FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
UNIVERSIDAD DE CHILE

REVALIDACIÓN Y HABILITACION DE TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

Proceso 2020

Segunda etapa: enero 2021

BIOFARMACIA Y FARMACOCINÉTICA

CONTENIDOS

<table>
<tr><th colspan="2">Unidad: Farmacocinética lineal y no lineal. Modelos compartimentales</th></tr>
<tr><th>Contenidos</th><th>Bibliografía por unidad</th></tr>
<tr><td>• Conceptos fundamentales de la farmacocinética.
• Cinéticas lineales y no lineales.
• Modelos de uno y dos compartimentos en datos plasmáticos y urinarios en diferentes tipos de administración en dosis única y múltiple: bolus iv– infusión iv – administración extravascular.</td><td><u>Básica:</u>
• Gibaldi, Perrier y Yu. Pharmacokinetics
• Shargel Wu-Pong y Yu. Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics.
• Biofarmacia y Farmacocinética / José Doménech Berrozpe, José Martínez Lanao, José María Plá Delfina (editores). 2 volúmenes.
• Guía de ejercicios de la asignatura.

<u>Complementaria:</u>
• Biofarmacia y Farmacocinética: ejercicios y problemas resueltos / coordinador Antonio Aguilar Ros [et al.]. Barcelona: Elsevier, c2008.

Farmacocinética Básica e Aplicada. Silvia Storpirtis, María Nella Gai, Daniel Rossi de Campos, José Eduardo Gonçalves. Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2011.</td></tr>
<tr><th colspan="2">Unidad: Modelos no compartimentales</th></tr>
<tr><th>Contenidos</th><th>Bibliografía por unidad</th></tr>
<tr><td>• Modelos farmacocinéticos basados en lo fisiológico</td><td><u>Básica:</u>
• Gibaldi, Perrier y Yu. Pharmacokinetics.
• Shargel Wu-Pong y Yu. Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics.
• Biofarmacia y Farmacocinética / José Doménech Berrozpe, José Martínez Lanao, José María Plá Delfina (editores). 2 volúmenes.
• Guía de ejercicios de la asignatura.</td></tr>
<tr><th colspan="2">Unidad: Factores que influyen en la biodisponibilidad de los medicamentos.</th></tr>
<tr><th>Contenidos</th><th>Bibliografía por unidad</th></tr>
<tr><td>• Conceptos fundamentales de la biofarmacia.
• Influencia de los factores físico-químicos, tecnológicos y fisiológicos en la biodisponibilidad de los medicamentos.
• Características biofarmacéuticas de la vía oral.</td><td><u>Básica:</u>
• Shargel Wu-Pong y Yu. Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics.

<u>Complementaria:</u>
• Biofarmacotécnica. Silvia Storpirtis, José Eduardo Gonçalves, Chang Chiann, María Nella Gai. Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2009.</td></tr>
</table>

Unidad: Diseño y evaluación de un estudio de equivalencia terapéutica según la normativa vigente	
Contenidos	**Bibliografía por unidad**
• Normativa nacional e internacional de los estudios de biodisponibilidad y de bioequivalencia. • Diseño experimental de los estudios *in vivo*: etapas clínica, analítica, farmacocinética y estadística. • Diseño experimental de los estudios *in vitro*: basados en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, basados en Correlaciones *in vivo – in vitro*, basados en estudios de Proporcionalidad de la Potencia.	Básica: Norma chilena de equivalencia terapéutica Formulario F-BIOF 02 del Instituto de Salud Pública de Chile Formulario F-BIOF 05 del Instituto de Salud Pública de Chile Complementaria: -Normas FDA sobre Biodisponibilidad, Bioequivalencia y de Estudios de Bioexención. -Norma EMA sobre Bioequivalencia. • Shargel Wu-Pong y Yu. Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics.
Unidad: Medicamentos biotecnológicos	
Contenidos	**Bibliografía por unidad**
• Características de los medicamentos biotecnológicos. • Concepto de biosimilaridad entre dos productos que contienen el mismo principio activo.	• Hovgaard, Lars, Sven Frokjaer, and Marco Van De Weert. 2012. Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins. CRC Press. • Ajay K Banga, 2015. Therapeutic Peptides and Proteins. CRC Press. • Norma Técnica N° 170 de Registro Sanitario de Productos Biotecnológicos derivados de técnicas ADN Recombinates (ISP Chile).
Unidad: Disolución de medicamentos	
Contenidos	**Bibliografía por unidad**
• La disolución como ensayo de calidad biofarmacéutica. • Factores fisicoquímicos que influyen en la disolución de fármacos y medicamentos. • Equipos de disolución. • Ensayos de farmacopea para disolución de medicamentos • Cinéticas de disolución como herramienta para el desarrollo de formulaciones. • Modelos matemáticos para el tratamiento de datos de una cinética de disolución.	• Biofarmacia y Farmacocinética / José Doménech Berrozpe, José Martínez Lanao, José María Plá Delfina (editores). 2 volúmenes. • Guía de trabajos prácticos de la asignatura. • Guía de ejercicios de la asignatura.

Bibliografía general

Pharmacokinetics. Gibaldi M, Perrier D. Marcel Dekker Inc. 2nd Edition. New York 1982.
Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. Leon Shargel, Susanna Wu-Pong, Andrew B.C.Yu. Fifth Edition. Mc Graw Hill. 2005.
Biofarmacia y Farmacocinética / José Doménech Berrozpe, José Martínez Lanao, José María Plá Delfina (editores). Madrid : Síntesis, [2008]. -- 2 volúmenes.
USP (United States Pharmacopeia).
Normas de Bioequivalencia y de Equivalencia Terapéutica (chilena y extranjeras)
Formulario F-BIOF 02 del Instituto de Salud Pública de Chile
Formulario F-BIOF 05 del Instituto de Salud Pública de Chile
Guía de ejercicios de la asignatura.
Guía de trabajos prácticos de la asignatura.
Hovgaard, Lars, Sven Frokjaer, and Marco Van De Weert. 2012. Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins. CRC Press.
Ajay K Banga, 2015. Therapeutic Peptides and Proteins. CRC Press.
Norma Técnica N° 170 de Registro Sanitario de Productos Biotecnológicos derivados de técnicas ADN Recombinates (ISP Chile).

Bibliografía complementaria

Farmacocinética Básica e Aplicada. Silvia Storpirtis, María Nella Gai, Daniel Rossi de Campos, José Eduardo Gonçalves. Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2011.
Biofarmacotécnica. Silvia Storpirtis, José Eduardo Gonçalves, Chang Chiann, María Nella Gai. Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2009
Concepts in clinical pharmacokinetics. A self-instructional course. DiPiro J, Blouin R, Pruemer J, Spruill W. American Society of Health System Pharmacists Inc.
Biofarmacia y Farmacocinética : ejercicios y problemas resueltos / coordinador Antonio Aguilar Ros [et al.]. Barcelona : Elsevier, c2008.

MATERIAL DE APOYO

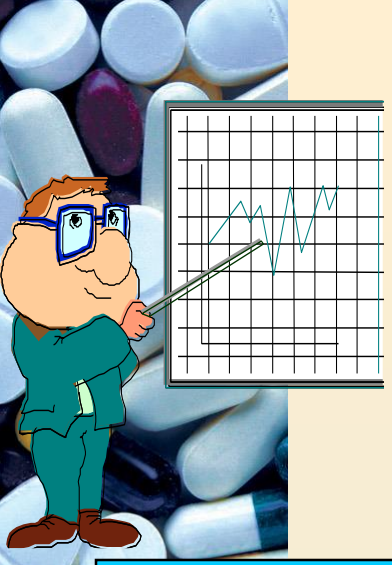
Curso de Biofarmacia y Farmacocinética

Clase inicial

Dra. María Nella Gai H

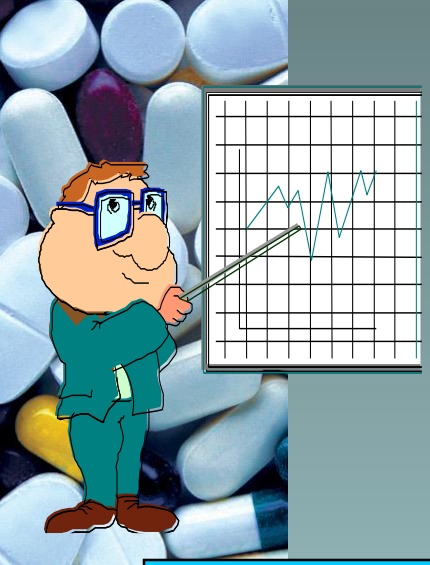
Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica

mgai@uchile.cl



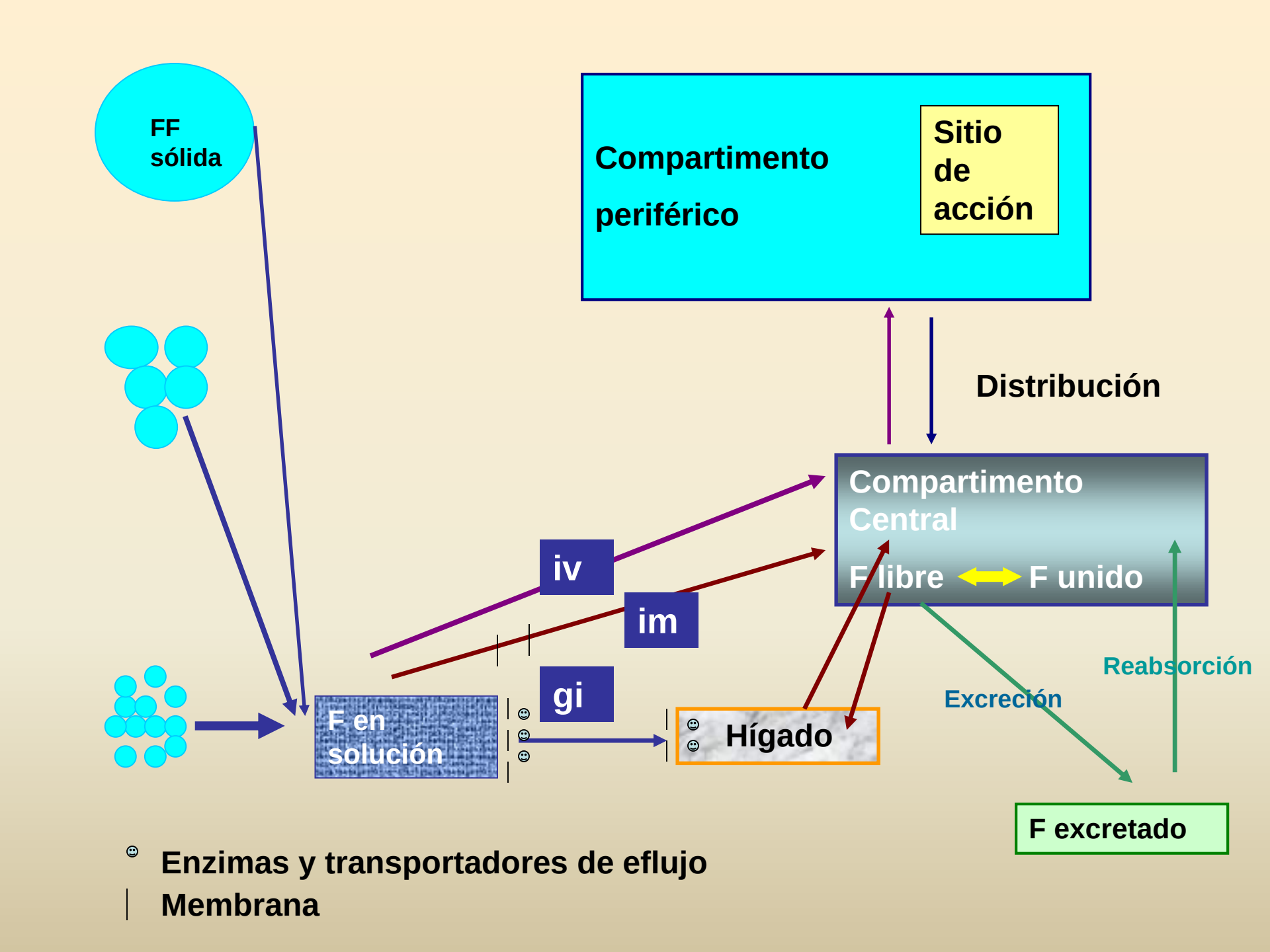
Biofarmacia

Estudio de los factores físico-químicos que influencian 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 o LADME) en el hombre y los animales.


FF sólida
Compartimento periférico
Sitio de acción
Distribución
Compartimento Central
F libre
F unido
iv
im
gi
F en solución
Hígado
Reabsorción
Excreción
F excretado
Enzimas y transportadores de eflujo
Membrana

¿Dónde ubican la Biofarmacia, la Farmacocinética y la Farmacodinamia en el esquema anterior?

¿Dónde ubican la eliminación presistémica?

¿Dónde ubican el efecto del primer paso?

Absorción

- Paso de fármaco desde el sitio de administración a la circulación
- ¿Requisito para ser absorbido?
- ¿Mecanismo de absorción?
- ¿Cuál es el más común?
- ¿Qué papel juega la fase biofarmacéutica en la absorción?
- ¿Qué papel juega la eliminación presistémica en la fracción de fármaco que llega a la circulación?

Distribución

- Paso de fármaco desde la sangre hacia los diferentes tejidos y órganos
- ¿Proceso reversible o irreversible?
- ¿De cuáles factores depende?

Eliminación

- ¿Proceso reversible o irreversible Habitualmente se distingue entre:
  - Excreción
  - Biotransformación o metabolismo
  - ¿Factores que influyen?

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 en solución acuosa dentro de la circulación, toda la dosis está biodisponible.

Ingreso directo de fármaco al organismo



INGRESO INDIRECTO DE FÁRMACO AL ORGANISMO

Extravascular (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



¿Por qué es importante alcanzar la circulación?

1. ¿Qué papel juega la sangre?

Transporte
Equilibrio

¿Qué significa el equilibrio de distribución?

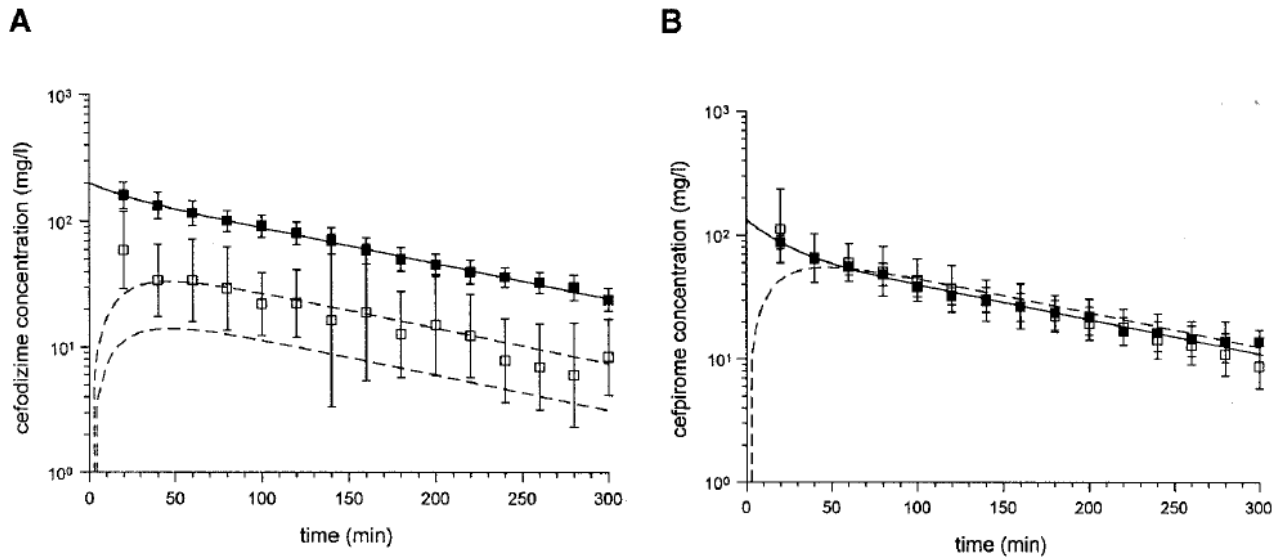


FIG. 2. Protein binding is an important determinant of tissue penetration. Mean drug concentration-time profiles were plotted for cefodizime, a drug with a protein-bound fraction of 74 to 89% (A), and cefpirome, a drug with a protein-bound fraction of 10% (B), in plasma (closed squares; total concentration) and in the ISF of skeletal muscle tissue (open squares, unbound concentration) after a single intravenous bolus administration of 2 g to healthy volunteers. The dotted lines for tissue data indicate the predicted tissue drug levels based on plasma PK parameters and protein binding values of 74 and 89% for cefpirome and of 10% for cefodizime. The data are presented as means and standard deviations. The data are from reference 110.

Cefodizima (A) UP 74-89%

Cefpiroma (B) UP 10%



Medición indirecta de la concentración en el sitio de acción

- Relación de equilibrio entre concentración en sangre y el resto del organismo
- Relación entre Cpl y efecto farmacológico
- Margen o ventana terapéutica
- ¿Qué significa un margen terapéutico estrecho?

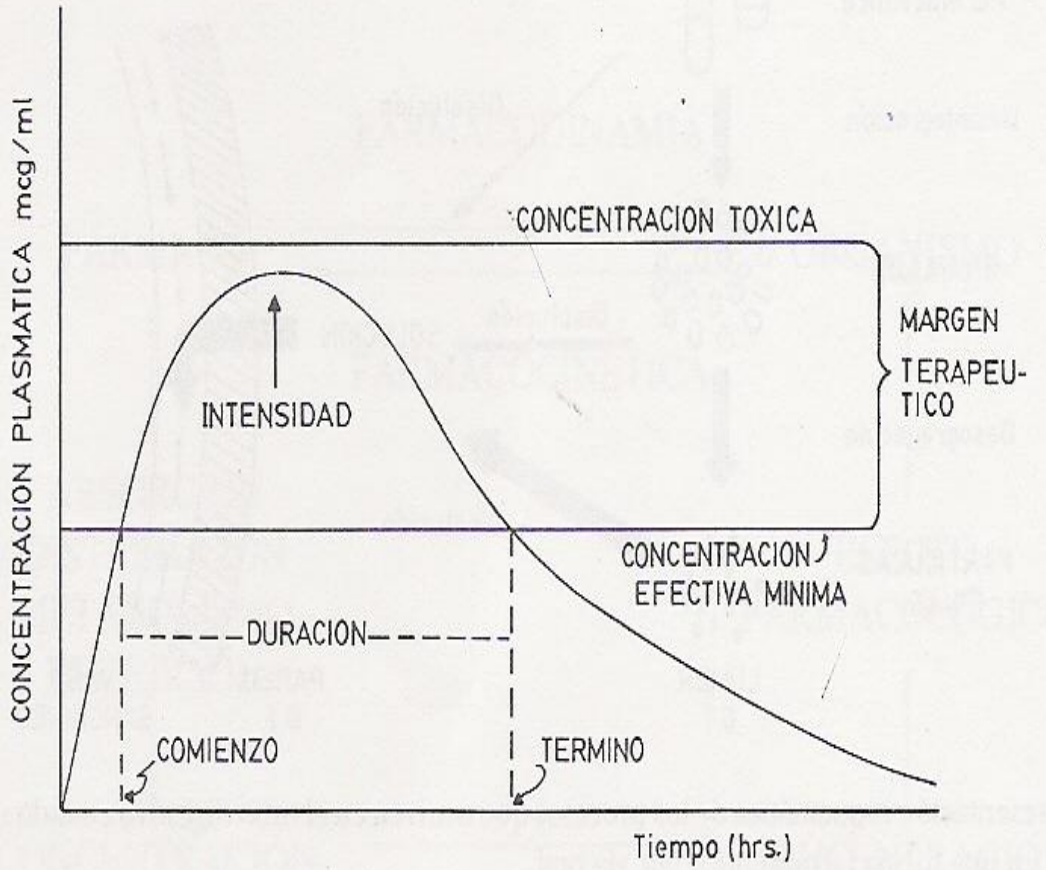


Figura 4. Esquematización de la concentración plasmática de un fármaco administrado en una forma farmacéutica por vía extravascular y su relación con el efecto farmacológico.

