



Principios de Biofarmacia y Farmacocinética

Dra. María Nella Gai
Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica
Universidad de Chile
mgai@uchile.cl

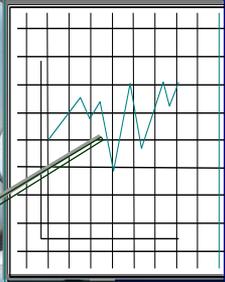


Biofarmacia

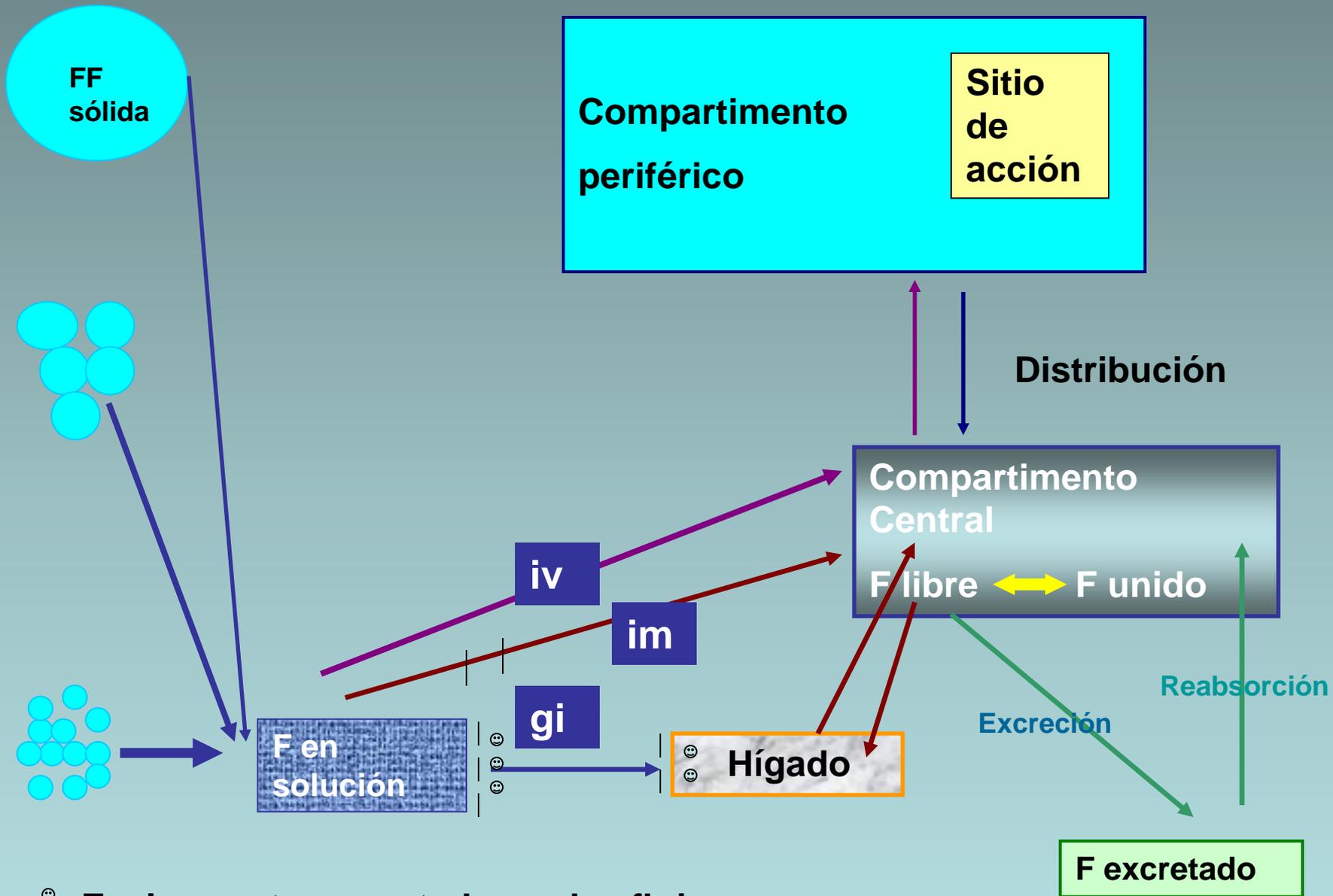


Estudio de los factores físico-químicos que influyen en la biodisponibilidad de un fármaco en el hombre y los animales y el empleo de esta información para optimizar la actividad farmacológica o terapéutica de los preparados farmacéuticos

