broccatelli*,◆ DOI:10.1021/acs.jmedchem.7b00487 *J. Med. Chem.* 2017, 60, 9097–9113
- [14] H. Boxenbaum. Interspecies scaling, allometry, physiological time, and the ground plan of pharmacokinetics. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 10:201–227 (1982).
- [15] I. Mahmood, and J. D. Balian. Interspecies scaling: Predicting pharmacokinetic parameters of antiepileptic drugs in humans from animals with special emphasis on clearance. *J. Pharm. Sci.* 85:411–414 (1996).
- [16] R. S. Obach, J. G. Baxter, T. E. Liston, B. M. Silber, B. C. Jones, F. MacIntyre, D. J. Rance, and P. Wastall. The prediction of human pharmacokinetic parameters from preclinical and in vitro metabolism data. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 283:46–58 (1997).
- [17] T. Lave, P. Coassolo, and B. Reigner. Prediction of hepatic metabolic clearance based on interspecies allometric scaling techniques and in vitro–in vivo correlations. *Clin. Pharmacokinet.* 36:211–231 (1999a).
- [18] C. Tanaka, R. Kawai, and M. Rowland. Dose-dependent pharmacokinetics of cyclosporin A in rats: Events in tissues. *Drug Metab. Dispos.* 28:582–589 (2000).
- [19] I. Nestorov. Whole body pharmacokinetic models. *Clin. Pharmacokinet.* 42:883–908 (2003).

- [20]. J. B. Houston. Utility of in vitro drug metabolism data in predicting in vivo metabolic clearance. *Biochem. Pharmacol.* 47:1469–1479 (1994).
- [21]. T. Iwatsubo, N. Hirota, T. Ooie, H. Suzuki, N. Shimada, K. Chiba, T. Ishizaki, C. E. Green, C. A. Tyson, and Y. Sugiyama. Prediction of in vivo drug metabolism in the human liver from in vitro metabolism data. *Pharmacol. Ther.* 73:147–171 (1997).
- [22]. P. Poulin, and F. P. Theil. A priori prediction of tissue:plasma partition coefficients of drugs to facilitate the use of physiologically-based pharmacokinetic models in drug discovery. *J. Pharm. Sci.* 89:16–35 (2000).
- [23]. P. Poulin, K. Schoenlein, and F. P. Theil. Prediction of adipose tissue: plasma partition coefficients for structurally unrelated drugs. *J. Pharm. Sci.* 90:436–447 (2001).
- [24]. P. Poulin, and F. P. Theil. Prediction of pharmacokinetics prior to in vivo studies. II. Generic physiologically based pharmacokinetic models of drug disposition. *J. Pharm. Sci.* 91:1358–1370 (2002b).
- [25]. F. P. Theil, T. W. Guentert, S. Haddad, and P. Poulin. Utility of physiologically based pharmacokinetic models to drug development and rational drug discovery candidate selection. *Toxicol. Lett.* 138:29–49 (2003).
- [26]. N. Parrott, N. Paquereau, P. Coassolo, and T. Lave. An evaluation of the utility of physiologically based models of pharmacokinetics in early drug discovery. *J. Pharm. Sci.* 94:2327–2343 (2005).
- [27]. M. Rowland, L. Balant, and C. Peck. Physiologically based pharmacokinetics in drug development and regulatory science: A workshop report (Georgetown University, Washington, DC, May 29–30, 2002). *AAPS PharmSci.* 6:E6 (2004)
- [28] H. Lennernäs, V.P. Shah, J.R. Crison, G.L. Amidon, A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, *Pharm. Res.* 12 (1995) 413–420.
- [29] M.S. Ku, Use of the biopharmaceutical classification system in early drug development, *AAPS J.* 10 (2008) 208–212.
- [30] M.E. Aulton, K.M. Taylor. *Aulton's Pharmaceutics E-Book: The Design and Manufacture of Medicines*, fifth ed., Elsevier Health Sciences, 2017, p. 936.