Definición del margen terapéutico

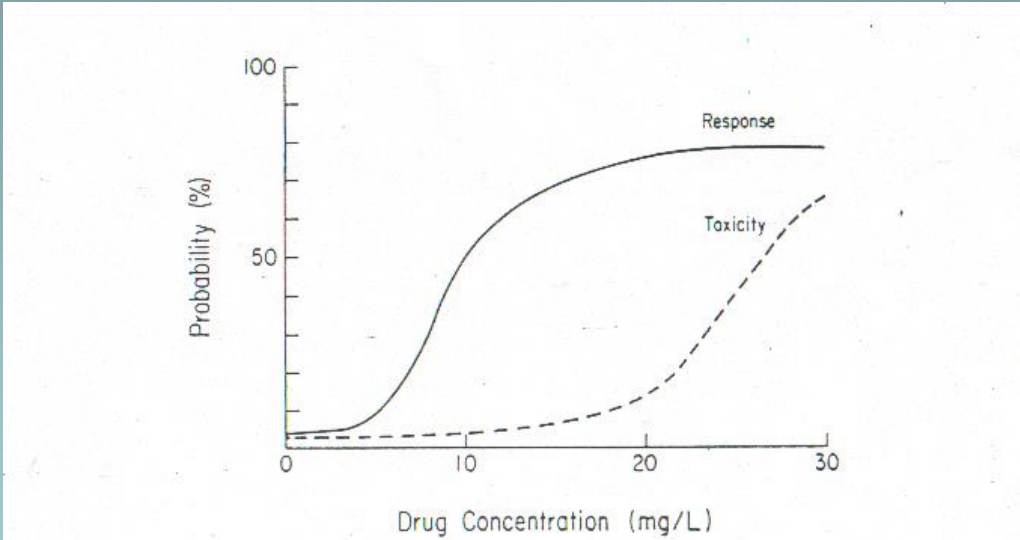
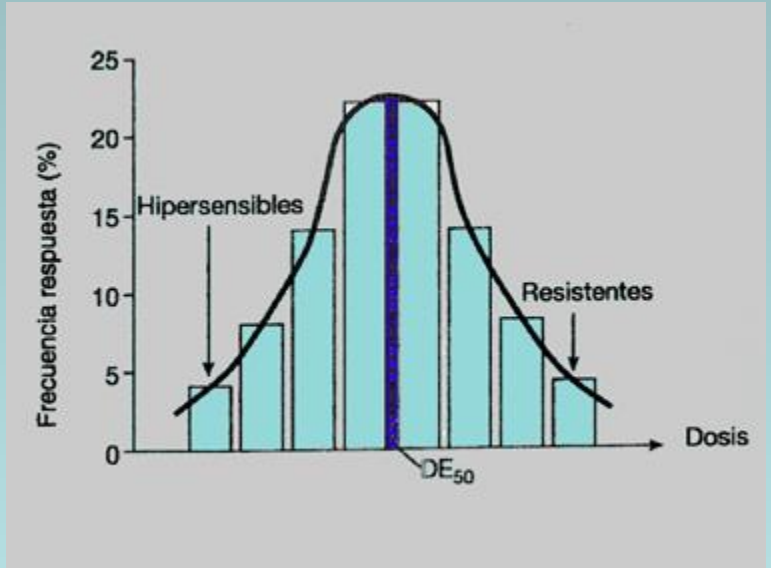


Figure 1. Relation between drug concentration and drug effects for a hypothetical drug (reproduced with permission from Reference 2).





Resultado: una cierta proporción de la dosis administrada queda disponible (biodisponible) para ejercer un efecto.

La administración intravascular está totalmente (100%) biodisponible, si la administración es una solución acuosa

La administración extravascular puede presentar biodisponibilidad incompleta por el proceso de absorción



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

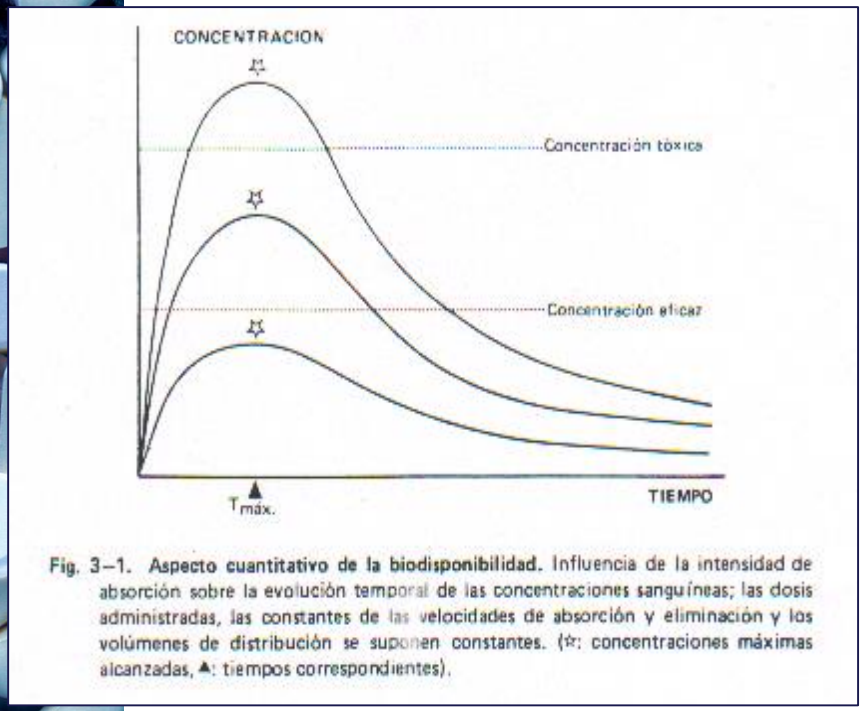


Fig. 3–1. **Aspecto cuantitativo de la biodisponibilidad.** Influencia de la intensidad de absorción sobre la evolución temporal de las concentraciones sanguíneas; las dosis administradas, las constantes de las velocidades de absorción y eliminación y los volúmenes de distribución se suponen constantes.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

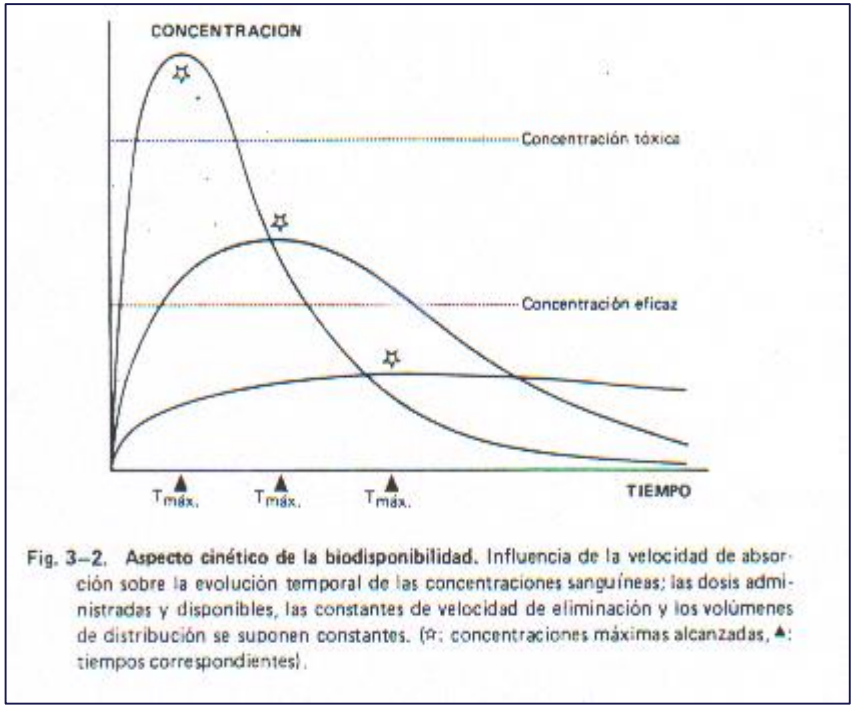


Fig. 3–2. **Aspecto cinético de la biodisponibilidad.** Influencia de la velocidad de absorción sobre la evolución temporal de las concentraciones sanguíneas; las dosis administradas y disponibles, las constantes de velocidad de eliminación y los volúmenes de distribución se suponen constantes. (☆: concentraciones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

Cuantía de absorción

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.

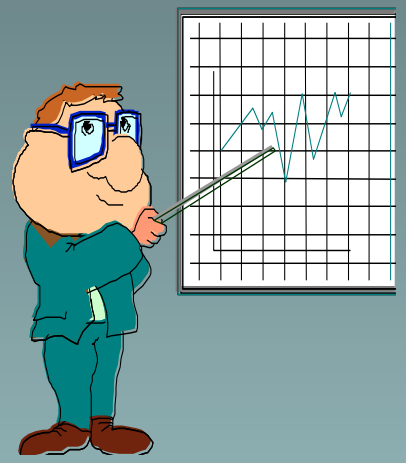
En farmacocinética se considera que el medicamento está dentro del organismo cuando llega a la circulación



¿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

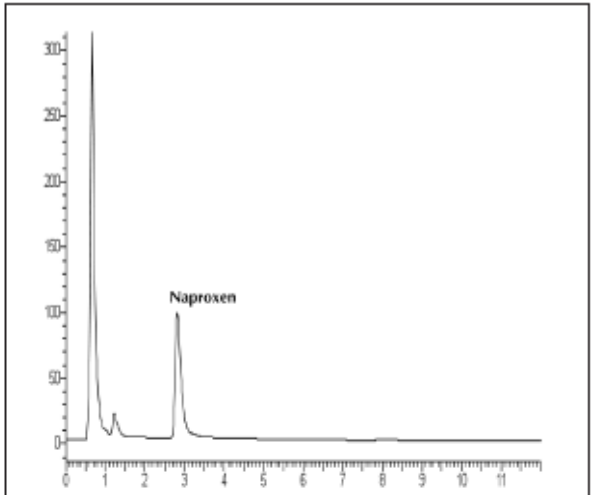


Figure 2. Chromatogram obtained from blank plasma sample spiked with internal standard.

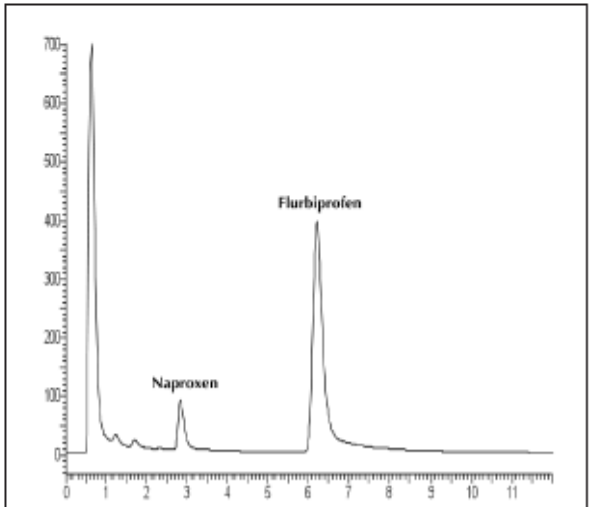
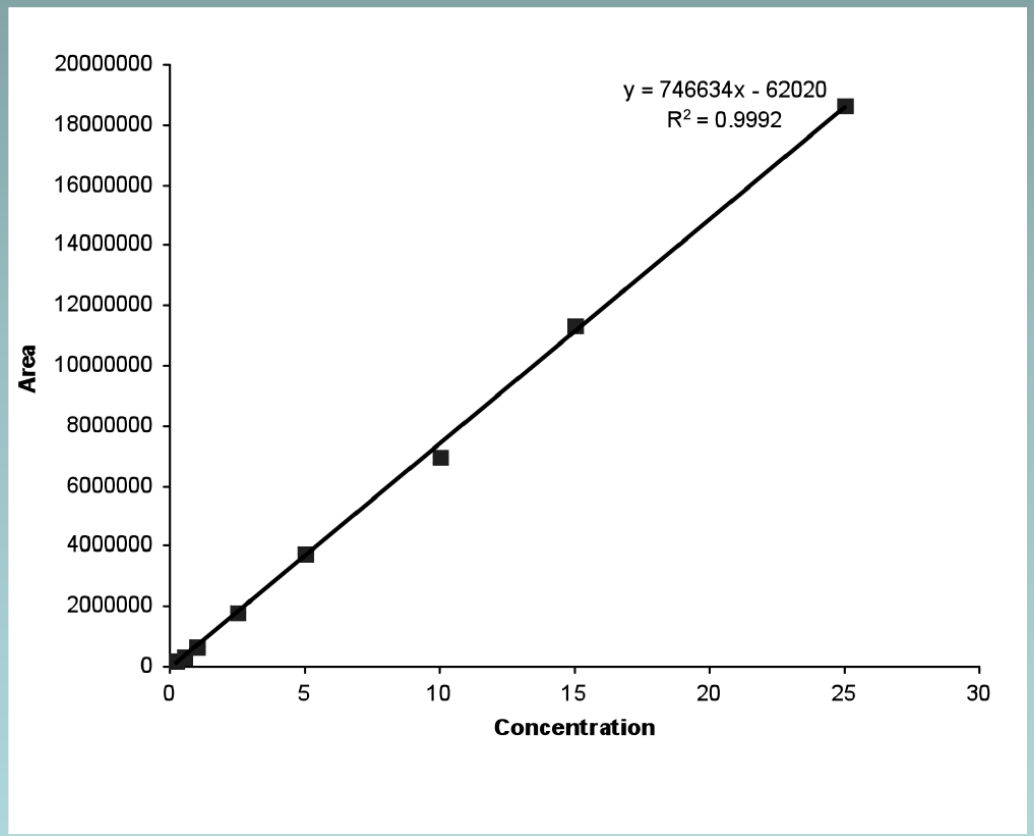


Figure 3. Chromatogram obtained from plasma sample spiked with internal standard and external standard of 5 μg/mL flurbiprofen.



J Chromatogr Sci 49: 108-113, 2011



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

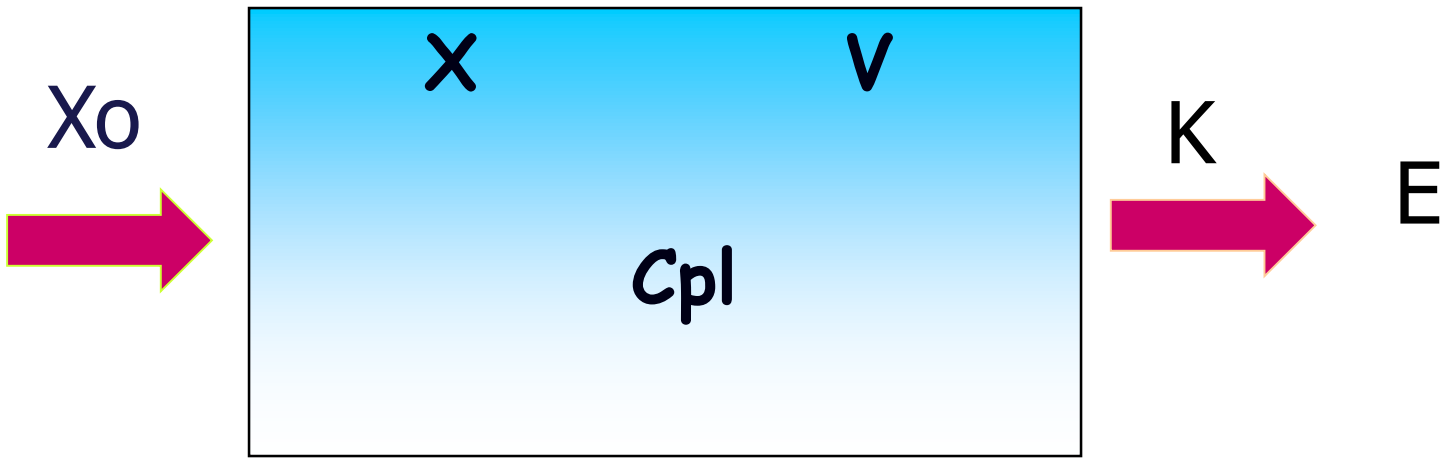
- Compartimentales
  - Mono, di tricompartimentales
- No compartimentales
  - Fisiológicos
  - Teoría estadística de los momentos