Farmacocinética



Estudia el curso en el tiempo de un medicamento introducido a un organismo vivo. En consecuencia, estudia la cinética de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) en el hombre y los animales.



☺ Enzimas y transportadores de eflujo
 | Membrana

Ingreso y disposición

Ingreso o Input:

-  instantáneo (bolus i.v),
-  con ingreso de primer orden (absorción),
-  infusión o introducción de orden cero

 **Disposición o Disposition:** cómo dispone el organismo del fármaco que llega: lo distribuye y lo elimina

 Los **modelos** en farmacocinética son de **disposición**



Intravascular

Si se pone una dosis de fármaco dentro de la circulación , toda la dosis está biodisponible.

Ingreso directo de fármaco al organismo



INGRESO INDIRECTO DE FÁRMACO AL ORGANISMO

Extravascolar (absorción: paso desde el sitio de administración a la circulación general)

(p.o., i.m., rectal, i.p., t.d.)

Si se pone una dosis de fármaco fuera de la circulación (ej: oral), tiene que alcanzar la circulación para ejercer efecto y en ese paso puede perderse una parte: lo que llega a la circulación es lo que **está biodisponible**



El principio fundamental del éxito de una terapia farmacológica se basa en que el fármaco pueda llegar al sitio de acción en una concentración efectiva y por el tiempo deseado

En una administración sistémica, significa que el fármaco debe alcanzar la circulación general



Medición indirecta de la concentración en el sitio de acción

- Relación de equilibrio entre concentración en sangre y el resto del organismo : si aumenta la concentración en sangre, aumenta en el resto del organismo y viceversa.
- Relación entre Cpl y efecto farmacológico
- Para la mayoría de los fármacos se ha establecido el margen o ventana terapéutica: rango de concentración en sangre donde el fármaco ejerce su mejor efecto beneficioso con las menores posibilidades de presentar efectos adversos.
- ¿Qué significa un margen terapéutico estrecho?

Definición del margen terapéutico

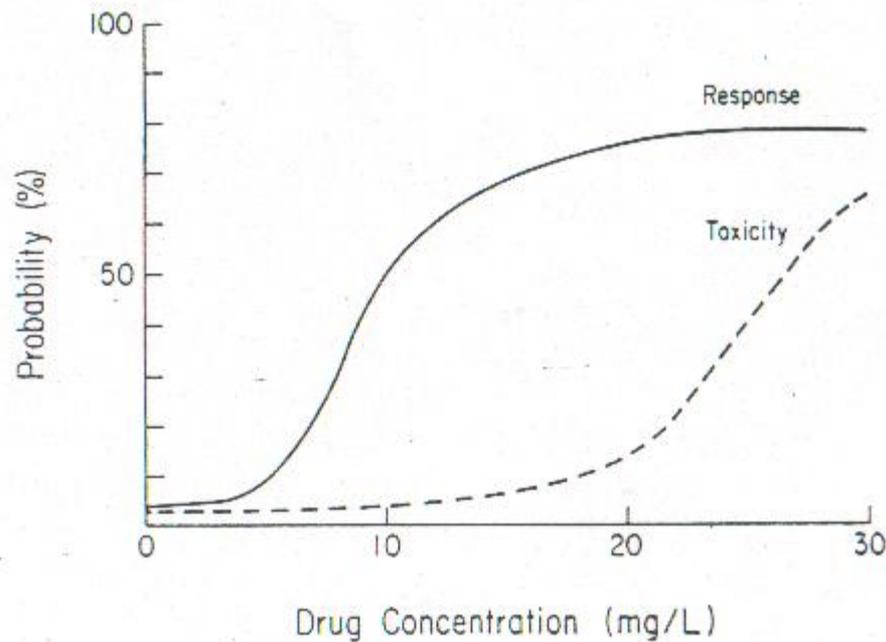


Figure 1. Relation between drug concentration and drug effects for a hypothetical drug (reproduced with permission from Reference 2).