- [31] S. Stegemann, F. Leveiller, D. Franchi, H. De Jong, H. Lindén, When poor solubility becomes an issue: from early stage to proof of concept, *Eur. J. Pharm. Sci.* 31 (2007) 249–261.
- [32] J. Alsenz, M. Kansy, High throughput solubility measurement in drug discovery and development, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 59 (2007) 546–567.
- [33] T.I. Oprea, Current trends in lead discovery: are we looking for the appropriate properties? *J. Comput. Aided Mol. Des.* 16 (2002) 325–334.
- [34] M. Berlin, A. Ruff, F. Kesisoglou, W. Xu, M.H. Wang, J.B. Dressman, Advances and challenges in PBPK modeling—Analysis of factors contributing to the oral absorption of atazanavir, a poorly soluble weak base, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 93 (2015) 267–280.
- [35] A. Pobudkowska, U. Domańska, Study of pH-dependent drugs solubility in water, *Chem. Ind. Chem. Eng. Q.* 20 (2014) 115–126.
- [36]. C. FDA. U.S. Department of Health and Human Services, Scale-up and Post Approval Changes; Chemistry, Manufacturing and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation, Guidance for Industry, SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms, 1997, p. 33.
- [37] In vitro and in vivo evaluation of dosage forms. General Information, US Pharmacopoeia-National Formulary [USP 40 NF 35] Errata to First Supplement Rockville, Md: United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2017, pp. 1–14.
- [38] B.-M. Lue, F.S. Nielsen, T. Magnussen, H.M. Schou, K. Kristensen, L.O. Jacobsen, A. Müllertz, Using biorelevant dissolution to obtain IVIVC of solid dosage forms containing a poorly-soluble model compound, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 69 (2008) 648–657.
- [39]. B.-M. Lue, F.S. Nielsen, T. Magnussen, H.M. Schou, K. Kristensen, L.O. Jacobsen, A. Müllertz, Using biorelevant dissolution to obtain IVIVC of solid dosage forms containing a poorly-soluble model compound, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 69 (2008) 648–657.
- [40]. Willenborg C, Prekeris R. Apical protein transport and lumen morphogenesis in polarized epithelial cells. *Biosci Rep.* 2011;31(4):245–256. doi:10.1042/BSR20100119

- [41]. M. Campieri, C. Fiocchi et S.B. Hanauer, *Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Case Approach to Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment*, Springer, 31 mars 2002 (ISBN 978-0-7923-8772-5, [lire en ligne \[archive\]](#)), p. 7
- [42]. *Tight Junctions and the Intestinal Barrier*, vol. 1, Academic Press, 2012, 1043–p. (ISBN 978-0-12-382027-3, [lire en ligne \[archive\]](#))
- [43]. Fasano, A., « Leaky Gut and Autoimmune Diseases », *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, vol. 42, n° 1, février 2012, p. 71–78 (PMID 22109896, DOI 10.1007/s12016-011-8291-x)
- [44]. (en) Suzuki, « Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions », *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 70, n° 4, 1^{er} février 2013, p. 631–659 (ISSN 1420-682X, PMID 22782113, DOI 10.1007/s00018-012-1070-x)
- [45]. Fasano A, « Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer », *Physiol. Rev.*, vol. 91, n° 1, janvier 2011, p. 151–75 (PMID 21248165, DOI 10.1152/physrev.00003.2008)
- [46]. O'Hara et Buret, « Mechanisms of intestinal tight junctional disruption during infection », *Frontiers in Bioscience*, vol. 13, n° 13, 2008, p. 7008–21 (PMID 18508712, DOI 10.2741/3206)
- [47]. Groschwitz et Hogan, « Intestinal Barrier Function: Molecular Regulation and Disease Pathogenesis », *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 124, n° 1, 1^{er} juillet 2009, p. 3–22 (ISSN 0091-6749, PMID 19560575, PMCID 4266989, DOI 10.1016/j.jaci.2009.05.038)
- [48]. Khan et Asif, « Transcriptional Regulators of Claudins in Epithelial Tight Junctions », *Mediators of Inflammation*, vol. 2015, 1^{er} janvier 2015, p. 1–6 (ISSN 0962-9351, PMID 25948882, PMCID 4407569, DOI 10.1155/2015/219843)
- [49]. Näslund et Hellström, « Appetite signaling: from gut peptides and enteric nerves to brain », *Physiology & Behavior*, vol. 92, n°s 1–2, 10 septembre 2007, p. 256
- [50] L. M. Berezhkovskiy. Volume of distribution at steady state for a linear pharmacokinetic system with peripheral elimination. *J. Pharm. Sci.* 93(6):1628–40 (2004)