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

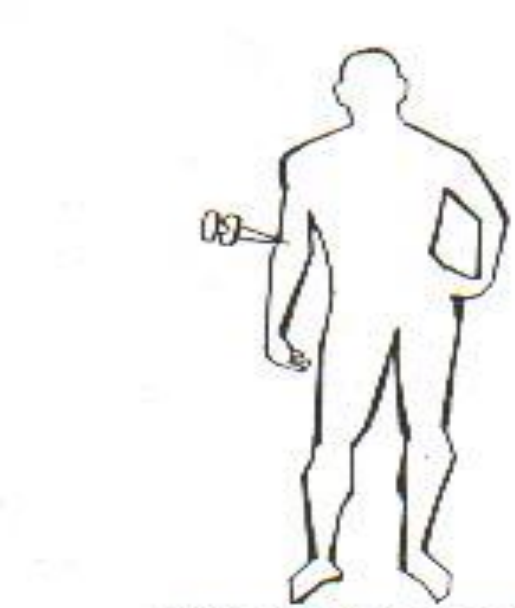




Modelo de un compartimento

- **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



One compartment model before administration

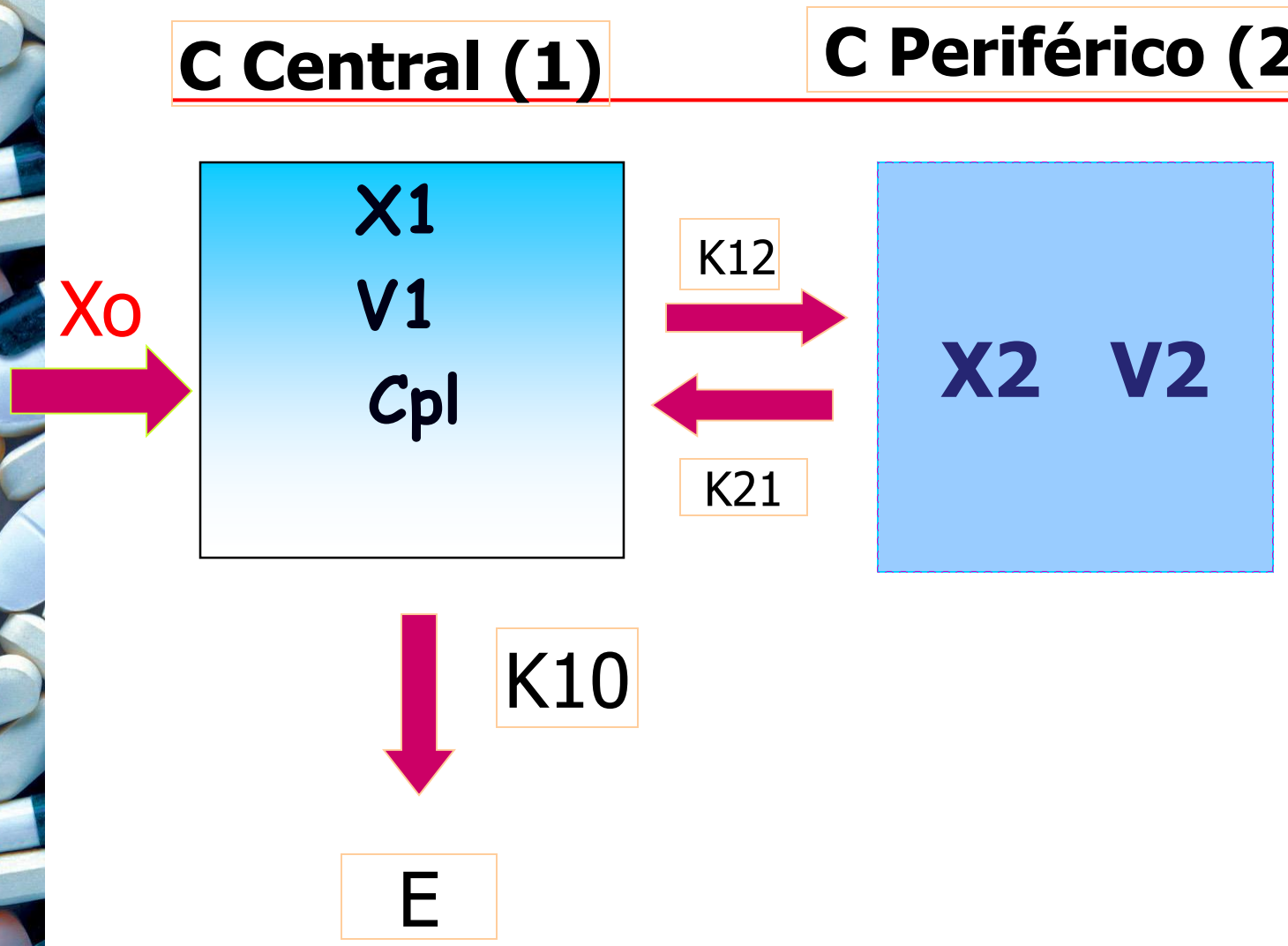


One compartment model immediately after administration

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



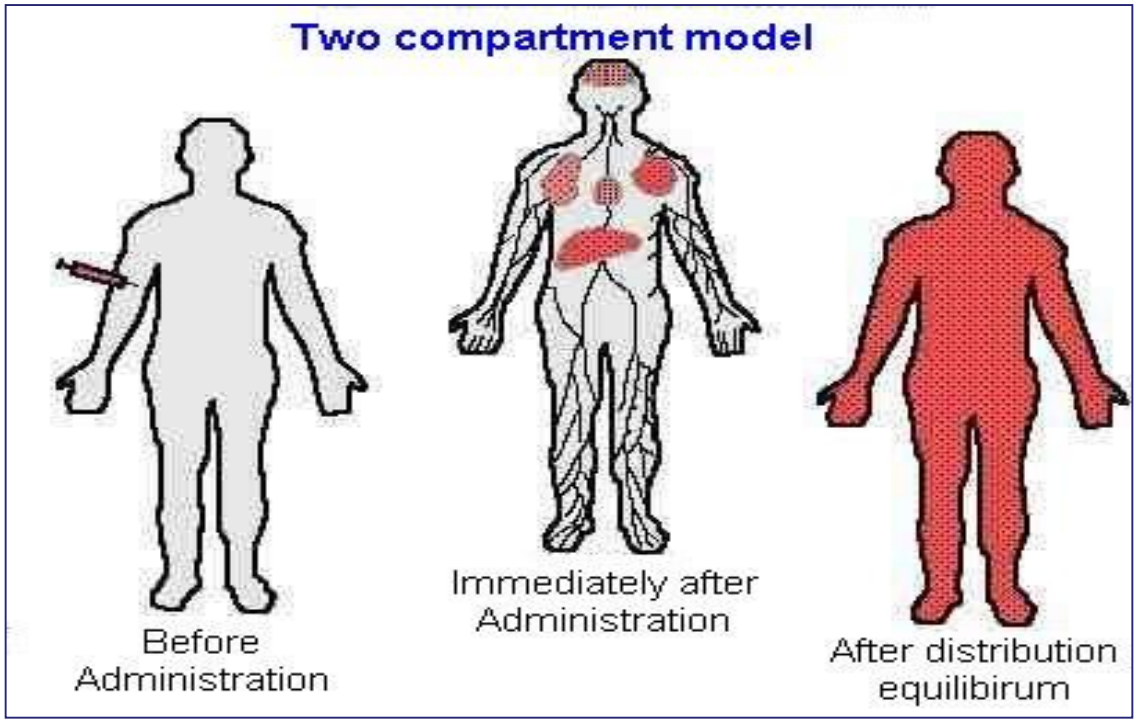




Modelo de dos compartimentos

- **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 Cpl 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 vida media de eliminación de 6 h?**
- **Si doy 100 mg de dosis ¿cuánto tiempo demora en eliminarse?**
- **Si doy 200 mg de dosis ¿cuánto tiempo demora en eliminarse?**



¿Por qué se dice cinética lineal?

- ¿Cómo es la Velocidad de los procesos ?
- ¿Hay o no saturación de los procesos?
- ¿Cómo varía la Cpl con la dosis?
- ¿Cuáles parámetros farmaco-cinéticos varían linealmente con la dosis?
- Principio de la superposición



Tiempo para considerar completamente eliminado el fármaco

T1/2	% eliminado	% remanente
1	50	50
2	75	25
3	87.5	12.5
4	93.75	6.25
5	96.875	3.125
6	98.4375	1.5625
7	99.219	0.781
10	99.902	0.098



Cinética no lineal

- **¿Qué molécula conocen que sigue este tipo de cinética para eliminarse del organismo?**



¿Sentido de la vida media en Cinética no lineal?

- Si el organismo es capaz de eliminar 10 mg/hora y hay
- A.- 100 mg de fármaco
- B.- 200 mg de fármaco
- C.- 500 mg de fármaco
- ¿Cuántas horas se necesitan para tener una t1/2 en cada caso?
- ¿Conclusión?

MODELO DE UN COMPARTIMENTO

Dra. María Nella Gai

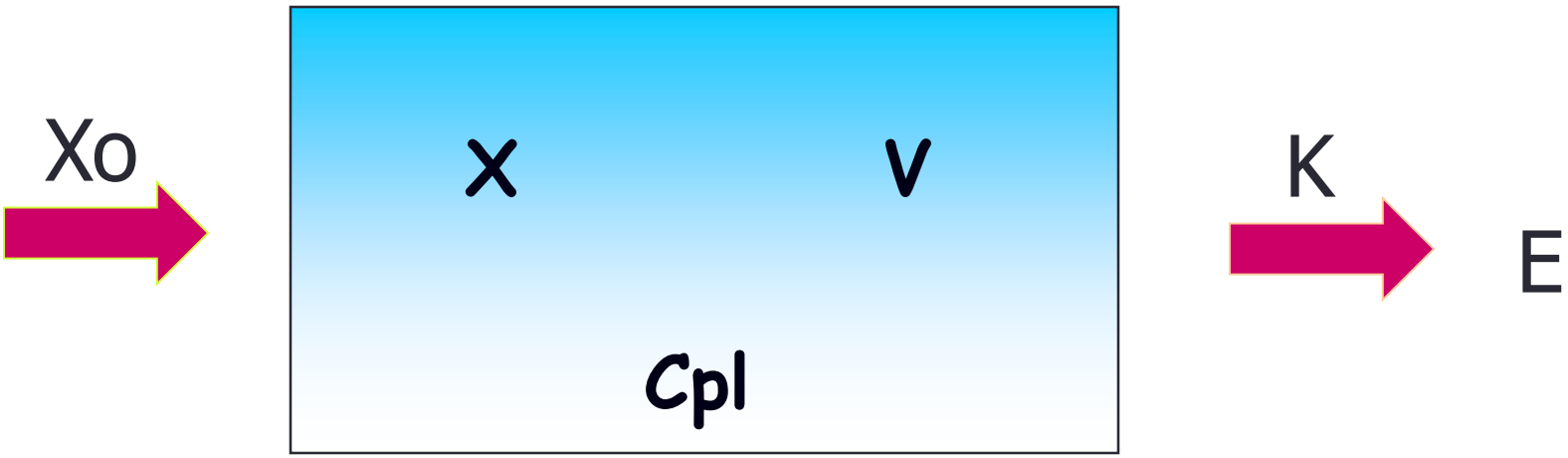
Tipos de administración

- Bolus i.v
- Infusión i.v.
- Bolus + infusión i.v.
- Infusión iv rápida + infusión iv lenta
- Administración extravascular
- Dosis múltiple i.v. y extravascular

Bolus i.v

- Considera la administración de fármaco en solución acuosa directamente a la circulación y en forma **instantánea**
- Xo = Dosis
- K = constante de velocidad de eliminación
- Vd = volumen de distribución
- t1/2 = vida media
- Cl = clearance
- ABC = área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo

Modelo de un compartimento
Bolus i.v.



$$\frac{dX}{dt} = -K \cdot X$$

$$\frac{dX}{X} = -K \cdot dt$$

$$\int \frac{dX}{X} = -\int K \cdot dt \quad \text{¿límites?}$$

$$\int_{Xo}^{X} \frac{dX}{X} = -\int_{0}^{t} K \cdot dt$$

$$X = Xo \cdot e^{-Kt}$$

$$\ln X - \ln Xo = -Kt$$

$$\frac{X}{Vd} = Cpl$$

$$C = C_0 \cdot e^{-Kt}$$

Significado de X, C y Vd

- X= cantidad de fármaco en el organismo
- C = concentración plasmática
- Vd = constante de proporcionalidad que relaciona X con C
- ¿Límites de Vd?

¿Cómo se reconoce el modelo?

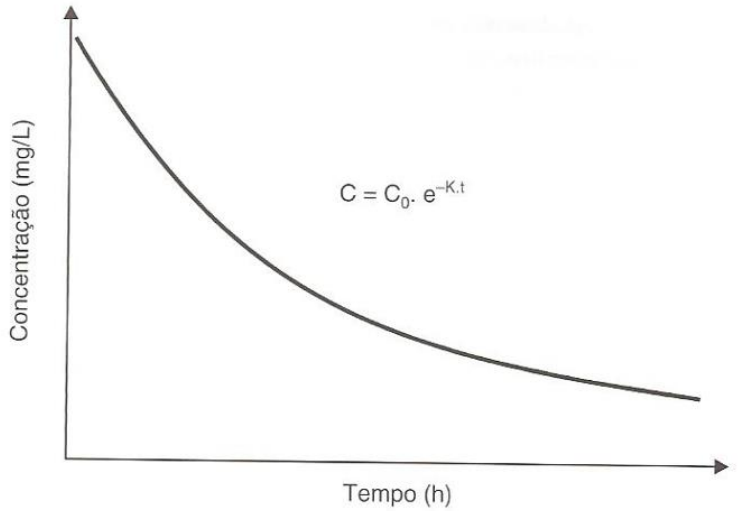


Figura 2.2 Representação gráfica do decaimento das concentrações plasmáticas do fármaco após administração da dose segundo o modelo monocompartimental.

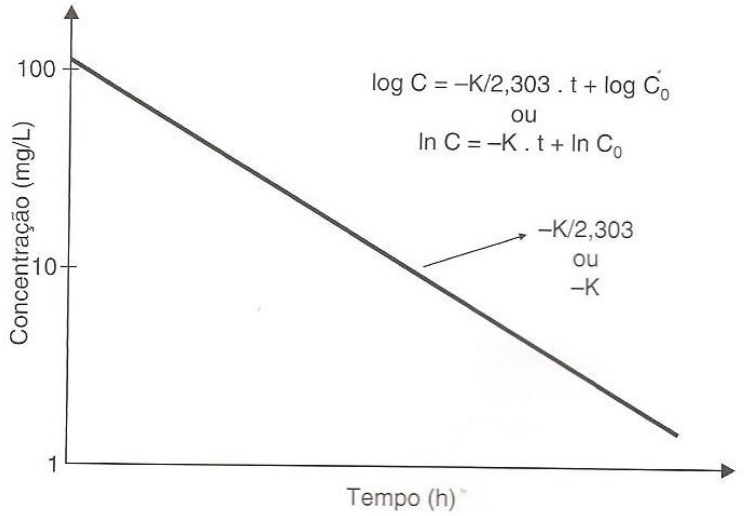


Figura 2.3 Representação gráfica do decaimento das concentrações plasmáticas do fármaco após administração da dose segundo o modelo monocompartimental (escala logarítmica).

$C = C_0 \bullet e^{-Kt}$

$\ln C = \ln C_0 - Kt$

¿Cómo se calculan los parámetros farmacocinéticos?

- Constante de velocidad de eliminación
- Vida media
- Clearance
- Volumen de distribución
- ABC

Vida media

Tiempo necesario para que una cantidad o Cpl disminuya a la mitad.

$$C = C_0 \cdot e^{-Kt}$$

$$\frac{C_0}{2} = C_0 \cdot e^{-Kt1/2}$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K}$$

Tiempo para considerar completamente eliminado el fármaco

T1/2	% eliminado	% remanente
1	50	50
2	75	25
3	87.5	12.5
4	93.75	6.25
5	96.875	3.125
6	98.4375	1.5625
7	99.219	0.781
10	99.902	0.098

Semivida de eliminación de algunos fármacos

Fármaco	Semivida ($t_{1/2}$) horas	Fármaco	Semivida ($t_{1/2}$) horas
Aciclovir	2,4±0,7	Imipramina	1,5±0,1
Alprazolam	12,0±2	Labetol	18,0±2,0
Amikacina	2,3±0,4	Litio	22,5±8,3
Ampicilina	1,3±0,2	Metoprolol	3,2±0,2
Cimetidina	1,9±0,3	Nifedipino	1,8±0,4
Clonidina	12,0±7,2	Paracetamol	2,0±0,4
Diazepam	43,0±13,1	Prazosin	2,9±0,2
Digoxina	39,0±13,0	Ribavirina	28,0±7,4
Etambutol	3,1±0,4	Sotalol	12,0±3,1
Furosemida	1,5±0,1	Sumatriptan	1,9±0,3

Volumen de distribución

$$V_d = \frac{Cantidad\ de\ F\ en\ el\ organismo}{C_{pl}}$$

$$V_d = \frac{X_0}{C_0}$$

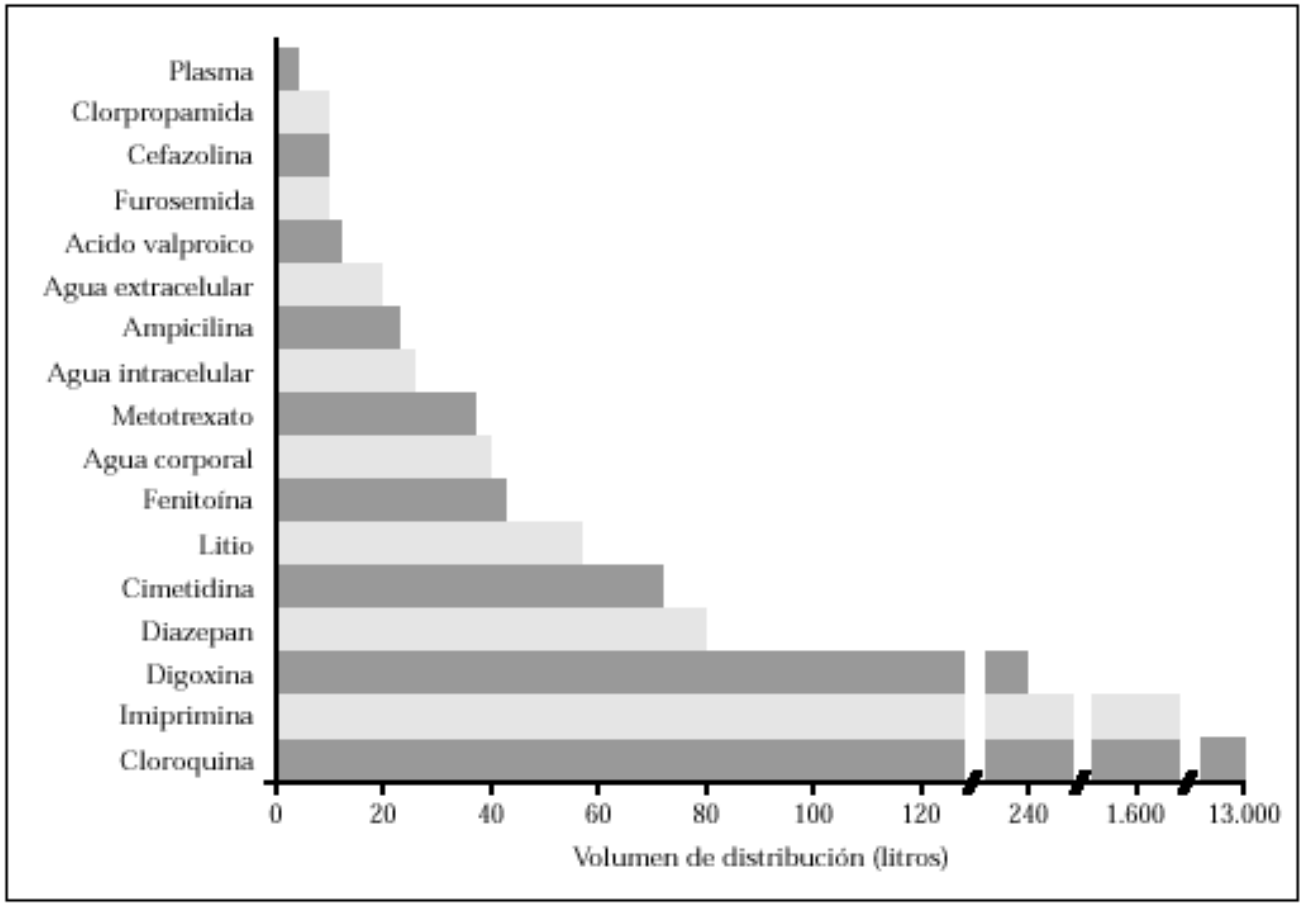


Figura 2
Volumen de distribución de algunos fármacos

Clearance

- Medida de eliminación
- Fracción de Vd que es depurada (limpiada) de fármaco por unidad de tiempo

- $Cl = K \cdot Vd$
- Habitualmente se expresa en: volumen/tiempo/peso

Vida media

¿Qué factores hacen variar la vida media?