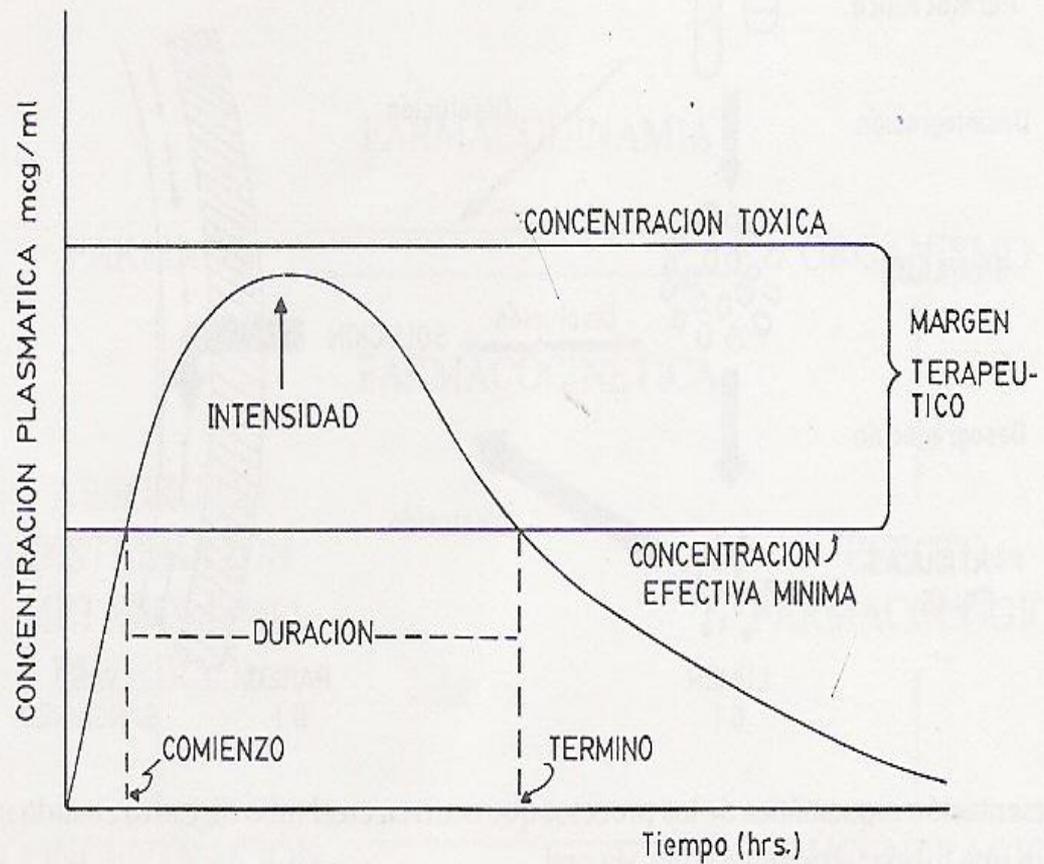


Figura 4. Esquematización de la concentración plasmática de un fármaco administrado en una forma farmacéutica por vía extravascular y su relación con el efecto farmacológico.



Biofarmacia: ámbito de acción

Estudio de las características físico-químicos de fármacos y excipientes
Desarrollo de formulaciones
Estudios de disolución
Estudios de biodisponibilidad
Estudios de bioequivalencia



Biodisponibilidad

Significa la velocidad y cuantía con que una sustancia o radical activo se absorbe desde una forma farmacéutica y queda disponible en el sitio de acción.