- [51]. P. Poulin, and F. P. Theil. Prediction of pharmacokinetics prior to in vivo studies. 1. Mechanism-based prediction of volume of distribution. *J. Pharm. Sci.* 91:129–156 (2002a)
- [52]. T. Rodgers, and M. Rowland. Mechanistic approaches to volume of distribution predictions: Understanding the processes. *Pharm. Res.* 24(5):918–33 (2007).
- [53]. Jones H, Rowland-Yeo K. Basic concepts in physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2013;2(8):e63. Published 2013 Aug 14. doi:10.1038/psp.2013.41
- [54]. I. Mahmood, and J. D. Balian. Interspecies scaling: Predicting pharmacokinetic parameters of antiepileptic drugs in humans from animals with special emphasis on clearance. *J. Pharm. Sci.* 85:411–414 (1996).
- [55]. V. K. Sinha, S. S. De Buck, L. A. Fenu, J. W. Smit, M. Nijsen, R. A. H. J. Gilissen, A. Van Peer, K. Lavrijsen, and C. E. Mackie. Predicting oral clearance in humans how close can we get with allometry? *Clin. Pharmacokinet.* 47(1):35–45 (2008).
- [56]. W. L. Chiou, G. Robbie, S. M. Chung, T. C. Wu, and C. Ma. Correlation of plasma clearance of 54 extensively metabolized drugs between humans and rats: mean allometric coefficient of 0.66. *Pharm. Res.* 15(9):1474–9 (1998).
- [57]. I. Mahmood. Prediction of human drug clearance from animal data: Application of the rule of exponents and ‘fu corrected intercept method’ (FCIM). *J. Pharm. Sci.* 95(8):1810–1821 (2006).
- [58]. J. B. Houston. Utility of in vitro drug metabolism data in predicting in vivo metabolic clearance. *Biochem. Pharmacol.* 47:1469–1479 (1994).
- [59]. R. P. Austin, P. Barton, S. Mohamed, and R. J. Riley. The binding of drugs to hepatocytes and its relationship to physicochemical properties. *Drug Metab. Dispos.* 33:419–425 (2005).
- [60]. D. Hallifax, and J. B. Houston. Binding of drugs to hepatic microsomes: Comment and assessment of current prediction methodology with recommendation for improvement. *Drug Metab. Dispos.* 34(4):724–26 (2006).
- [61]. D. B. Turner, A. Rostami-Hodjegan, G. T. Tucker, and K. Rowland-Yeo. Prediction of non-specific hepatic microsomal binding from readily available physicochemical properties. 9th European ISSX Meeting June 4th–7th, Manchester, UK. (2006).