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K}$$

$$K = \frac{Cl}{Vd}$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \cdot Vd}{Cl}$$

Área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo

$$ABC = \int_0^{\infty} Cdt = \int_0^{\infty} C_0 \cdot e^{-Kt} dt = \frac{C_0}{K}$$

Como: $$C_o = \frac{X_o}{V_d}$$

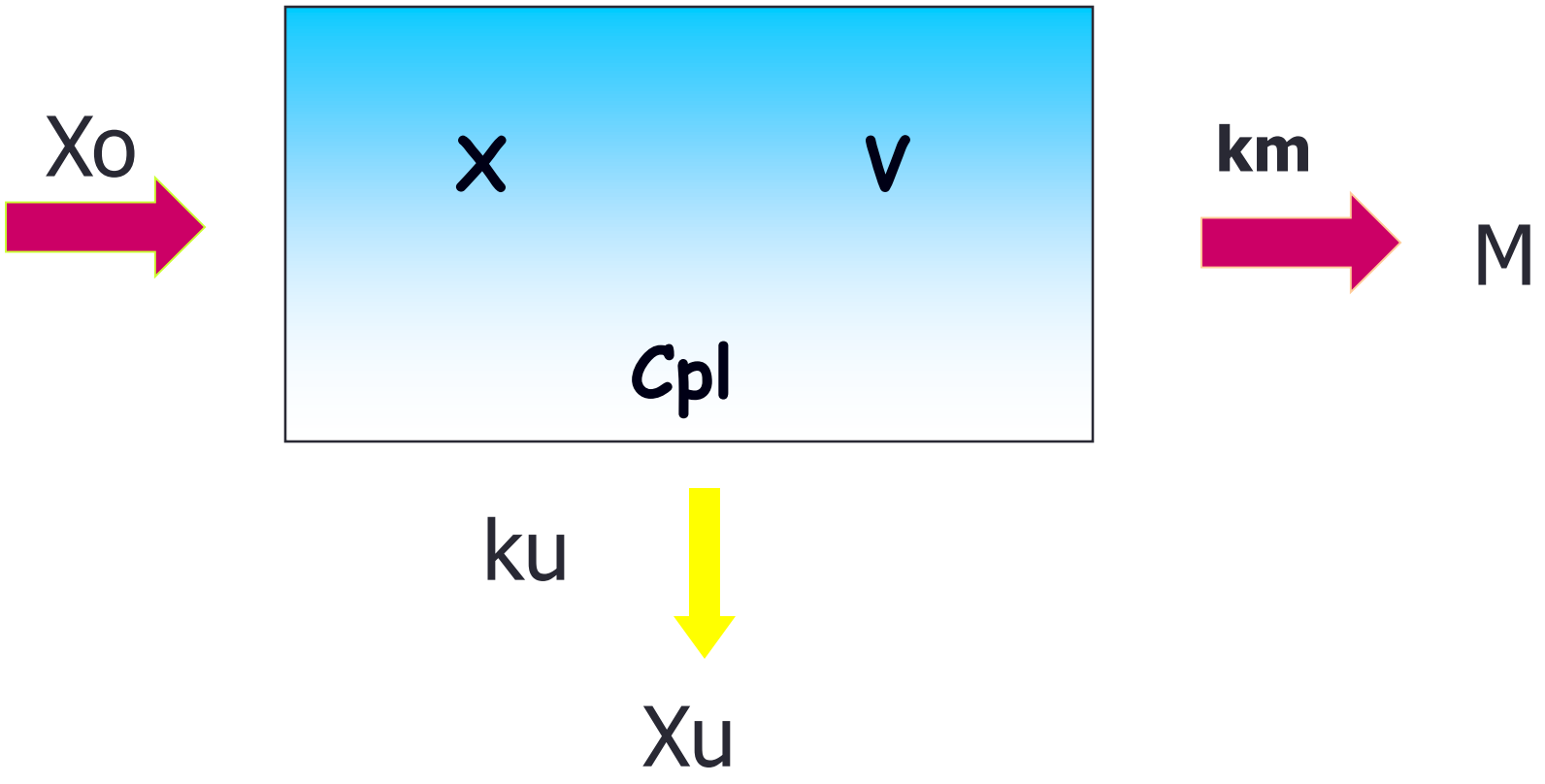
ABC = Dosis/Clearance

Parámetro muy importante en los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

Comportamiento de los parámetros en cinéticas lineales

- Vd
- Vida media
- Clearance
- K
- ABC

Modelo de un compartimento Bolus i.v. Tratamiento de datos de excreción urinaria



$$\frac{dXu}{dt} = ku \cdot X$$

$$\int_0^{Xu} dXu = ku \cdot X_0 \int_0^t e^{-Kt} dt$$

$$Xu = \frac{ku \cdot X_0}{K}\left(1 - e^{-Kt}\right)$$

$$Xu^{\infty} = \frac{ku \cdot X_0}{K}$$

$$Xu = Xu^{\infty}\left(1 - e^{-Kt}\right)$$

$$Xu^{\infty} - Xu = Xu^{\infty} \cdot e^{-Kt}$$

Método de la cantidad de fármaco que queda por excretarse o ARE o sigma menos

$$\frac{dXu}{dt} = ku \cdot X$$

$$\frac{\Delta Xu}{\Delta t} = ku \cdot X_0 \cdot e^{-Ktm}$$

Método de la velocidad de excreción

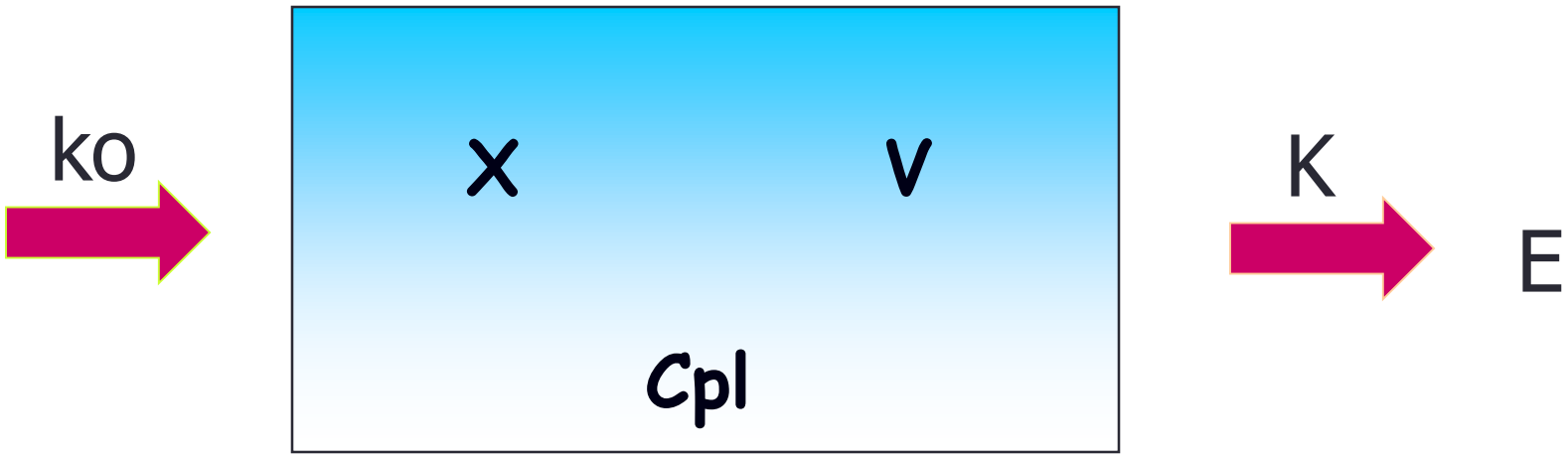
Periodo de recolección (horas)	Concentración de fármaco en orina (mg/L)	Volumen de orina (L)
0 - 1	24,70	0,35
1 - 2	14,48	0,53
2 - 4	8,97	1,25
4 - 6	12,17	0,78
6 - 8	8,70	0,85
8 - 12	5,95	1,75
12 - 24	5,31	2,25
24 - 36	0,00	2,25

Infusión intravenosa

Características cinéticas de una infusión

- Ingreso: orden cero
- Eliminación (salida): primer orden

Modelo de un compartimento. Infusión i.v



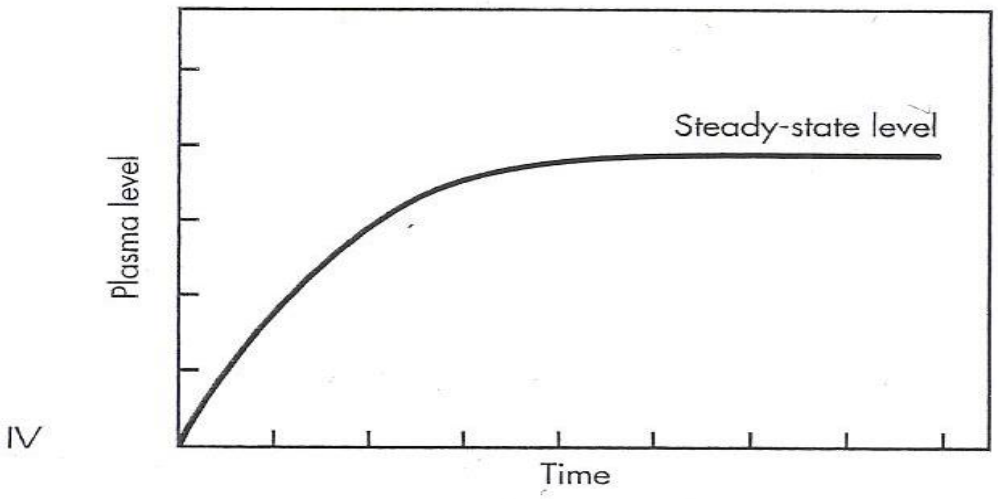
$$\frac{dX}{dt} = ko - K \cdot X$$

$$X = \frac{ko}{K}\left(1 - e^{-Kt}\right)$$

$$Cpl = \frac{ko}{K \cdot Vd}\left(1 - e^{-Kt}\right)$$

Infusión intravenosa

- Al cabo de un cierto tiempo se llega a una concentración estable
- Concentración en estado estacionario o en steady state.
- ¿Qué es en clínica esta Cee o Css?



Tiempo para alcanzar el estado estacionario

T1/2	% de EE	% que falta
1	50	50
2	75	25
3	87.5	12.5
4	93.75	6.25
5	96.875	3.125
6	98.4375	1.5625
7	99.219	0.781
10	99.902	0.098

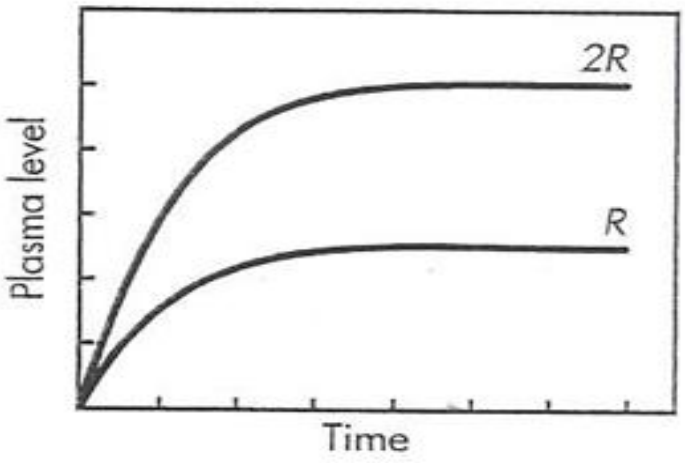
Infusión intravenosa

$$Css = \frac{k_0}{K \cdot Vd}$$

$$k_0 = Css \cdot K \cdot Vd$$

Infusión intravenosa

- Tiempo necesario para alcanzar el EE: 5 a 7 vidas medias
- Nivel alcanzado del EE: depende de la velocidad de infusión



- ¿Qué pasa cuando 5-7 vidas medias es un tiempo excesivo para alcanzar la C útil?

Bolus + Infusión intravenosa

- Bolus:
- C = Css es el objetivo
- Dosis necesaria Xo = Css·Vd

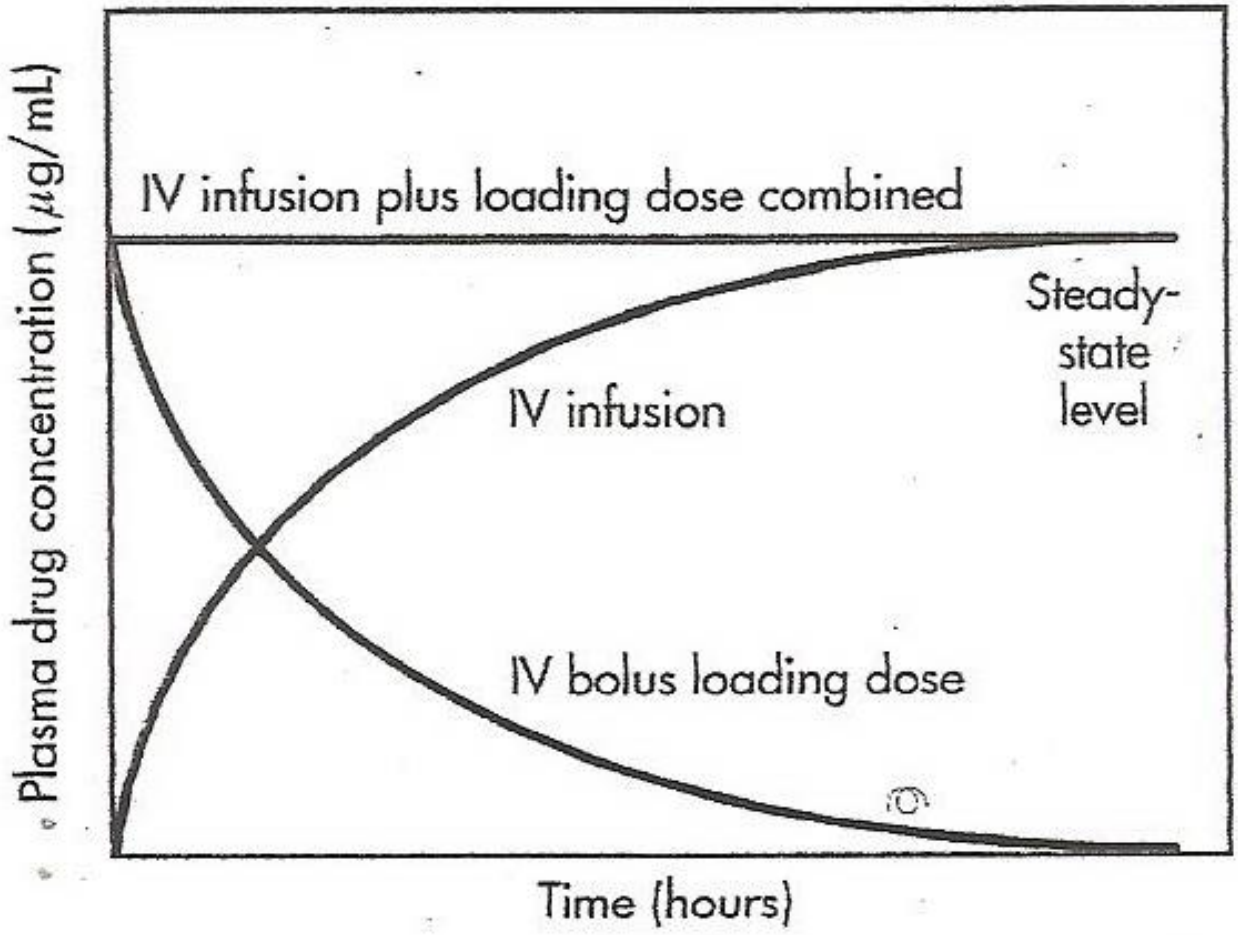
- Infusión
- ko=Css·K·Vd

Bolus + Infusión intravenosa

- ¿Resultante de ambas administraciones?
- **Bolus i.v**
- $C = Co \cdot e^{-Kt}$
- $C = Css \cdot e^{-Kt}$

- **Infusión i.v**
- $C = Css - Css \cdot e^{-Kt}$

- **Bolus + Infusión**
- Resultante: C = Css todo el tiempo


IV infusion plus loading dose combined
Steady-state level
IV infusion
IV bolus loading dose
Plasma drug concentration (μg/mL)
Time (hours)

Infusión rápida + infusión lenta

- Administrar primero una infusión rápida, que alcance la C requerida en menor tiempo
- Cuando se logre esa C, cambiar por la velocidad de infusión más lenta o “normal”
- Para ello hay que plantearse primero en qué tiempo se quiere alcanzar la C útil.