Biodisponibilidad

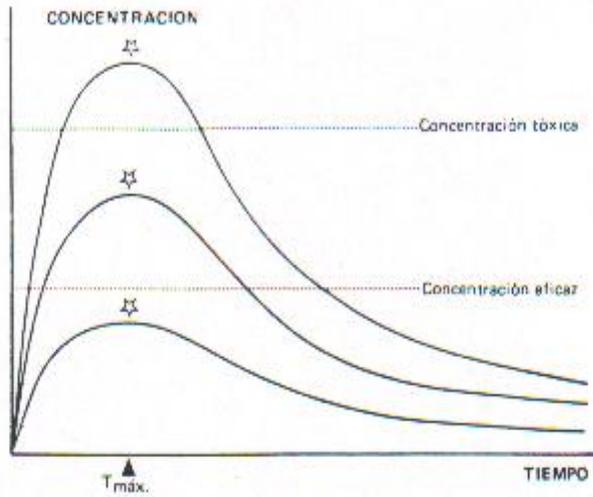


Fig. 3-1. Aspecto cuantitativo de la biodisponibilidad. Influencia de la intensidad de absorción sobre la evolución temporal de las concentraciones sanguíneas; las dosis administradas, las constantes de las velocidades de absorción y eliminación y los volúmenes de distribución se suponen constantes. (☆: concentraciones máximas alcanzadas, ▲: tiempos correspondientes).

Cuantía de absorción

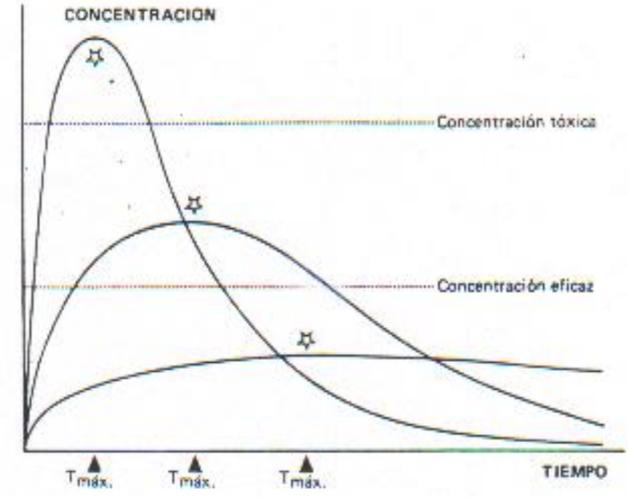


Fig. 3-2. Aspecto cinético de la biodisponibilidad. Influencia de la velocidad de absorción sobre la evolución temporal de las concentraciones sanguíneas; las dosis administradas y disponibles, las constantes de velocidad de eliminación y los volúmenes de distribución se suponen constantes. (☆: concentraciones máximas alcanzadas, ▲: tiempos correspondientes).

Velocidad de absorción



BIOEQUIVALENCIA: CONCEPTO

Equivalentes o alternativas farmacéuticas que no presentan diferencias significativas en su biodisponibilidad (cantidad y velocidad de absorción) cuando se administran en un estudio de diseño apropiado, por lo que se espera que sus efectos sean los mismos.



Farmacocinética

Este estudio lo hace mediante el uso de modelos matemáticos que permiten describir los procesos.

En farmacocinética se considera que el medicamento está dentro del organismo cuando llega a la circulación

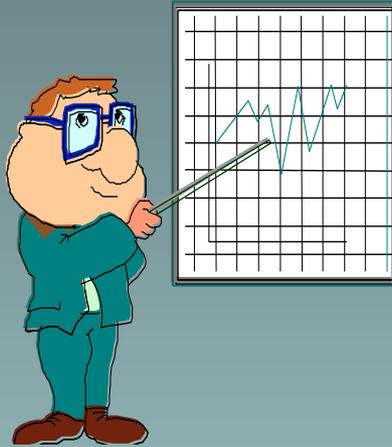
¿Qué son los modelos?