- [62]. J. B. Houston, and D. J. Carlile. Prediction of hepatic clearance from microsomes, hepatocytes, and liver slices. *Drug Metab. Rev.* 29:891–922 (1997).
- [63]. K. Ito, and J. B. Houston. Comparison of the use of liver models for predicting drug clearance using in vitro kinetic data from hepatic microsomes and isolated hepatocytes. *Pharm. Res.* 21:785–792 (2004).
- [64] A.M. Brown, A step-by-step guide to non-linear regression analysis of experimental data using a Microsoft Excel spreadsheet, *Comput. Methods Programs Biomed.* 65 (2001) 191–200.
- [65] H.A. Khan, SCEW: a Microsoft Excel add-in for easy creation of survival curves, *Comput. Methods Programs Biomed.* 83 (2006) 12–17.
- [66] G. Gorog, An Excel program for calculating and plotting receiver-operator characteristic (ROC) curves, histograms and descriptive statistics, *Comput. Biol. Med.* 24 (1994) 167–169.
- [67] A.M. Brown, A non-linear regression analysis program for describing electrophysiological data with multiple functions using Microsoft Excel, *Comput. Methods Programs Biomed.* 82 (2006) 51–57.
- [68] C. Dansirikul, M. Choi, S.B. Duffull, Estimation of pharmacokinetic parameters from non-compartmental variables using Microsoft Excel, *Comput. Biol. Med.* 35 (2005) 389–403.
- [69] H. Sato, S. Sato, Y.M. Wang, I. Horikoshi, Add-in macros for rapid and versatile calculation of non-compartmental pharmacokinetic parameters on Microsoft Excel spreadsheets, *Comput. Methods Programs Biomed.* 50 (1996) 43–52.
- [70] H. Delboy, A non-linear fitting program in pharmacokinetics with Microsoft Excel spreadsheet, *Int. J. Biomed. Comput.* 37 (1994) 1–14.
- [71] I. Meineke, J. Brockmoller, Simulation of complex pharmacokinetic models in Microsoft Excel, *Comput. Methods Programs Biomed.* 88 (2007) 239–245.
- [72] H.Y. Abdallah, T.M. Ludden, A spreadsheet program for simulation of bioequivalence and bioavailability studies, *Comput. Biol. Med.* 25 (1995) 349–354.
- [73] F. Langenbucher, Handling of computational in vitro/in vivo correlation problems by Microsoft Excel: V. Predictive absorbability models, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 67 (2007) 293–299.

[74] F. Langenbucher, Handling of computational in vitro/in vivo correlation problems by Microsoft Excel: IV. Generalized matrix analysis of linear compartment systems, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 59 (2005) 229–235.

[75] M. Beliveau, K. Krishnan, A spreadsheet program for modeling quantitative structure–pharmacokinetic relationships for inhaled volatile organics in humans, *SAR QSAR Environ. Res.* 16 (2005) 63–77.

[76] W.P. Bowen, J.C. Jerman, Nonlinear regression using spreadsheets, *Trends Pharmacol. Sci.* 16 (1995) 413–417.

[77] S. Walsh, D. Diamond, Non-linear curve fitting using Microsoft Excel Solver, *Talanta* 42 (1995) 561–572.

Liste des Figures

Figure 1 : Le nombre de candidats d'un projet de nouveau médicament en fonctions de chaque phase de développement

Figure 2 : Modèle PBPK du logiciel Gastroplus

Figure 3 : système de classification biopharmaceutique

Figure 4 : Représentation schématique des données nécessaire à la construction d'un modèle PBPK simulant la phase d'absorption

Figure 5 : Transformation des profils pharmacocinétique par la méthode Wajima

Figure 6 : Modèle ACAT du logiciel Gastroplus

Figure 7 : Mécanisme d'action de la molécule A

Figure 8 : Modèle pharmacodynamique représentant le mécanisme d'action de la molécule A en association avec la molécule B

Figure 9 : Profils pharmacocinétique chez le rat le chien et le singe après une administration d'une dose de 1 mg/Kg par IV en molécule A

Figure 10 : Profils pharmacocinétique chez le rat le chien et le singe après une administration d'une dose de 3 mg/Kg en PO en molécule A

Figure 11 : Tableau comparatif des résultats obtenue par le modèle PBPK de Gastroplus et les observations *in vivo* chez le rat, le singe et le chien

Figure 12 : Prédiction du profil pharmacocinétique chez l'Homme après une administration PO de 3 mg/kg en molécule A

Figure 13 : Profil pharmacocinétique chez le rat, le chien et le singe, après une administration IV de 1 mg/Kg en molécule A

Figure 14 : Profil pharmacocinétique normalisé par la méthode de Wajima chez le rat, le chien et le singe, après une administration IV de 1 mg/Kg en molécule A

Figure 15 : Tableau récapitulatif des paramètres utilisés dans la prédictions de l'Homme avec le modèle de Wajima

Figure 16 : Prédiction du profil pharmacocinétique chez l'Homme par la méthode de Wajima après une administration IV de 1 mg/kg en molécule A

Figure 17 : Prédiction du profil pharmacocinétique chez l'Homme par la méthode de Wajima après une administration PO de 3 mg/kg en molécule A