Infusión rápida + infusión lenta

$$C = \frac{k_0}{KVd}(1 - e^{-KT})$$

- Calcular la velocidad de infusión (ko rápida) necesaria para llegar a la C en el tiempo especificado (T)
- Calcular la velocidad de infusión (ko “normal”) necesaria para llegar a la Css
- Administrar la infusión rápida por el tiempo especificado y cambiar por la “normal” o lenta

Cálculo de parámetros en infusión i.v

- Si: $C = Css - Css\ e^{-Kt}$
- Entonces:
  $Css - C = Csse^{-Kt}$
- $\text{Ln}(Css - C) = LnCss - Kt$
- Como $$Css = \frac{k_0}{K \cdot Vd}$$
- Se obtiene Vd y Cl

Cálculo de parámetros en infusión i.v

$$Cpl = \frac{ko}{K \cdot Vd}(1 - e^{-Kt})$$

- Entonces:

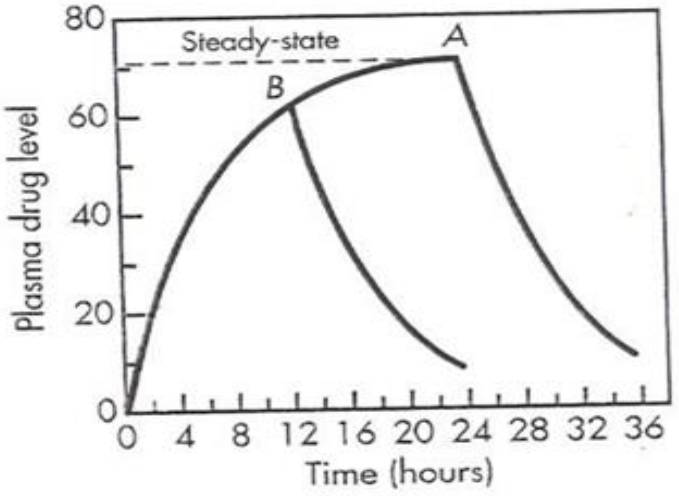
Cpl versus (1-e^{-Kt}) da una línea recta de pendiente Css

- Como $Css = \frac{k_0}{K \cdot Vd}$

- Se obtiene Vd y Cl

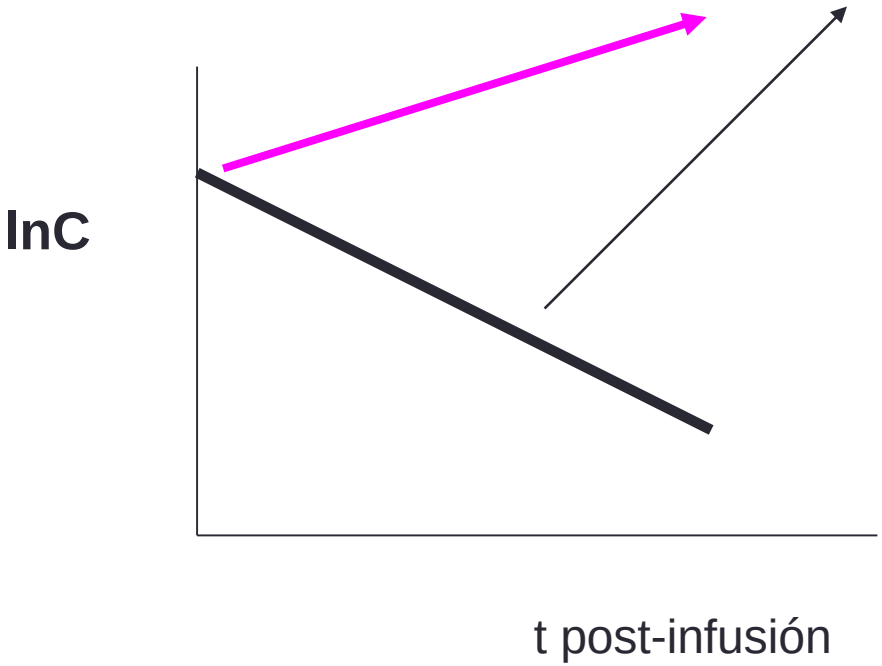
Cálculo de parámetros post infusión i.v

- **Al cortar la infusión, el decaimiento de la C se produce como si se hubiese administrado un bolus que hubiese generado la C a la que se cortó la infusión.**
- **La infusión puede cortarse bajo 2 circunstancias:**
- **a.- Habiendo llegado al EE**
- **b.- No habiendo llegado al EE**



Cálculo de parámetros post infusión i.v

- a.- Habiendo llegado al EE
- C post-infusión= Css· e $^{-Kt}$
- ln C post-infusión= lnCss - Kt

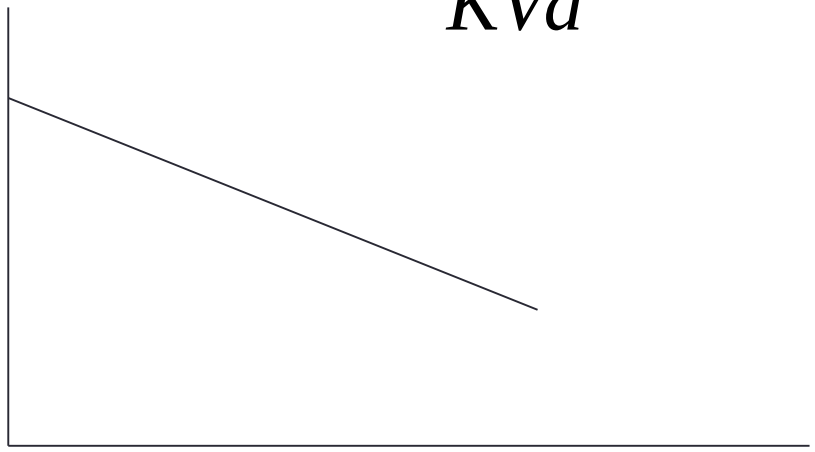


$$Css = \frac{k_0}{K \cdot Vd}$$

Cálculo de parámetros post infusión i.v

- b.- No habiendo llegado al EE
- El modelo que describe <u>al punto</u> donde se cortó la infusión es incluido el paréntesis. La segunda parte describe el decaimiento de la C:

$$C_{post\text{–}\inf usión} = \frac{k_0}{KVd}(1-e^{-KT}) \cdot e^{-Kt_{post\text{–}\inf usión}}$$



Intercepto es el ln de

$$\frac{k_0}{K \cdot Vd}(1-e^{-KT})$$

De donde se obtiene Vd y Cl

Pendiente es -K

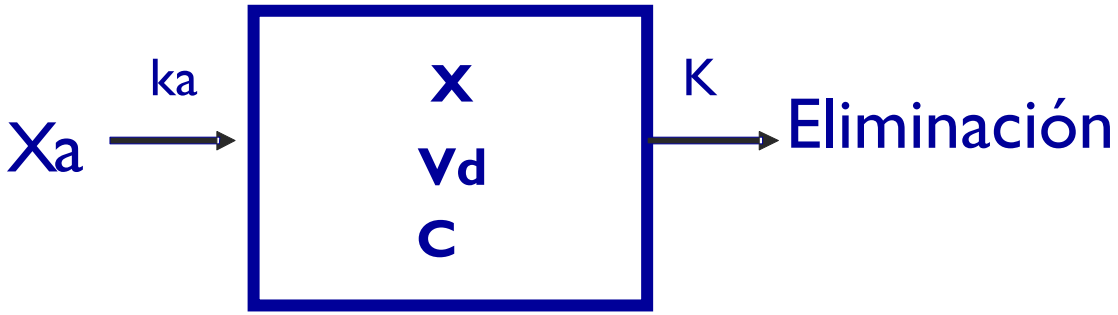
UNIVERSIDAD DE CHILE
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica

ADMINISTRACIÓN EXTRAVASCULAR MODELO MONOCOMPARTIMENTAL

Dra. María Nella Gai H

mgai@uchile.cl

ADMINISTRACIÓN EXTRAVASCULAR



Xa = cantidad de fármaco en el sitio de absorción

ka = constante de velocidad de absorción de primer orden aparente

X= cantidad de fármaco en el organismo a tiempo t

Vd = volumen de distribución del fármaco

C= concentración plasmática a tiempo t

K= constante de velocidad de eliminación de primer orden

ADMINISTRACIÓN EXTRAVASCULAR

$$\frac{dX}{dt} = kaXa - KX$$

$$X = \frac{kaFXo}{ka - K}(e^{-Kt} - e^{-kat})$$

$$C = \underbrace{\frac{kaFXo}{Vd(ka - K)}}_{I}(e^{-Kt} - e^{-kat})$$

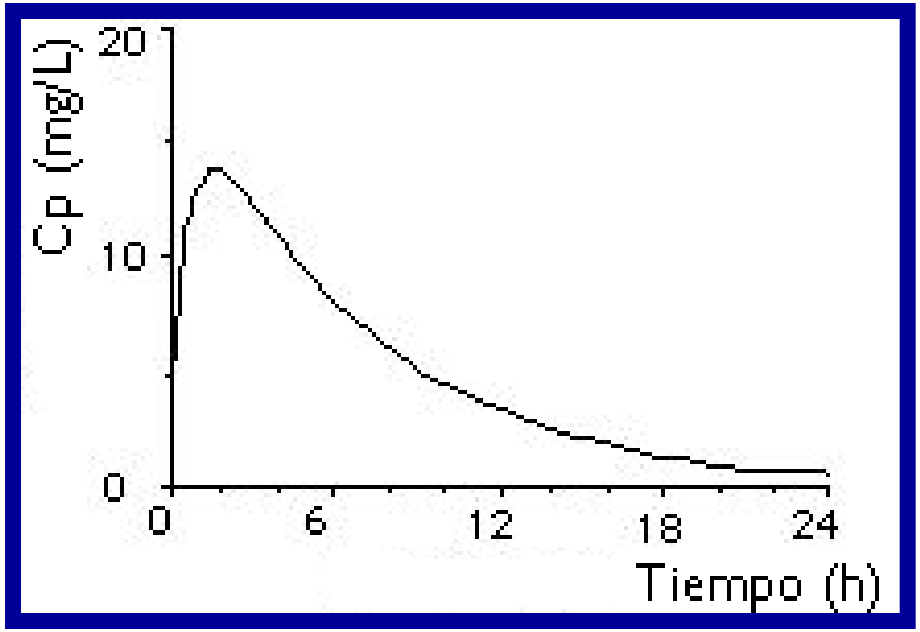
F = fracción de la dosis administrada Xo que se absorbe luego de su administración extravascular

$$C = I \cdot (e^{-Kt} - e^{-kat})$$

ADMINISTRACIÓN EXTRAVASCULAR

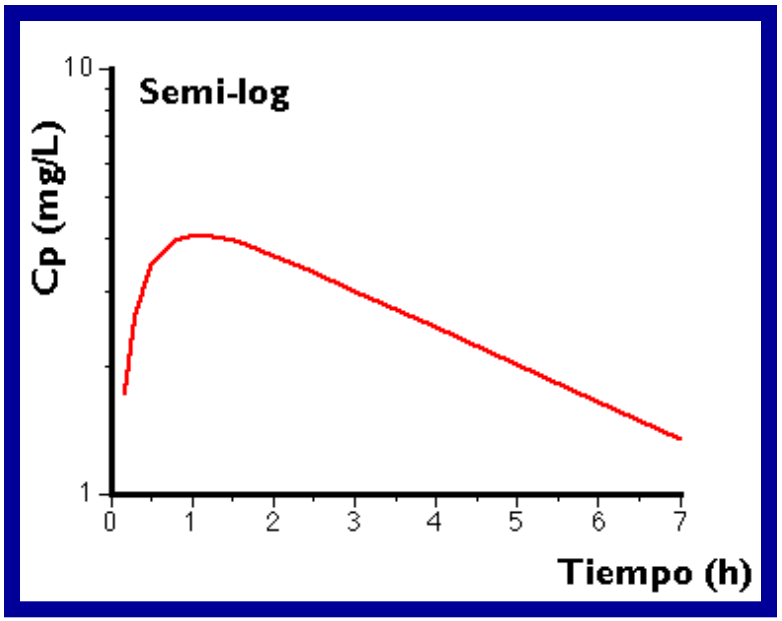
Absorción de Primer Orden

Modelo Monocompartimental



Reconocimiento del modelo

$$C = I \cdot (e^{-Kt} - e^{-kat})$$



ADMINISTRACIÓN EXTRAVASCULAR

$$C = I \cdot (e^{-Kt} - e^{-kat})$$

$$I = \frac{kaFXo}{Vd(ka - K)}$$

$$\text{Ln}\, C_{LL} = \text{Ln}\, I - Kt$$

ka > K $\qquad e^{-kat} \longrightarrow$ Aproxima a cero

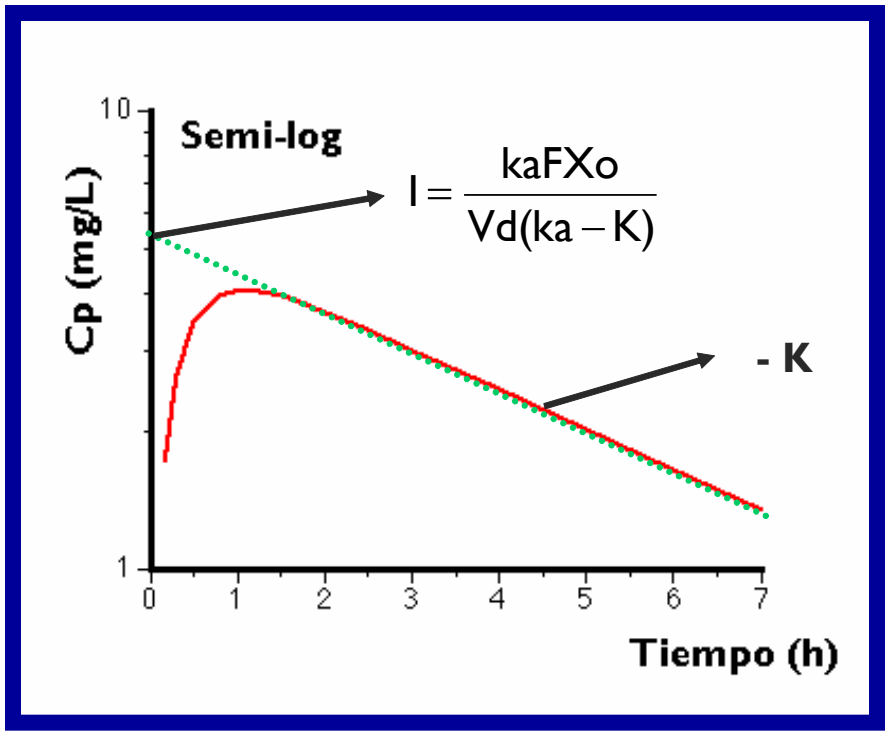
$$C = I \cdot e^{-Kt} \longrightarrow$$

Describe la fase posterior a la absorción.
Proceso monoexponencial.

$$C_{LL} = I \cdot e^{-Kt}$$

Pendiente = K $\qquad$ Intercepto = I

ADMINISTRACIÓN EXTRAVASCULAR



ADMINISTRACIÓN EXTRAVASCULAR

Aplicación del método de los residuos

$$C_{LL} = I \cdot e^{-Kt}$$

$$C = I \cdot (e^{-Kt} - e^{-kat})$$

$$C_{Res} = C_{LL} - C$$

Concentraciones residuales

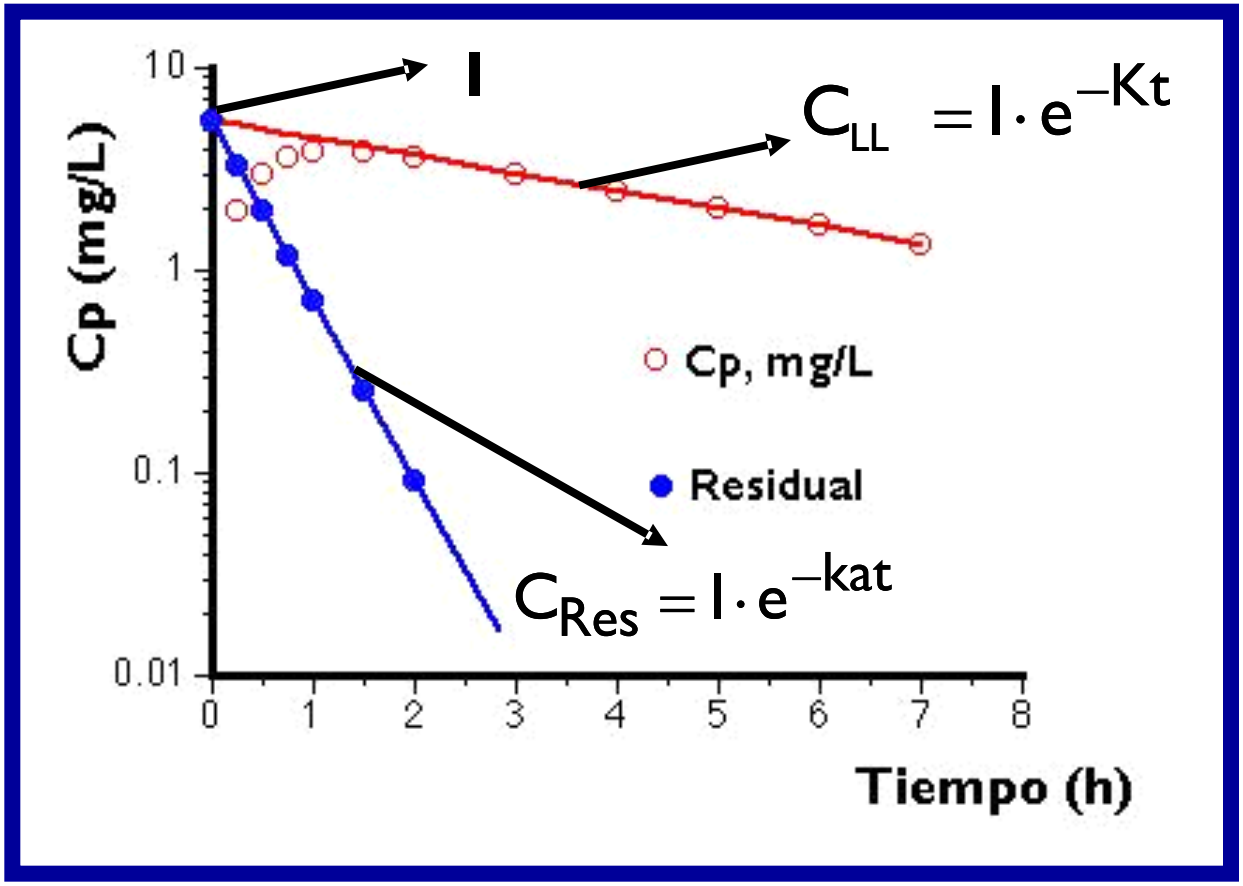
$$C_{Res} = I \cdot e^{-kat}$$

$$LnC_{Res} = Ln \cdot I - kat$$

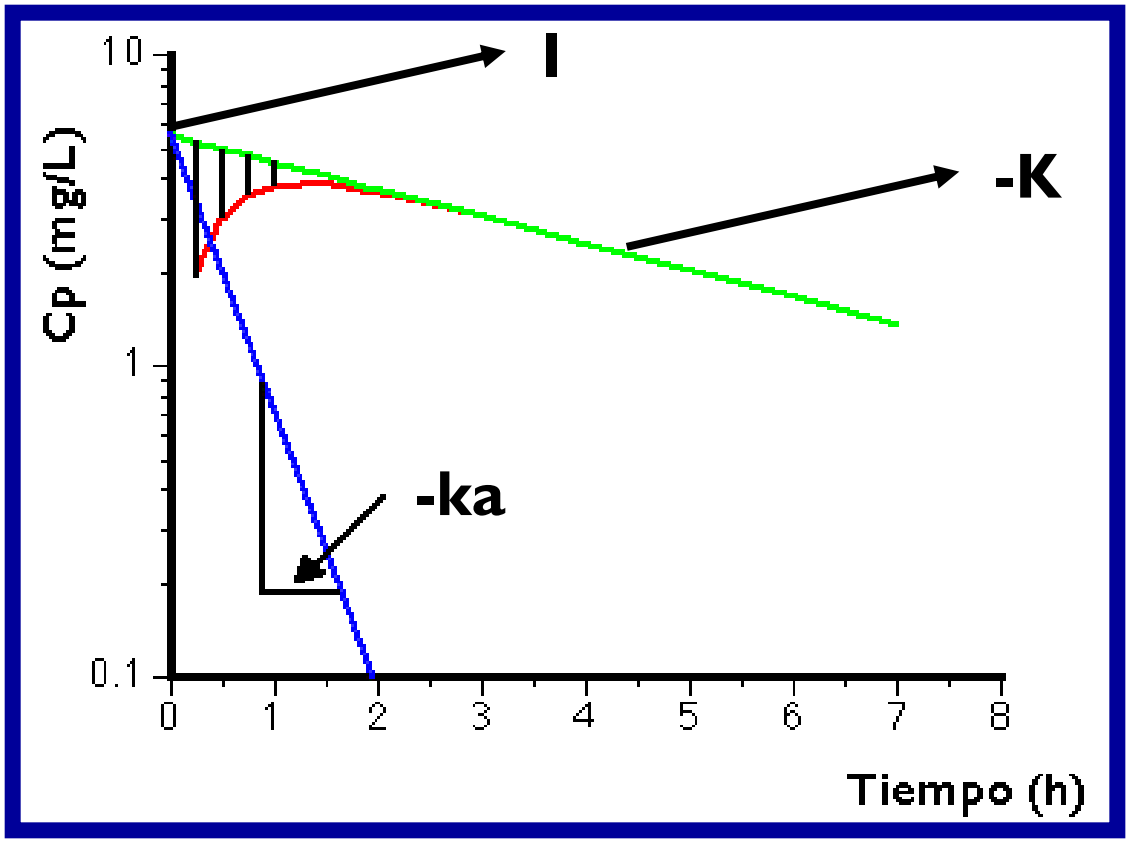
Pendiente = ka

Intercepto = I

ADMINISTRACIÓN EXTRAVASCULAR

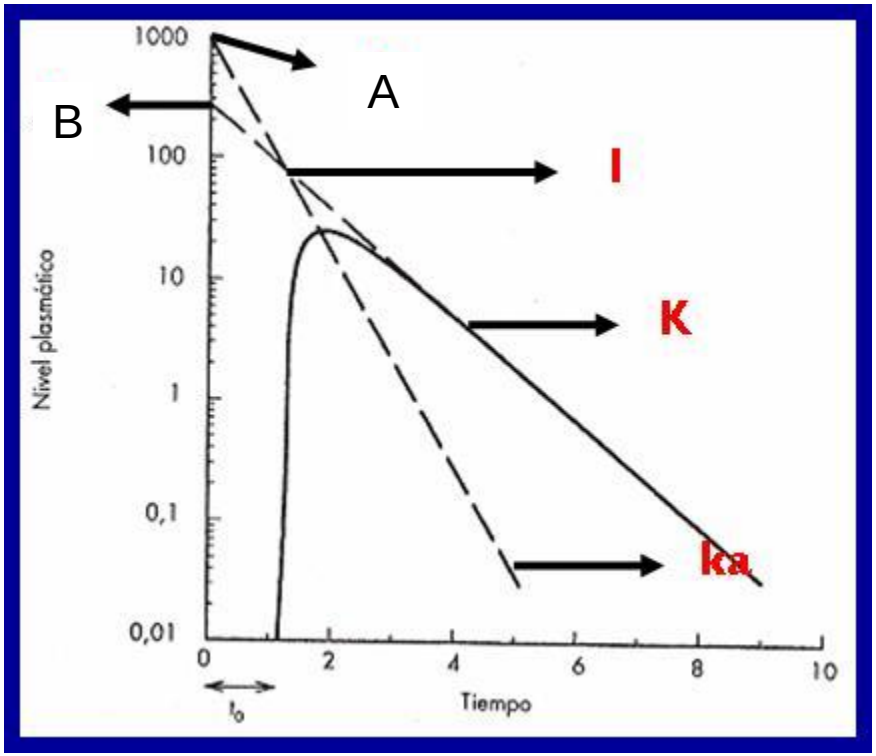


ADMINISTRACIÓN EXTRAVASCULAR



ADMINISTRACIÓN EXTRAVASCULAR

Tiempo de latencia: t_{lat}



ADMINISTRACIÓN EXTRAVASCULAR

$$\ln C_{LL} = \ln B - Kt$$

$$\ln C_{Res} = \ln A - k_a t$$

¿Cuándo se produce el tiempo de latencia?