Son expresiones matemáticas que permiten:

Resumir

Comparar

Predecir



¿Qué se necesita para un estudio farmacocinético?

Metodología analítica sensible y específica

Modelos matemáticos

Si se aplicará en clínica: una relación Concentración plasmática - Efecto



Farmacocinética: ámbito de acción

En la etapa de investigación de nuevas moléculas:

- **Caracterización farmacocinética de un principio activo**
 - **Establecimiento de la correlación Concentración plasmática - Efecto farmacológico**
 - **Investigación de nuevas moléculas con características optimizadas**
 - **Evaluación de la influencia de la vía de administración en los efectos del fármaco en el organismo**
- 



Farmacocinética: ámbito de acción

En las etapas de desarrollo de formas farmacéuticas:

- **Evaluación de la influencia de factores físicos, físico-químicos y de la forma farmacéutica en el comportamiento in vivo de un medicamento**
- **Desarrollo de formas farmacéuticas con características adecuadas de biodisponibilidad**
- **Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia**



Farmacocinética: ámbito de acción

En clínica:

- **Predicción de niveles plasmáticos con dosis múltiple a partir de dosis única**
- **Pronóstico de acumulación de fármaco**
- **Establecimiento de regímenes de dosificación individuales (especialmente para pacientes crónicos)**
- **Optimización de regímenes de dosificación en situaciones fisiológicas especiales**
- **Monitorización de medicamentos**
- **Dispensación**
- **Atención farmacéutica**

Modelos en Farmacocinética

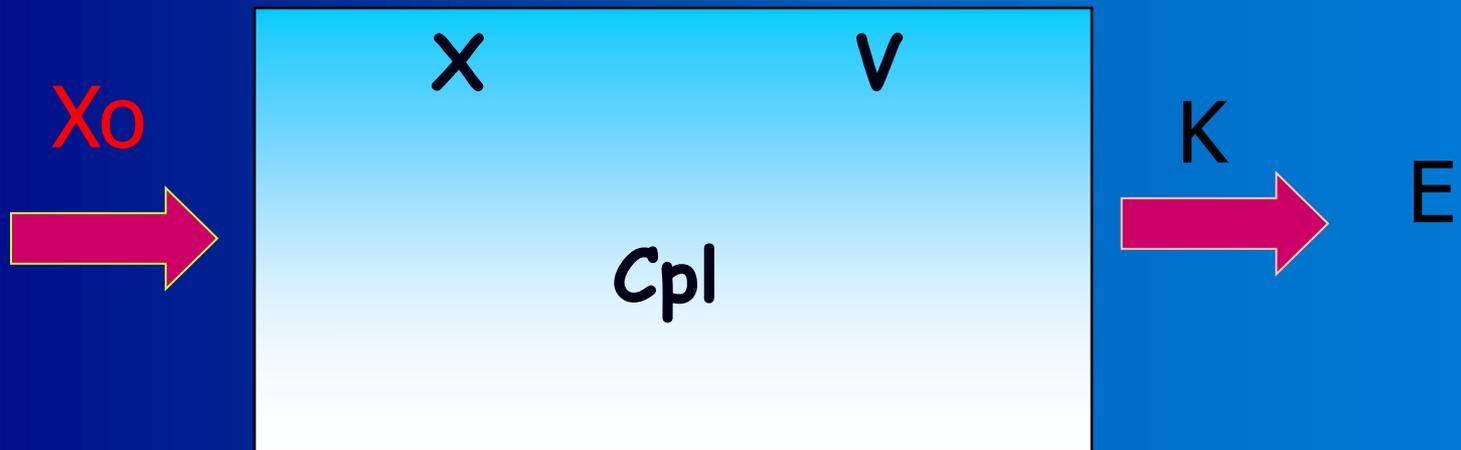
- **Compartimentales**
 - Mono, di tricompartimentales
- **No compartimentales**
 - Fisiológicos
 - Teoría estadística de los momentos