Figure 18 : Intensité du radiomarquage de la molécule B au niveau de son récepteur en fonction des concentrations en molécule B et A

Figure 19 : Prédiction et observation *in vivo* de l'effet de potentialisation entre la molécule B et son récepteur par la molécule A en fonction de la concentration plasmatique de la molécule A

Figure 20 : Prédiction et observation *in vivo* du score de l'effet positif attendu de la molécule B en fonction du temps et de la concentration en molécule B et A

Figure 21 : Prédiction et observation *in vivo* du score de l'effet indésirable attendu de la molécule B en fonction du temps et de la concentration en molécule B et A

Figure 22 : Prédiction et observation *in vivo* du score cumulé des effet positif et indésirable attendu de la molécule B en fonction de la concentration en molécule B et A

Figure 23 : Prédiction du profil pharmacocinétique chez l'Homme après une administration PO de 3 mg/Kg en molécule A à partir du modèle Gastroplus et Wajima

Liste des abreviations

ACAT : Advanced Compartmental Absorption and Transit

ADME : Absorption Distribution Métabolisme Elimination

AUC : Area Under the Curve

AUC_{0-tlast} : aire sous la courbe entre l'administration (t₀) et le dernier prélèvement sanguin (t_{last})

B/P : Blood/Plasma concentration ratio

BCS : Biopharmaceutics Classification System

C_{max} : concentration maximale

Cl : clairance

Cl_{int} : clairance intrinsèque

C_{ss}: Concentration steady state

CV : Coefficient de Variation

DMPK : drug metabolism and pharmacokinetics

F : biodisponibilité

FaSSIF : Fasted State Simulated Intestinal Fluid

FeSSIF : Fed State Simulated Intestinal Fluid

FIH : First In Human

f_u : fraction non liée

FDA : Food and Drug Administration

QSAR : Quantitative Structure-Activity Relationships

IV : intraveineux

IVIVC : in vitro-in vivo Correlation

Ka : constante d'absorption

Ke : constante d'élimination

Kp : coefficient de partition tissulaire

Q : clairance intercompartmentale

QSAR : Quantitative Structure Activity Relationship

QSP : quantitative systems pharmacology

MRT: mean residence time

MW : poids moléculaire

NCA : Non Compartmental Analysis

PBPK : Physiologically Based Pharmacokinetics

PD : pharmacodynamie

Pef f : perméabilité effective

PK : pharmacocinétique

pKa : logarithme de la constante d'acidité Ka

PO : per os

R&D : Recherche et Développement

RSA : relation structure activité

TD : Tube Digestif

t : temps

t0 : temps zéro correspondant à l'administration

tlast : temps correspondant au dernier prélèvement sanguin

Tmax : temps correspondant à la concentration maximale

Vss : volume de distribution à l'équilibre

Annexes

A : DONNEES *IN VIVO* CHEZ LE RAT

Rat IV 1mg/kg:

Temps de prélèvement (h)	Conc. (ng/mL)	Conc. (ng/mL)	Conc. (ng/mL)	moyenne conc. (ng/mL)	SD (ng/mL)
0,033	2320	2170	2550	2350	190
0,117	1660	1600	1470	1570	96,5
0,25	1060	987	1070	1040	45,5
0,50	693	577	756	676	90,7
1,00	281	250	253	261	17,0
2,00	61,0	58,0	75,0	64,6	9,10
4,00	5,12	7,27	5,75	6,04	1,11
6,00	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	N/A

Rat PO 3mg/kg:

Temps de prélèvement (h)	Conc. (ng/mL)	Conc. (ng/mL)	Conc. (ng/mL)	moyenne conc. (ng/mL)	SD (ng/mL)
0,117	4,96	BLQ	4,31	3,09	2,69
0,25	5,76	5,18	4,70	5,21	0,531
0,50	15,3	44,2	19,8	26,4	15,5
1,00	35,0	100	43,9	59,8	35,4
2,00	41,1	100	65,9	69,1	29,7
4,00	16,6	50,6	58,5	41,9	22,3
8,00	BLQ	38,5	30,3	22,9	20,3