$$t_{lat} = \frac{\ln A/B}{ka - K}$$

$$C = I \cdot (e^{-K(t-t_{lat})} - e^{-ka(t-t_{lat})})$$

ADMINISTRACIÓN EXTRAVASCULAR

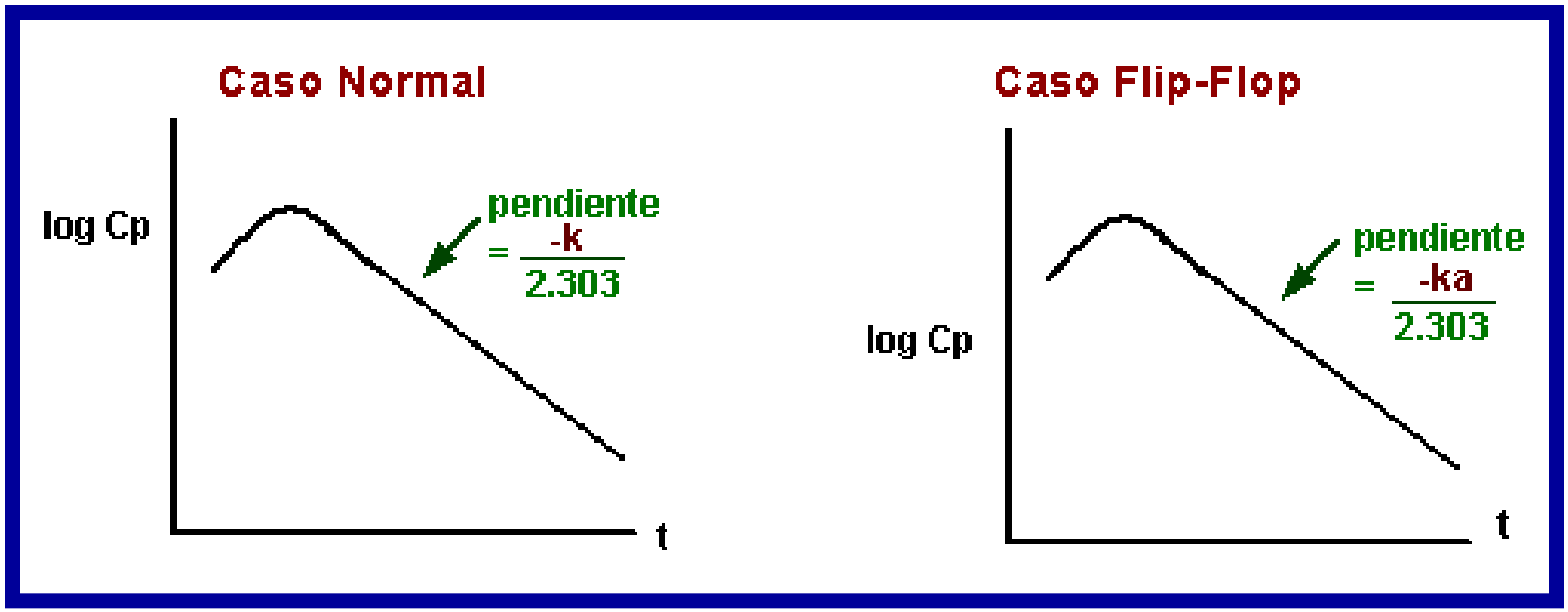
ka > K

ka < K

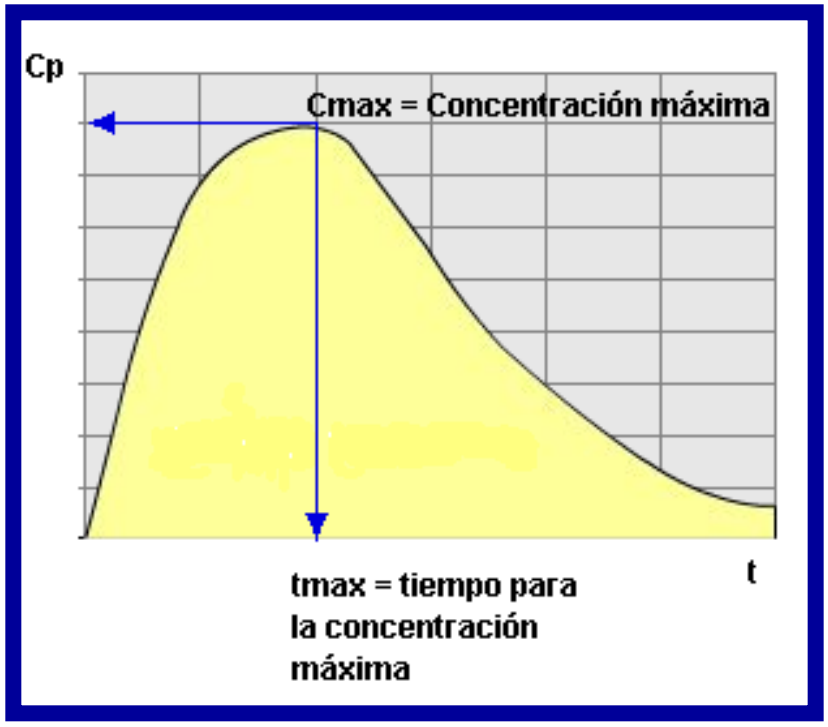
Modelo "Flip –Flop"

Fármacos de rápida eliminación

ADMINISTRACIÓN EXTRAVASCULAR



ADMINISTRACIÓN EXTRAVASCULAR



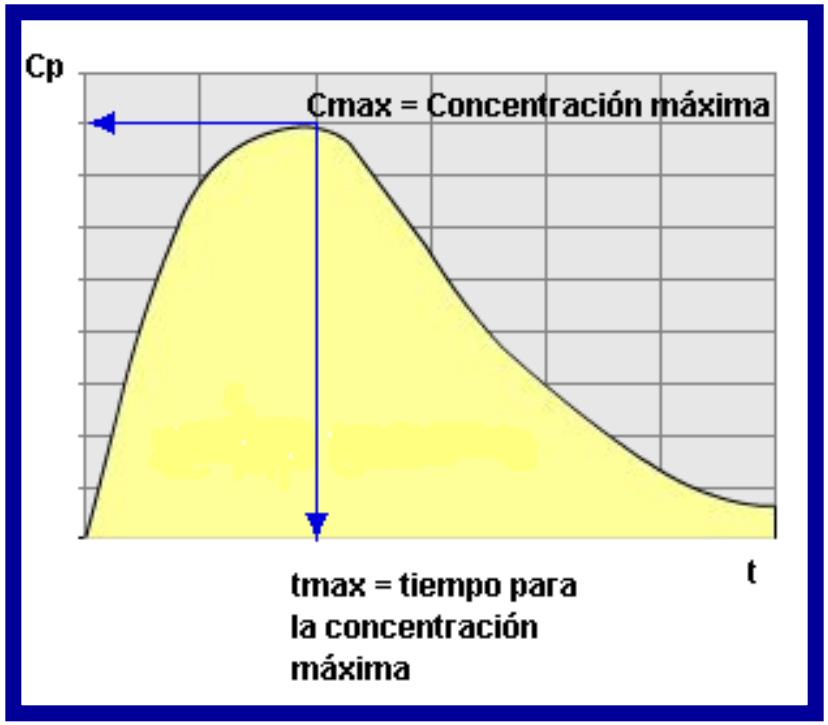
$$\frac{dC}{dt} = 0$$

$$C = I \cdot (e^{-Kt} - e^{-kat})$$

$$\frac{dC}{dt} = I \cdot \frac{e^{-Kt}}{-K} - I \cdot \frac{e^{-kat}}{-ka}$$

Cuando dC/dt es cero, entonces t es t máximo

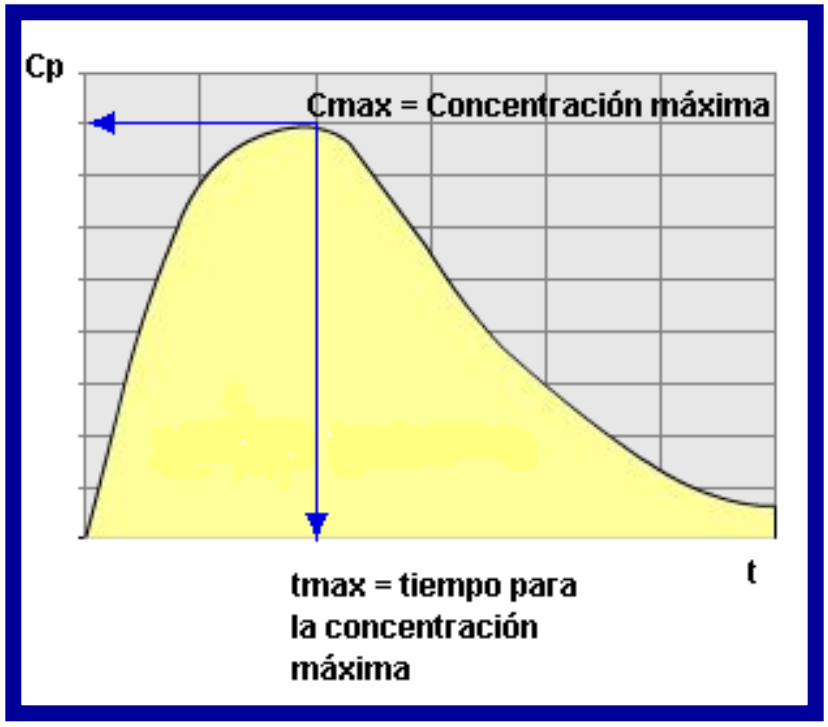
ADMINISTRACIÓN EXTRAVASCULAR



$$\frac{dC}{dt} = 0$$

$$I \cdot \frac{e^{-Ktmax}}{-K} = I \cdot \frac{e^{-katmax}}{-ka}$$

ADMINISTRACIÓN EXTRAVASCULAR



$$t_{máx} = \frac{\ln ka/K}{ka - K}$$

$$C_{máx} = \frac{kaFXo}{(ka - K)Vd}\left(e^{-Kt_{máx}} - e^{-kat_{máx}}\right)$$

$$C_{máx} = \frac{FXo}{Vd}e^{-Kt_{máx}}$$

ADMINISTRACIÓN EXTRAVASCULAR

$$(ABC)_0^{\infty} = \int_0^{\infty} Cdt = \frac{kaFXo}{(ka - K)Vd} \int_0^{\infty} (e^{-Kt} - e^{-kat})dt$$

$$(ABC)_0^{\infty} = \frac{kaFXo}{(ka - K)Vd}\left[\frac{1}{K} - \frac{1}{ka}\right]$$

$$(ABC)_0^{\infty} = \int_0^{\infty} Cdt = \frac{FXo}{VdK} = \frac{FXo}{Clearance}$$

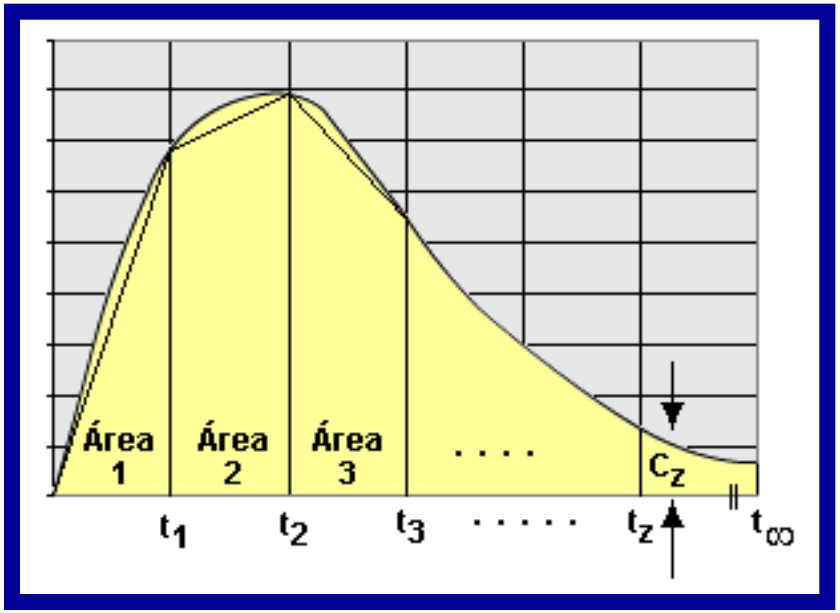
$$\boxed{Cl = \frac{FX_o}{ABC_0^{\infty}}}$$

Ecuación modelo independiente

ADMINISTRACIÓN EXTRAVASCULAR

Cálculo Área bajo la Curva – Método de los Trapecios

$$\text{Área del Trapecio} = \frac{y_1 + y_2}{2}(x_2 - x_1)$$



$$\text{Área 1} = \frac{(C_1 + 0)}{2} \cdot (t_1 - 0)$$

$$\text{Área 2} = \frac{(C_1 + C_2)}{2} \cdot (t_2 - t_1)$$

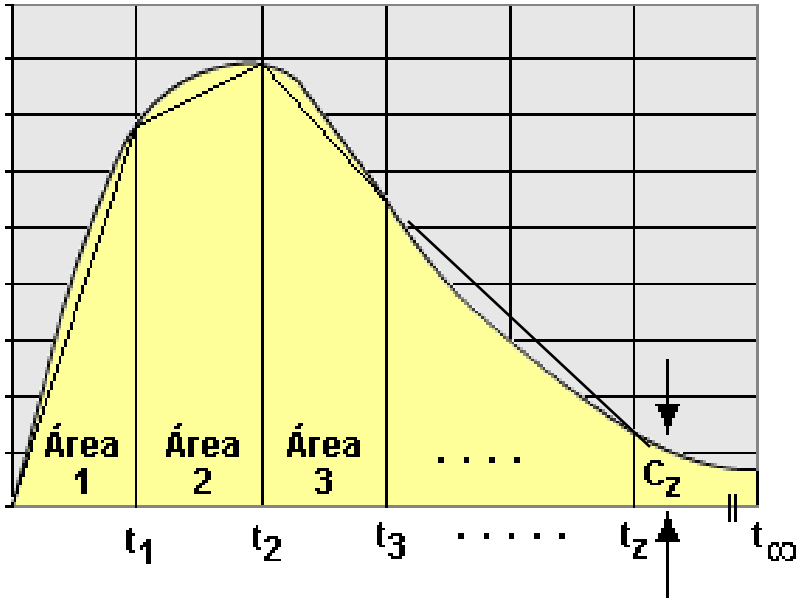
$$\text{Área 3} = \frac{(C_2 + C_3)}{2} \cdot (t_3 - t_2)$$

$$\text{Área z a } \infty = \frac{C_z}{k}$$

$$\text{Área total bajo la curva } (AUC|_0^\infty) = \text{Área 1} + \text{Área 2} + \text{Área 3} + \ldots + \frac{C_z}{k}$$

Cálculo Área bajo la Curva – Método de los Trapecios logarítmicos

$$\text{Área del Trapecio} = \frac{C_1 - C_2}{\ln (C_1/C_2)} (t_2 - t_1)$$



Área total bajo la curva $(AUC|_0^\infty) =$ Área 1 + Área 2 + Área 3 + ... $+ \frac{C_z}{k}$

Fundamentos para el cálculo por el sistema de área logarítmica

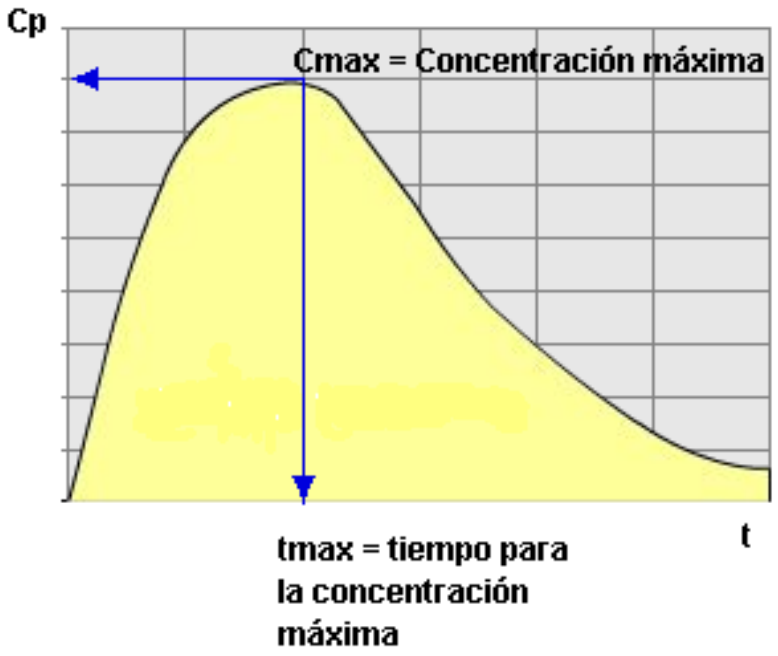
- **Las funciones de ingreso y disposición son funciones exponenciales**
- **Se comete un error al unir ambas concentraciones que forman el trapecio por una línea recta**
- **Estos errores son por defecto cuando las Cpl van en aumento y por exceso cuando disminuyen**
- **El error es mayor a mayor intervalo entre ambas muestras**
- **Si la vida media de eliminación es corta, la curva es muy curva y el error es mayor que cuando la vida media es larga.**