Modelos compartimentales

- Se considera al organismo como un conjunto de compartimentos interconectados
- Compartimento: espacio virtual, con un volumen característico, formado por un conjunto de tejidos que presenta características similares de irrigación y de afinidad por el fármaco

Modelo de un compartimento

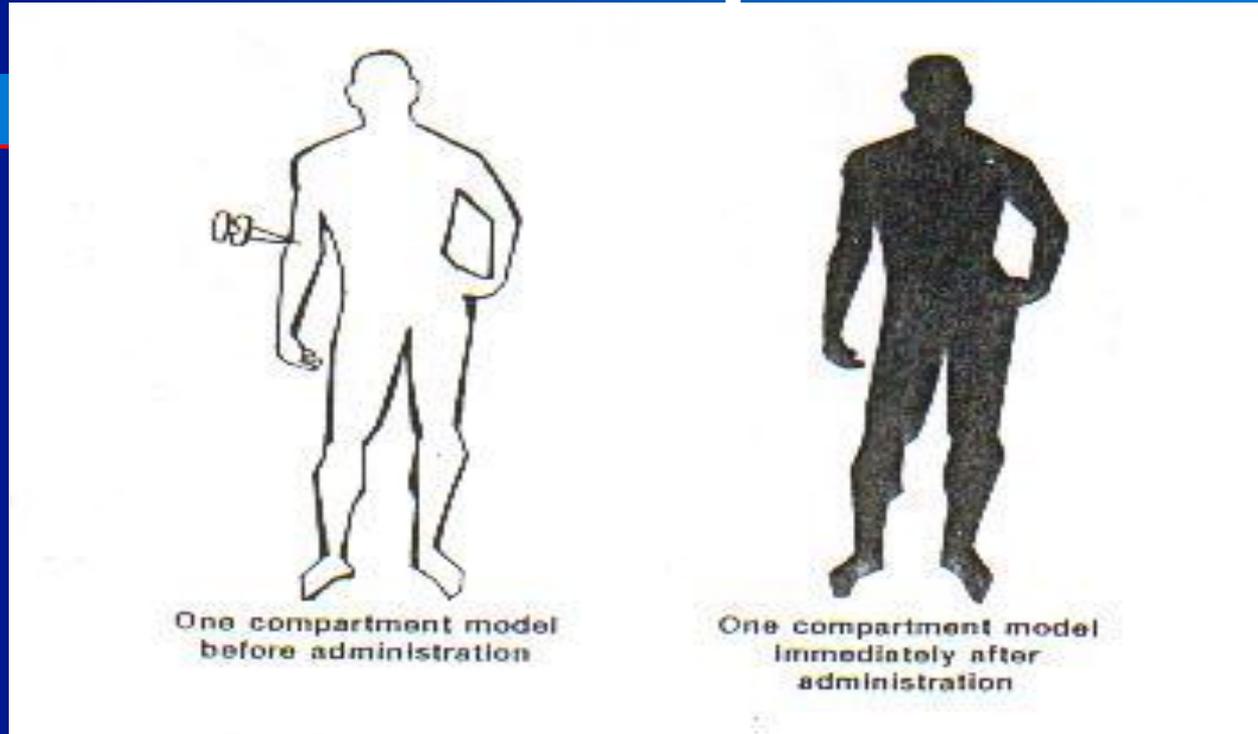




Modelo de un compartimento

- El fármaco que ingresa a la circulación alcanza un equilibrio de distribución con todo el organismo de forma tan rápida que no es posible medirlo, por lo que se considera que es un proceso instantáneo y sólo se aprecia el proceso de eliminación
- Desde el primer momento la Cpl es un reflejo de lo que ocurre en el resto del organismo