B : DONNEES IN VIVO CHEZ LE CHIEN

Chien IV 1mg/kg:

Temps de prélèvement (h)	Conc. (ng/mL)	Conc. (ng/mL)	Conc. (ng/mL)	moyenne conc. (ng/mL)	SD (ng/mL)
0,25	768	1550	1520	1279	443
0,50	1040	2310	2160	1837	694
0,58	989	2170	1640	1600	592
0,75	904	1940	1550	1465	523
1,0	891	1680	1370	1314	398
1,5	703	1570	1110	1128	434
3,5	494	1010	693	732	260
5,5	269	616	404	430	175
8,5	180	425	212	272	133
12,5	100	216	100	139	67
24,5	45	47	30	40	9
32,5	44	20	15	26	16

Chien PO 3mg/kg:

Temps de prélèvement (h)	Conc. (ng/mL)	Conc. (ng/mL)	Conc. (ng/mL)	moyenne conc. (ng/mL)	SD (ng/mL)
pre-dose	BQL	BQL	BQL	ND	ND
0,25	763	2390	988	1380	882
0,50	1550	4220	2320	2697	1374
1,0	1960	4340	2540	2947	1241
1,5	1990	3650	2510	2717	849
2,0	1820	3280	2300	2467	744
4,0	1130	2010	1340	1493	460
6,0	846	1270	959	1025	220
8,0	574	882	645	700	161
12,0	344	534	338	405	111
24,0	234	224	95	184	78
32,0	158	143	44	115	62

C : DONNEES IN VIVO CHEZ LE SINGE

Singe IV 1mg/kg:

Temps de prélèvement (h)	Conc. (ng/mL)	Conc. (ng/mL)	Conc. (ng/mL)	moyenne conc. (ng/mL)	SD (ng/mL)
0,25	344	626	367	446	157
0,50	640	646	696	661	31
0,58	613	559	485	552	64
0,75	491	516	394	467	64
1,0	382	407	309	366	51
1,5	233	256	234	241	13
3,5	47	40	33	40	7
5,5	15	BQL	11	13	ND
8,5	BQL	BQL	BQL	ND	ND
12,5	BQL	BQL	BQL	ND	ND
24,5	BQL	BQL	BQL	ND	ND
32,5	BQL	BQL	BQL	ND	ND

Singe PO 3mg/kg:

Temps de prélèvement (h)	Conc. (ng/mL)	Conc. (ng/mL)	Conc. (ng/mL)	moyenne conc. (ng/mL)	SD (ng/mL)
pre-dose	BQL	BQL	BQL	ND	ND
0,25	BQL	BQL	BQL	ND	ND
0,50	23	12	90	42	43
1,0	105	105	160	123	32
1,5	237	146	89	157	75
2,0	191	117	76	128	59
4,0	51	48	51	50	2
6,0	26	25	40	30	8
8,0	16	17	BQL	16	ND
12,0	BQL	BQL	BQL	ND	ND
24,0	BQL	BQL	BQL	ND	ND
32,0	BQL	BQL	BQL	ND	ND

D : DONNEES IN VITRO CHEZ **L'HOMME**

Données in vitro

Solubilité eau (mg/mL)	Fessif (mg/mL)	Fassif (mg/mL)	liaison protéique
0.001	0.0065	0.0035	0.05