Problemas en la aplicación del método logarítmico

- **No se puede aplicar desde el tiempo 0,0**
- **No es aplicable cuando existen 2 concentraciones consecutivas iguales**

$$\text{Área del Trapecio} = \frac{C_1 - C_2}{\ln (C_1/C_2)} (t_2 - t_1)$$

Aplicación del método logarítmico



- Se aplica el método lineal hasta Cmax, donde los intervalos de toma de muestra son más cortos y, por lo tanto, el error es menor
- Desde la Cmax en adelante se aplica el método logarítmico

Modelo de un compartimento.
ADMINISTRACIÓN EXTRAVASCULAR

$$\frac{dXu}{dt} = k_u \cdot X$$

dXu/dt = velocidad de excreción de fármaco en forma inalterada

Xu = cantidad de fármaco inalterado eliminado en la orina en tiempo t

ku = constante de velocidad de excreción renal de primer orden aparente

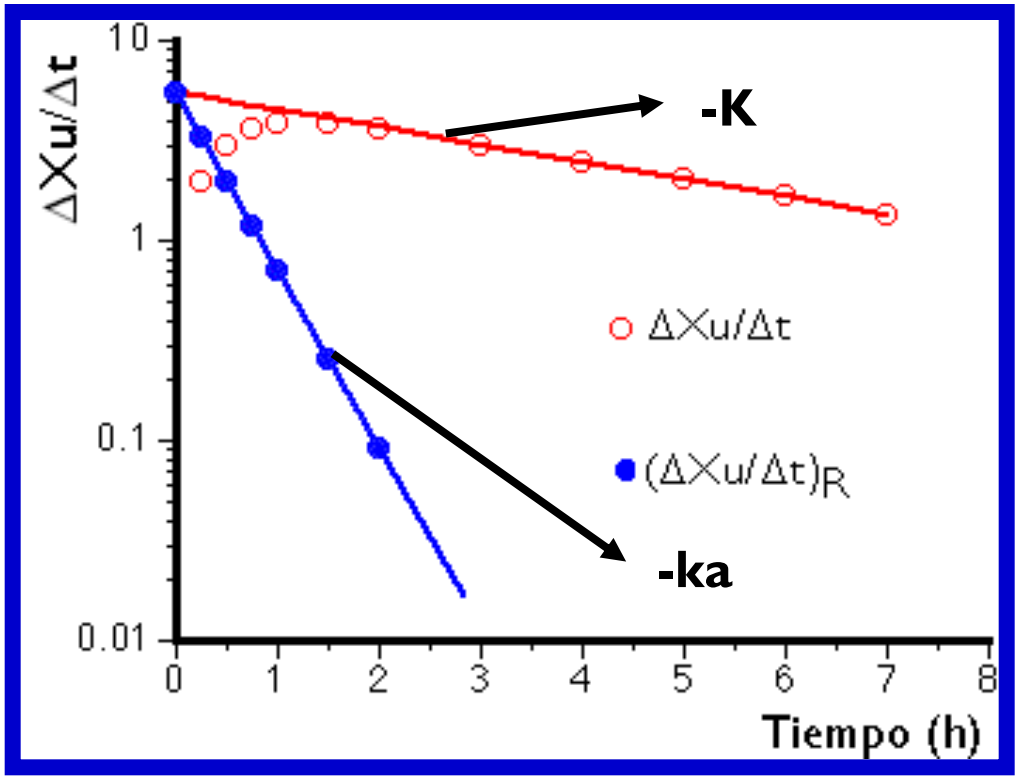
$$X = \frac{kaFXo}{ka - K}(e^{-Kt} - e^{-kat})$$

$$X = \frac{kaFXo}{ka - K}(e^{-Kt} - e^{-kat})$$

$$\frac{\Delta Xu}{\Delta t} \approx \frac{dXu}{dt} = \frac{ku \cdot ka \cdot FXo}{ka - K}(e^{-Kt_m} - e^{-kat_m})$$

¿forma de esta curva?
¿qué es tm?
¿parámetros que se obtienen?

ADMINISTRACIÓN EXTRAVASCULAR



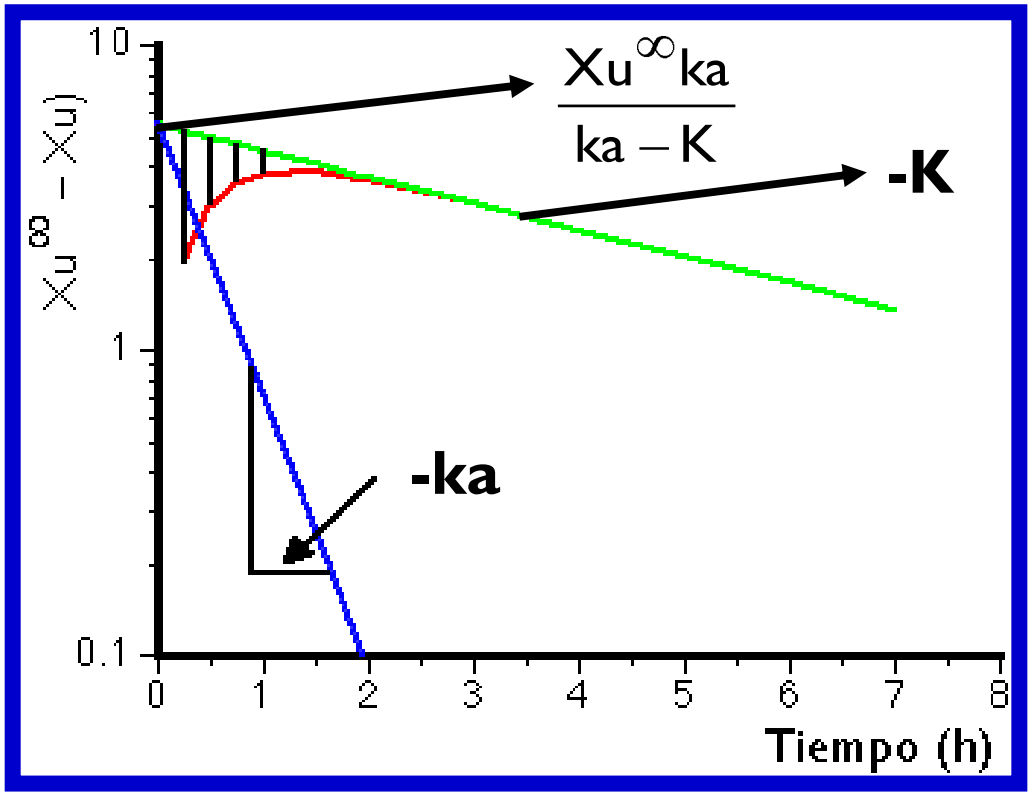
ADMINISTRACIÓN EXTRAVASCULAR

$$Xu = \frac{ku \cdot ka \cdot FXo}{K}\left[\frac{1}{ka} + \frac{e^{-kat}}{K - ka} - \frac{K \cdot e^{-kat}}{ka \cdot (K - ka)}\right]$$

$$X_u^{\infty} = \frac{ku \cdot FXo}{K}$$

$$X_u^{\infty} - X_u = \frac{X_u{}^{\infty}}{ka - K}(ka \cdot e^{-Kt} - K \cdot e^{-kat})$$

ADMINISTRACIÓN EXTRAVASCULAR



¿parámetros que se obtienen?

Dosis múltiple

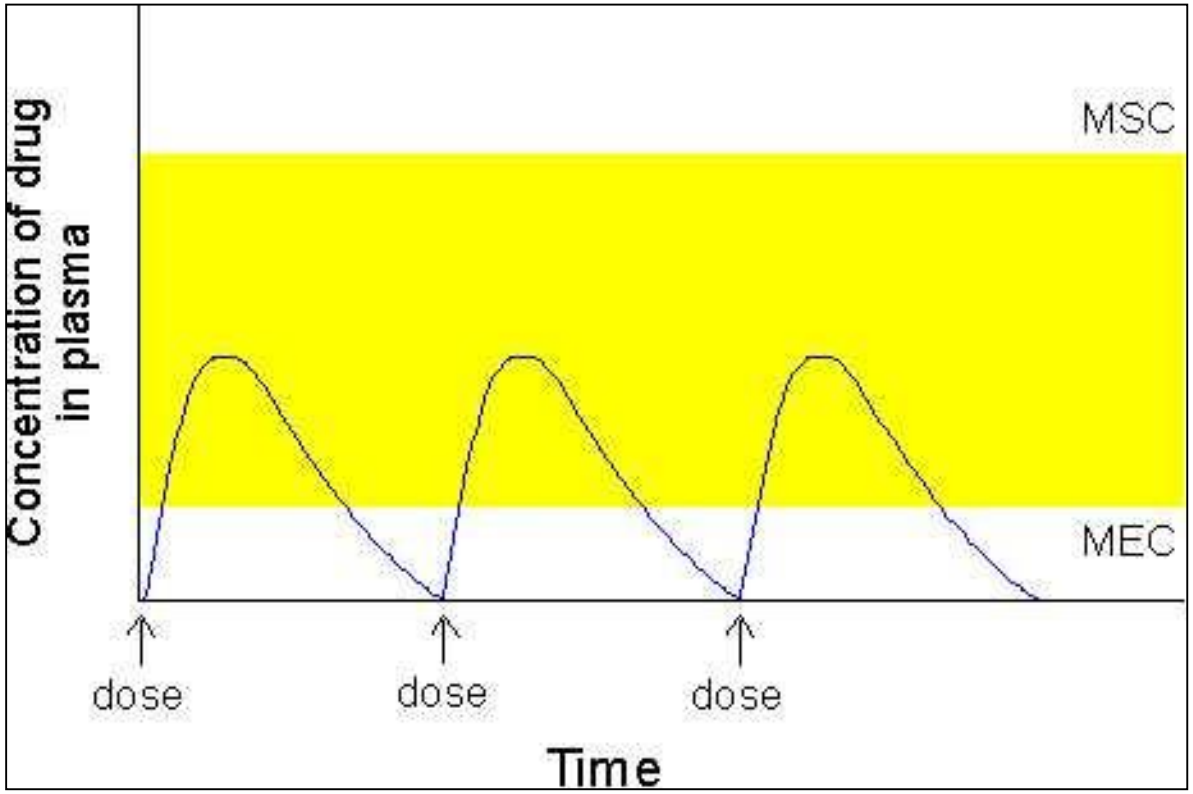
Dra. María Nella Gai H
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Universidad de Chile

- Conceptualmente, se asemeja a la infusión intravenosa
- Se administra en intervalos de dosificación
- Existe una dosis (Xo) y un intervalo (τ)
- Debe producirse el fenómeno de acumulación.
- Como la dosis no se administra en forma continua, se producen fluctuaciones

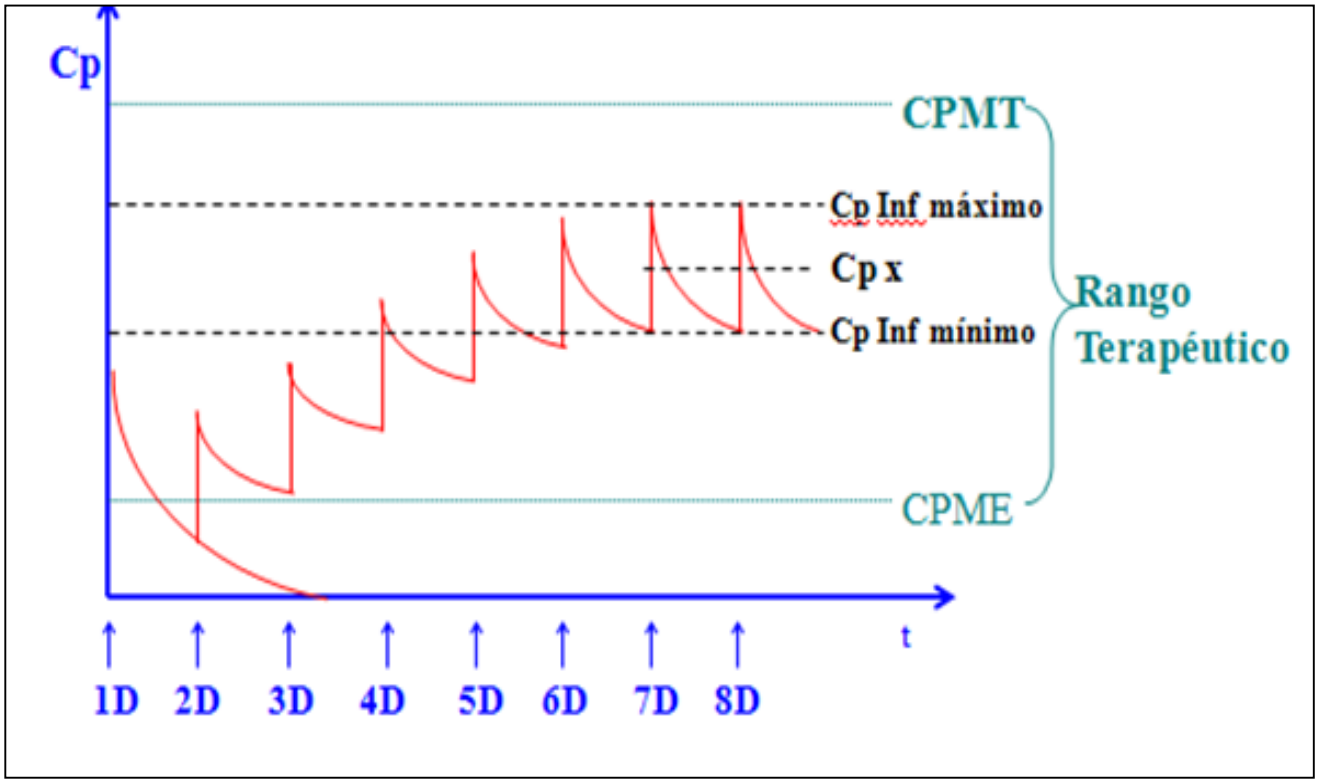
- 240 mg cada 24 horas
- 120 mg cada 12 horas
- 80 mg cada 8 horas
- 60 mg cada 6 horas
- 40 mg cada 4 horas
- 10 mg cada 1 hora
- Si se compara infusión iv con dosis múltiple, se obtiene la misma concentración promedio, pero con diferentes fluctuaciones (máxima y mínima)

- Una dosis y un intervalo de administración ¿siempre es dosis múltiple?

En farmacocinética: dosis múltiple ≠ dosis repetidas



Dosis múltiple



Dosis repetidas

Fármaco	Vida media (h)	Intervalo dosis
Amoxicilina	1.2	6
Furosemida	1.5	12
Gentamicina	2	8
Insulina	1.75	12
Metformina	1.5	8

Dosis múltiple

Fármaco	Vida media (h)	Intervalo dosis
Tiroxina	110	24
Digoxina	43	24
Clonazepam	27	8-12
Litio	24	12
Diazepam	32	8-12

Concentración promedio en el EE

$$C_{EE}\ \text{inf}\ iv = \frac{k_0}{KVd}$$

$$C_{EE}^{promedio} = \boxed{\frac{X_o}{K \cdot Vd}} \cdot \tau$$

$$C_{EE}^{promedio} = \frac{ABC}{\tau}$$

$$X_1^{\max} = X_0$$

$$X_1^{\min} = X_0 \cdot e^{-K\tau}$$

$$X_2^{\max} = X_1^{\min} + X_0$$

$$X_2^{\max} = X_0 \cdot e^{-K\tau} + X_0$$

$$X_2^{\max} = X_0\left(1 + e^{-K\tau}\right)$$

$$X_2^{\min} = X_2^{\max} \cdot e^{-K\tau}$$

$$X_2^{\min} = X_0\left(1+e^{-K\tau}\right)\cdot e^{-K\tau}$$

$$X_2^{\min} = X_0\left(e^{-K\tau}+e^{-2K\tau}\right)$$

$$X_3^{\max} = X_2^{\min} + X_0$$

$$X_3^{\max} = X_0 + X_0\left(e^{-K\tau}+e^{-2K\tau}\right)$$

$$X_3^{\max} = X_0\left(1 + e^{-K\tau} + e^{-2K\tau}\right)$$

$$X_3^{\min} = X_3^{\max} \cdot e^{-K\tau}$$

$$X_3^{\min} = X_0\left(e^{-K\tau} + e^{-2K\tau} + e^{-3K\tau}\right)$$

$$X_N^{\max} = X_0\left(1 + e^{-K\tau} + e^{-2K\tau} + e^{-3K\tau} + \ldots\ldots + e^{-(N-1)K\tau}\right)$$

$$X_N^{\min} = X_0\left(e^{-K\tau} + e^{-2K\tau} + e^{-3K\tau} + \ldots\ldots + e^{-NK\tau}\right)$$

Si al primer paréntesis le llamamos r:

¿Cómo se puede identificar el segundo?