Modelo de un compartimento

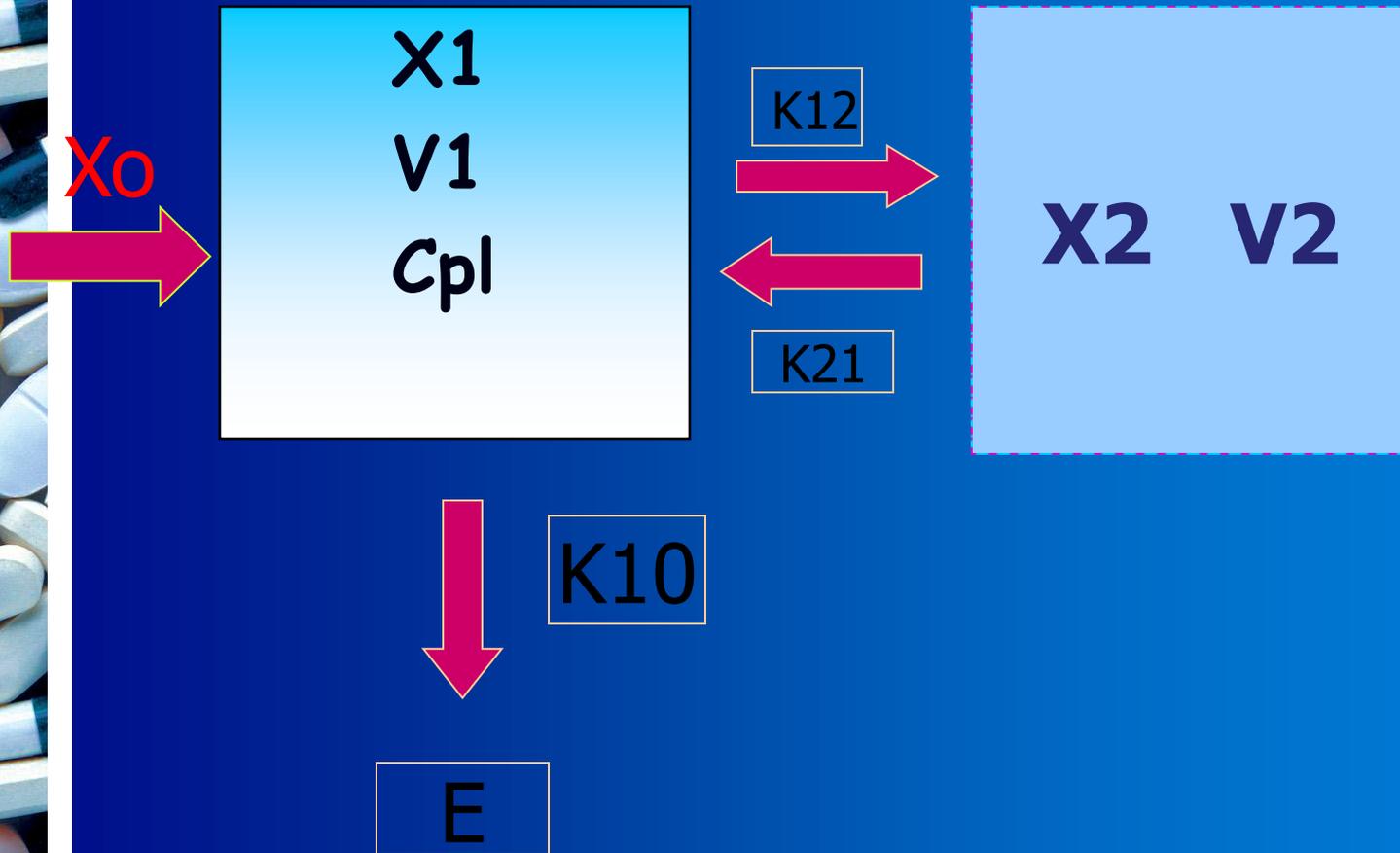


Equilibrio de Distribución es instantáneo, no medible, muy rápido. Se aprecia sólo eliminación. La Cpl es un reflejo del comportamiento de todo el organismo desde el mismo momento de la administración del fármaco