E : MODELE PK/PD

Modèle PK/PD codé dans Berkeley Madonna

```
METHOD RK4

STARTTIME = 0
STOPTIME = 300
DT = 0.02
; TIME in minutes
; CONCENTRATION in ng/mL (A)

;#####
;----- PK A ----- ng/mL ---
;#####

oral_dosing_A = PULSE(oral_ba_A*oral_dose_A, oral_start_A, oral_repeat_A)*(1-STEP(1,
oral_stop_A))
oral_dose_A = 3
oral_start_A = 0
oral_repeat_A = 12*60
oral_stop_A = 1e9
oral_ba_A = 0.18
oral_ka_A = 0.00738 ; /min
CL_A = 1.6e-5 ; L/min
V_central_A = 0.001 ; kL
C_central_A = A_central_A / V_central_A
d/dt(oral_depot_A) = oral_dosing_A - oral_ka_A*oral_depot_A
init(oral_depot_A) = 0
d/dt(A_central_A) = oral_ka_A*oral_depot_A - CL_A*C_central_A
init(A_central_A) = 0

C_central_A_ng_mL = C_central_A
C_central_A_ug_L = C_central_A_ng_mL
C_central_A_pg_L = C_central_A_ug_L * 1e6

iv_dosing = PULSE(iv_dose, iv_start, iv_repeat)*(1-STEP(1, iv_stop)) ;
iv_dose = 1
iv_start = 0
iv_repeat = 1e9
iv_stop = 1e9

d/dt(A_central_A_IV) = iv_dosing - CL_A * C_central_A_IV
init(A_central_A_IV) = 0
C_central_A_IV = A_central_A_IV / V_central_A
```

```

C_central_A_ng_mL_IV = C_central_A_IV
C_central_A_ug_L_IV      = C_central_A_ng_mL_IV
C_central_A_pg_L_IV      = C_central_A_ug_L_IV * 1e6

;----- brain A -----
fu_A    = 0.05
Kpu_u_A    = 0.16      ;Free b/p
MW_A    = 476.4      ; g/mol
MW_A    = 197.19     ; g/mol

;#####
; ----- PD
;#####

A_brain    = IF (C_brain_free_A_pM >0) THEN (LOG10(C_brain_free_A_pM*1e-12)) ELSE -25
C_brain_free_A_pM    = C_central_A_pM * fu_A * Kpu_u_A
F_brain    = Emax* 10^(12+A_brain) / ( 10^(12+A_brain) + 10^(12+AC50) )
;#####
C_central_A_pM    = C_central_A_pg_L / MW_A
;#####

Emax    = 0.83
AC50    = -7.61
corr    = 10^(-F_brain)

      EP    = MAX ((EO_EP - Emax_EP * C_B_EP**gamma_EP / ((EC50_EP)**gamma_EP +
C_B_EP**gamma_EP)), 0.01)
EO_EP    = 5.45
Emax_EP    = 7.96
gamma_EP    = 1.2
EC50_EP2    = 30
EC50_EP    = EC50_EP2 * corr
C_B_EP    = C_B_disa_2

      EN
=(Emax_EN1)*(EN_B**gamma_EN)/(((EC50_ENObs)**gamma_EN)+(EN_B**gamma_EN)) +
(Emax_EN2)*(EN_B**gamma_EN)/(((EC50_EN)**gamma_EN)+(EN_B**gamma_EN))

Emax_EN=2.5*(Oral_Dose_B/100)
Emax_EN1=1
Emax_EN2=1.5
gamma_EN=4
EC50_ENObs=EC50_EN*corr
EC50_EN=30

;#####

```

```

; ----- PK model B -----
;#####

oral_dosing_B = PULSE(oral_ba_B*oral_dose_B , oral_start_B,oral_repeat_B)*(1-STEP(1,
oral_stop_B))
oral_dose_B = 100
oral_start_B = 0
oral_repeat_B = 1e9
oral_stop_B = 1e9
oral_ba_B = 0.8

ka_B = 0.455 ; /min
CL_B = 0.0065 ; L/min
V_central_B = 0.27 ; L
C_central_B = A_central_B / V_central_B

d/dt( oral_depot_B ) = oral_dosing_B - ka_B*oral_depot_B
init( oral_depot_B ) = 0
d/dt( A_central_B ) = ka_B*oral_depot_B - CL_B*C_central_B
init( A_central_B ) = 0

d/dt (A_B_EP_2) = A_central_B *ke0_EP - C_B_EP_2 *CL_B
init (A_B_EP_2) = 0
;-----
C_B_EP_2 = A_B_EP_2 / V_central_B
;-----

d/dt (A_B_EN_2) = A_central_B *ke0_EN - C_B_EN_2 *CL_B
init (A_B_EN_2) = 0
;-----
C_B_EN_2 = A_B_EN_2 / V_central_B
;-----

ke0_EP = 1.3 /60 ; /h in /min
ke0_EN = 1.4 /60 ; /h in /min

```


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.