Modelo de dos compartimentos

C Central (1)

C Periférico (2)

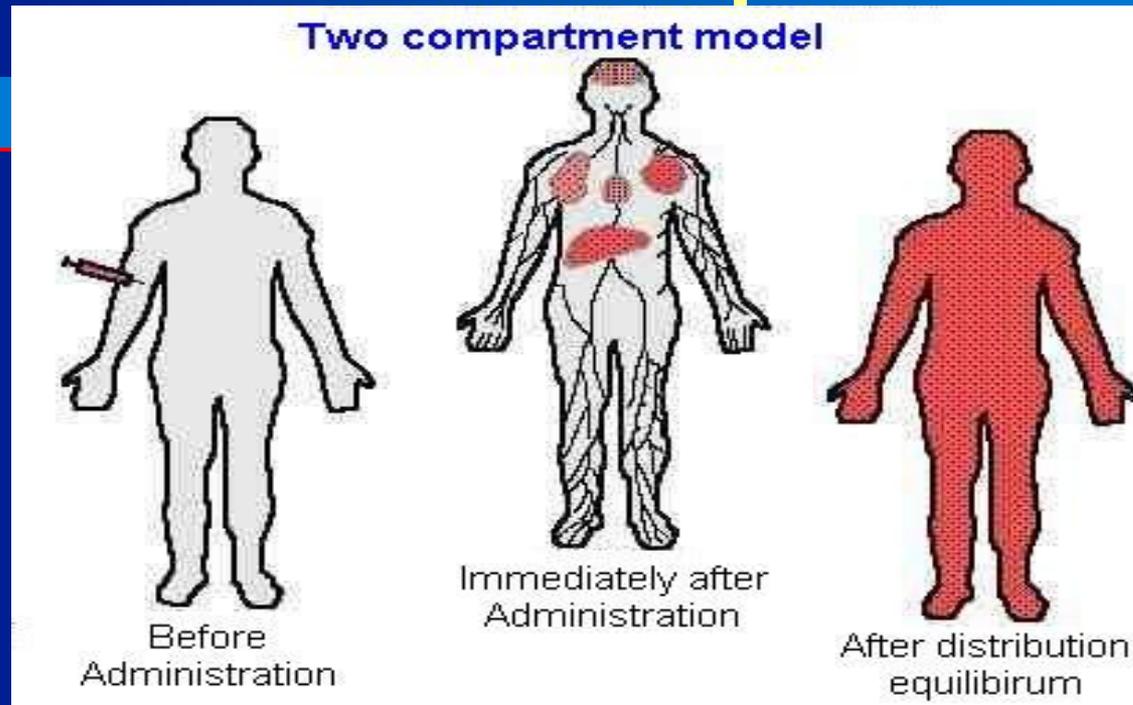




Modelo de dos compartimentos

- El fármaco se distribuye en forma rápida en un conjunto de tejidos que constituyen el compartimento central y en forma más lenta en un conjunto diferente de tejidos que constituyen el compartimento periférico. El proceso de equilibrio de distribución es por lo tanto cuantificable.
- La Cpl es un reflejo de lo que ocurre en el resto del organismo sólo después que se alcanza el equilibrio de distribución

Modelo de dos compartimentos



Distribución a diferentes velocidades en dos grupos de tejidos: central y periférico. El equilibrio de distribución tarda tiempo y sólo después de alcanzado, la C_{pl} es un reflejo del resto del organismo



Cinéticas involucradas

- **Cinética de primer orden o lineal**
- **Cinética no lineal**



Cinéticas involucradas

- Cinética de primer orden o lineal: la velocidad de los procesos es directamente proporcional a la cantidad o concentración de fármaco presente.
- Una fracción de fármaco es eliminada por unidad de tiempo
- ¿Qué significa que un fármaco tenga una K de eliminación de $0,2 \text{ h}^{-1}$?