$r * e^{-K\tau}$

$$X_N^{\max} = X_o \cdot r$$

$$X_N^{\min} = X_0 \cdot r \cdot e^{-K\tau}$$

Si se resta: $\mathbf{r - r\, e^{-K\tau}}$

$$\mathbf{r - r\, e^{-K\tau} = 1 - e^{-NK\tau}}$$

$$r = \frac{1 - e^{-NK\tau}}{1 - e^{-K\tau}}$$

$$X_N^{\max} = X_0 \left(\frac{1 - e^{-NK\tau}}{1 - e^{-K\tau}} \right)$$

$$C_N^{\max} = \frac{X_0}{Vd} \left(\frac{1 - e^{-NK\tau}}{1 - e^{-K\tau}} \right)$$

$$X_N^{\min} = X_0 \left(\frac{1 - e^{-NK\tau}}{1 - e^{-K\tau}} \right) \cdot e^{-K\tau}$$

$$C_N^{\min} = \frac{X_0}{Vd} \left(\frac{1 - e^{-NK\tau}}{1 - e^{-K\tau}} \right) \cdot e^{-K\tau}$$

$$C_{\infty}^{\max} = \frac{X_0}{Vd}\left(\frac{1}{1-e^{-K\tau}}\right)$$

$$C_{\infty}^{\min} = \frac{X_0}{Vd}\left(\frac{1}{1-e^{-K\tau}}\right)\cdot e^{-K\tau}$$

Después de la administración de varias dosis, se llega a un estado estacionario, con fluctuación constante

Factor de acumulación R

- Se define como el número de veces que se acumula la dosis cuando se llega al estado estacionario.

$$R = \frac{C_{\infty}^{Max}}{C_1^{\max}} = \frac{C_{\infty}^{Min}}{C_1^{\min}} = \frac{1}{1 - e^{-K\tau}}$$

- Es adimensional

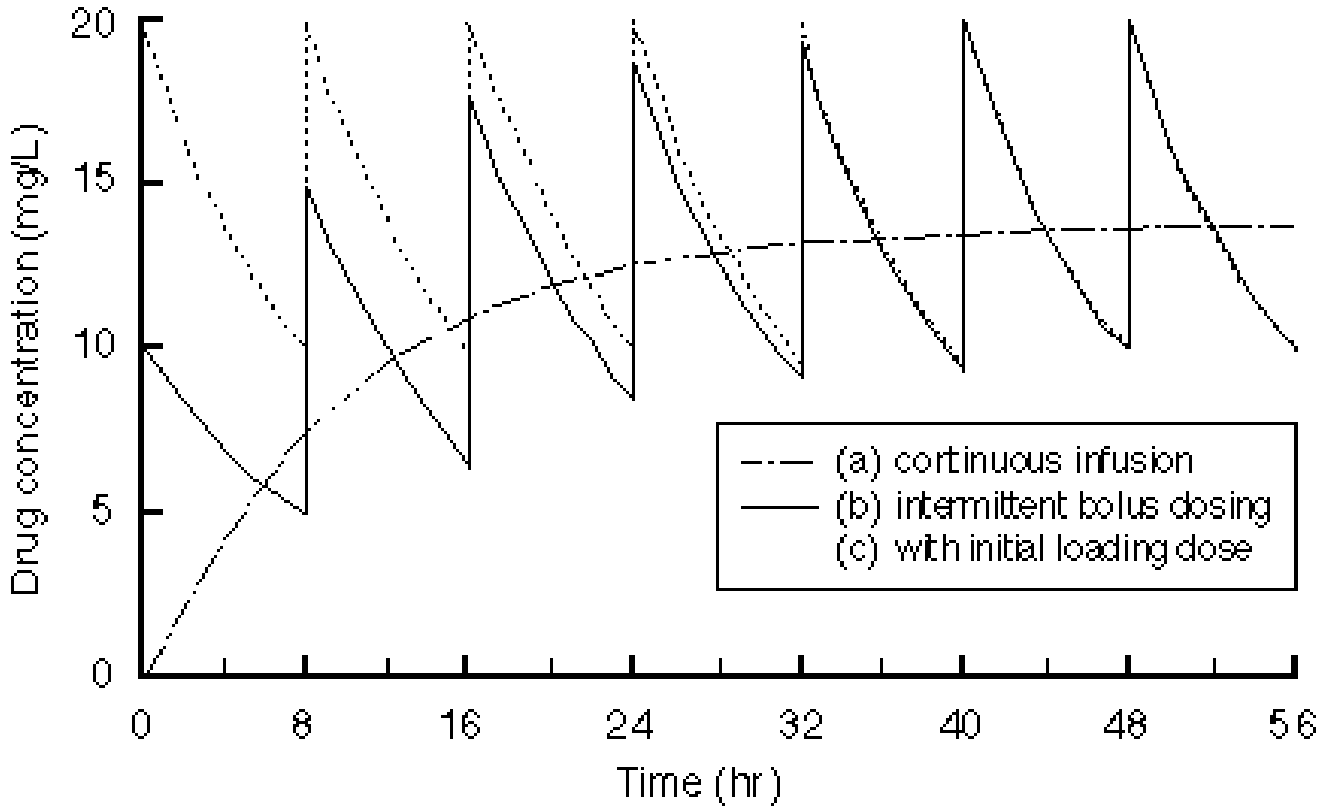
Vida media	R
1	2
2	1.33
3	1.14
4	1.07
0.5	3.4
0.2	7.7

¿Cuánto tiempo se necesita para llegar al EE?

- Igual que en la administración de infusión
- Si es muy largo, administrar dosis de carga
- Recordar que la dosis de carga depende del Vd y que lo que se debe reponer en las dosis siguientes es lo perdido en el intervalo.

Infusión fue de 60 mg/h

Dosis múltiple fue de 360 mg/6horas



Función para transformar dosis simple en múltiple

$$\left(\frac{1-e^{-N\lambda i\tau}}{1-e^{-\lambda i\tau}} \right)$$

- λi es la constante de velocidad del proceso que se quiere transformar en dosis múltiple
- Ejemplos:
- bolus iv 1 y 2 compartimentos
- Administración extravascular 1 y 2 comp

1 compartimento bolus iv

- Dosis simple:

$$C = \frac{Xo}{Vd} \cdot e^{-Kt}$$

- Dosis múltiple

$$C = \frac{Xo}{Vd}\left[\frac{1-e^{-NK\tau}}{1-e^{-K\tau}}\right] \cdot e^{-Kt}$$

2 compartimentos bolus iv

- Dosis simple

$$C = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

- Dosis múltiple

$$C = A\left[\frac{1-e^{-N\alpha\tau}}{1-e^{-\alpha\tau}}\right] \cdot e^{-\alpha t} + B\left[\frac{1-e^{-N\beta\tau}}{1-e^{-\beta\tau}}\right] \cdot e^{-\beta t}$$

Administración extravascular. 1 compartimento

$$C = \underbrace{\frac{kaFXo}{Vd(ka-K)}}_{I}(e^{-Kt} - e^{-kat})$$

$$C = \frac{k_a FXo}{Vd(k_a - K)}\left[\left(\frac{1-e^{-NK\tau}}{1-e^{-K\tau}}\right)e^{-Kt} - \left(\frac{1-e^{-Nk_a\tau}}{1-e^{-k_a\tau}}\right)e^{-k_a t}\right]$$

$$C = \frac{k_a FXo}{Vd(k_a - K)}\left[\left(\frac{1}{1-e^{-K\tau}}\right)e^{-Kt} - \left(\frac{1}{1-e^{-k_a\tau}}\right)e^{-k_a t}\right]$$

t es cualquier tiempo entre 0 y τ

$$\frac{C_{\inf}}{C_1} = \frac{\frac{k_a FXo}{Vd(k_a - K)}\left[\left(\frac{1}{1-e^{-K\tau}}\right)e^{-Kt} - \left(\frac{1}{1-e^{-k_a\tau}}\right)e^{-k_a t}\right]}{\frac{k_a FXo}{Vd(k_a - K)}\left[e^{-Kt} - e^{-k_a t}\right]} = R$$

Como habitualmente la próxima dosis se da cuando ha acabado la absorción:

$$\frac{C_{\inf}}{C_1} = \frac{\frac{k_a FXo}{Vd(k_a - K)}\left[\left(\frac{1}{1-e^{-K\tau}}\right)e^{-Kt}\right]}{\frac{k_a FXo}{Vd(k_a - K)}\left[e^{-Kt}\right]} = R = \left[\left(\frac{1}{1-e^{-K\tau}}\right)\right]$$

Infusión iv corta en dosis múltiple

$$C = \frac{ko}{KVd}\left(1 - e^{-KT}\right)$$

T tiempo que dura la infusión

$$C = \frac{ko}{KVd}\left(1 - e^{-KT}\right)\frac{1 - e^{-NK(\tau - T)}}{1 - e^{-K(\tau - T)}}$$

Antes de llegar al EE

$$C = \frac{ko}{KVd}\left(1 - e^{-KT}\right)\frac{1}{1 - e^{-K(\tau - T)}}$$

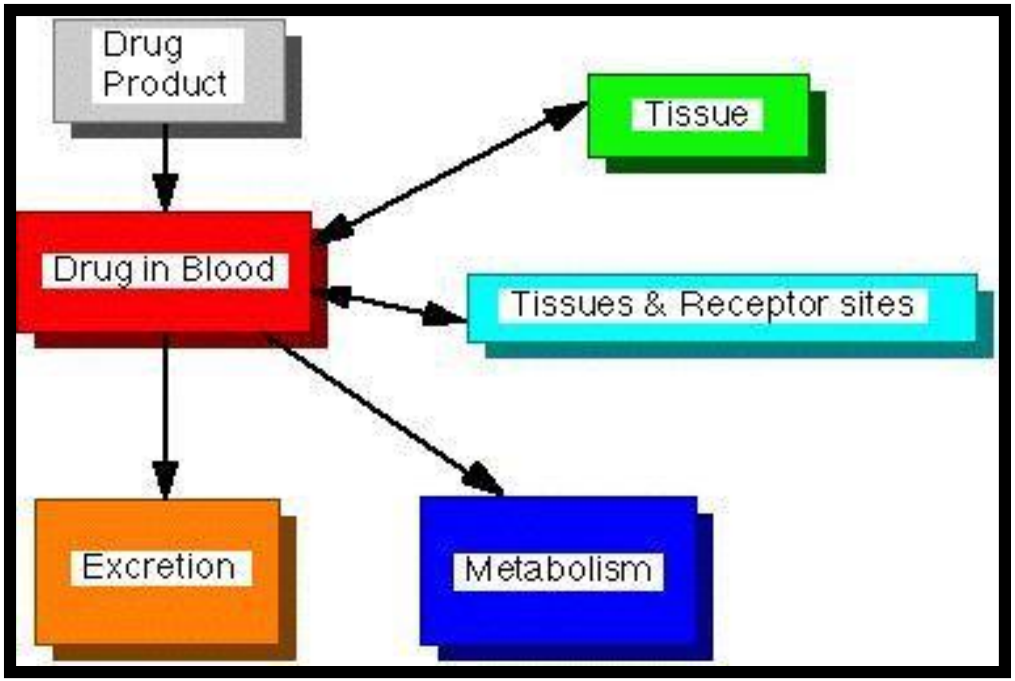
Cuando se llega al EE

UNIVERSIDAD DE CHILE
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica

MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

MODELO DE UN COMPARTIMENTO

El fármaco ingresa a la circulación alcanza un equilibrio de distribución con todo el organismo en forma muy rápida que no es posible medirlo.



Desde el primer momento la concentración plasmática es un reflejo de lo que ocurre en el resto del organismo.

MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

- Ingreso circulación sistémica
- Hay tejidos donde el acceso no es tan rápido
- Requiere un tiempo para alcanzar el equilibrio de distribución en todo el cuerpo.
- Fase de disposición rápida: las concentraciones de medicamento en el plasma disminuyen más rápidamente que en la fase de disposición lenta.
- Fase de disposición lenta: las concentraciones de medicamento en el plasma disminuyen más lentamente por el retorno que se produce desde el compartimento periférico

MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

Se visualiza según el esquema de muestreo sanguíneo (minutos, horas o incluso días).

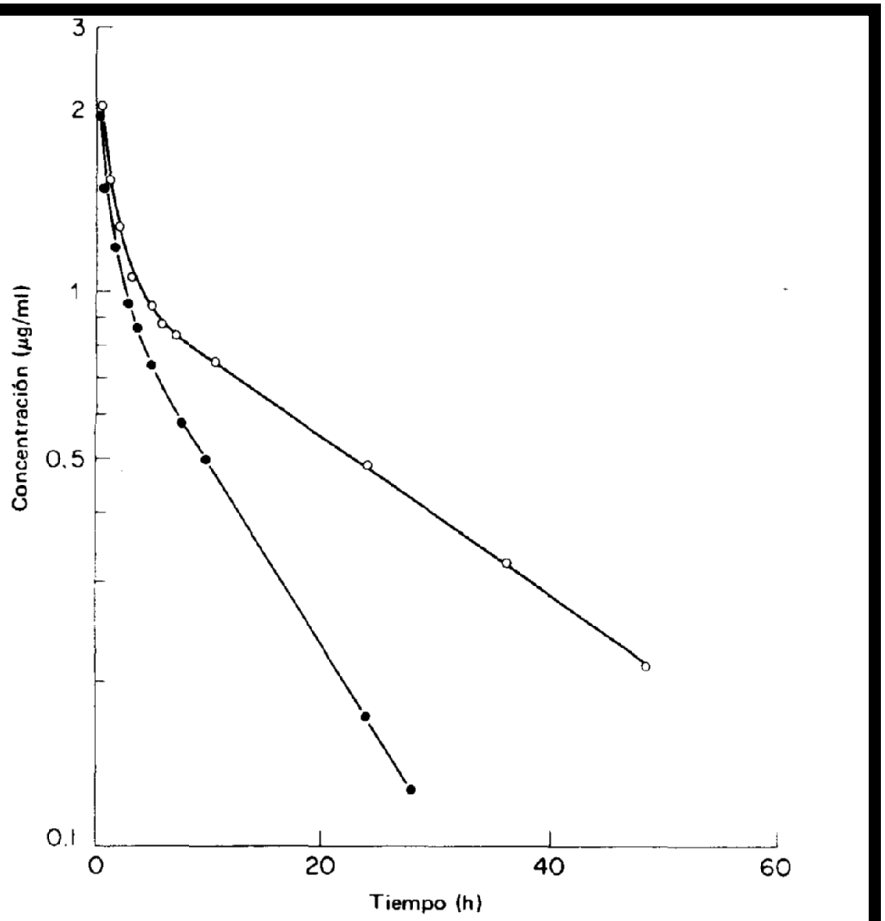


FIG. 2-1. Niveles plasmáticos de griseofulvina tras su administración intravenosa en el hombre. ○: individuo A, dosis = 122 mg; ●: individuo C, dosis = 142 mg. (Tomado de la Ref. 1.)

MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

- ***Compartimento central***: órganos y tejidos altamente irrigados.
- ***Compartimento periférico o tisular***: tejidos que se equilibran en forma lenta con el fármaco. Grado de irrigación y las características físico-químicas del fármaco.
- El proceso de equilibrio de distribución es cuantificable.
- La Cp es un reflejo de lo que ocurre en el organismo sólo después de alcanzado el equilibrio de distribución.

MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

INYECCIÓN INTRAVENOSA

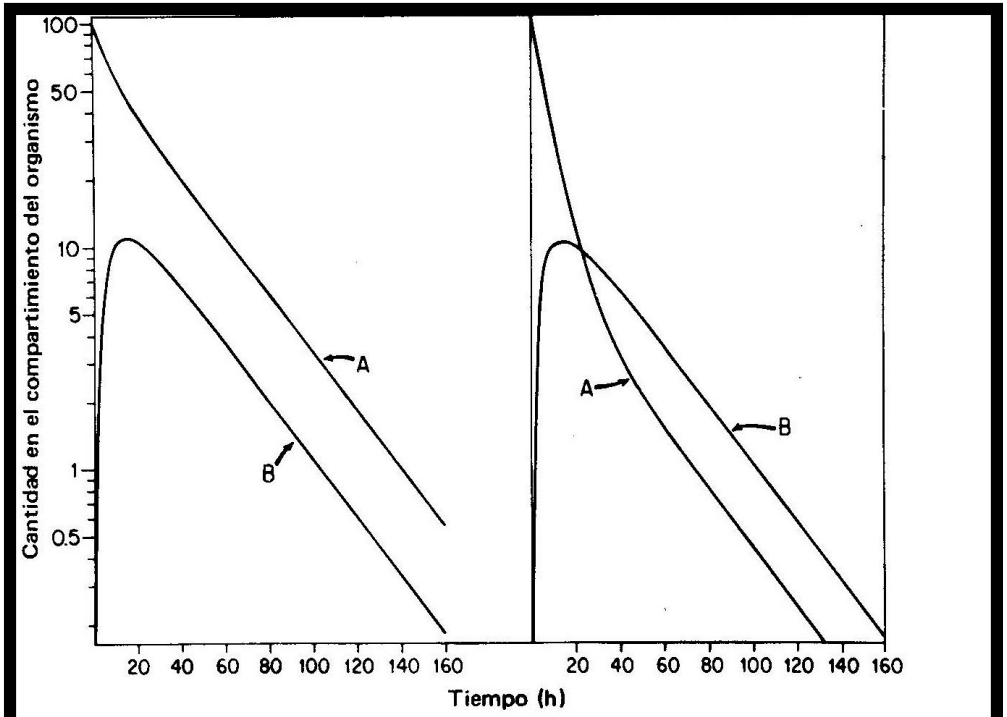
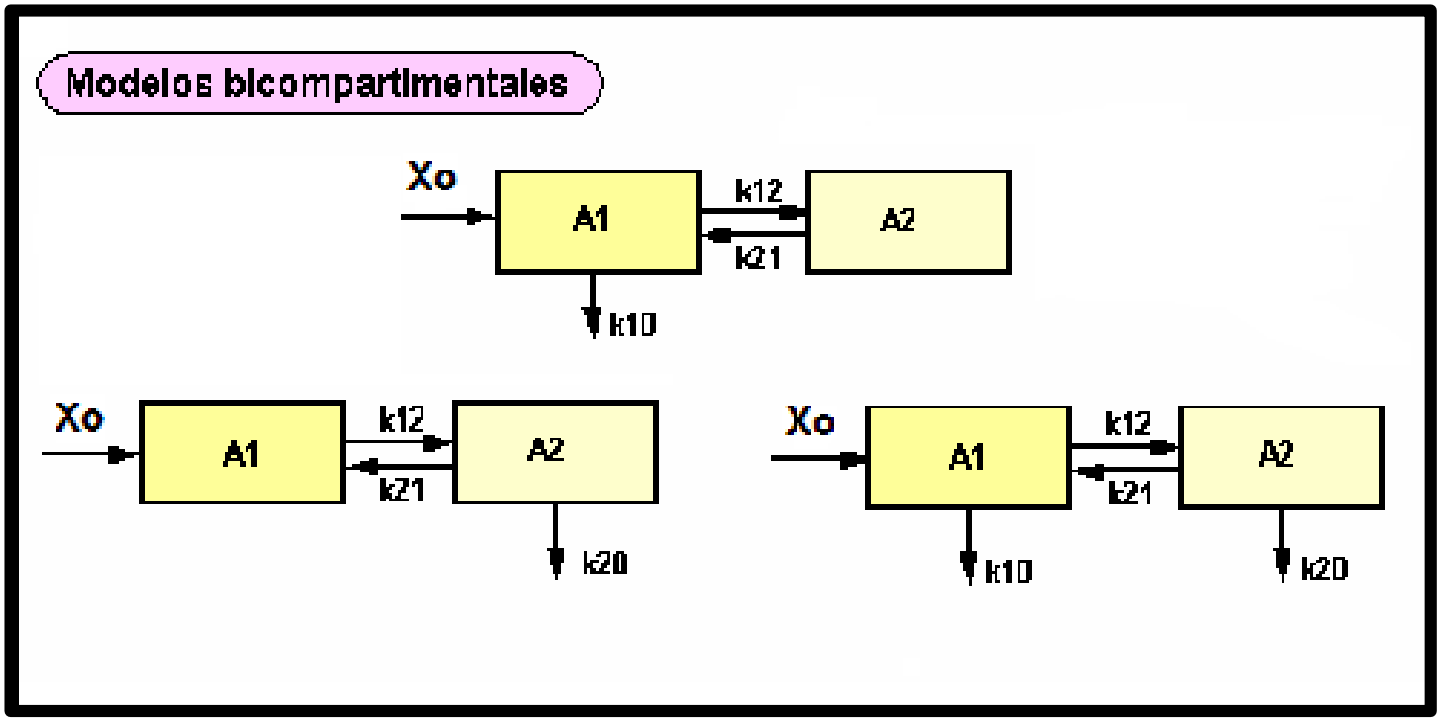


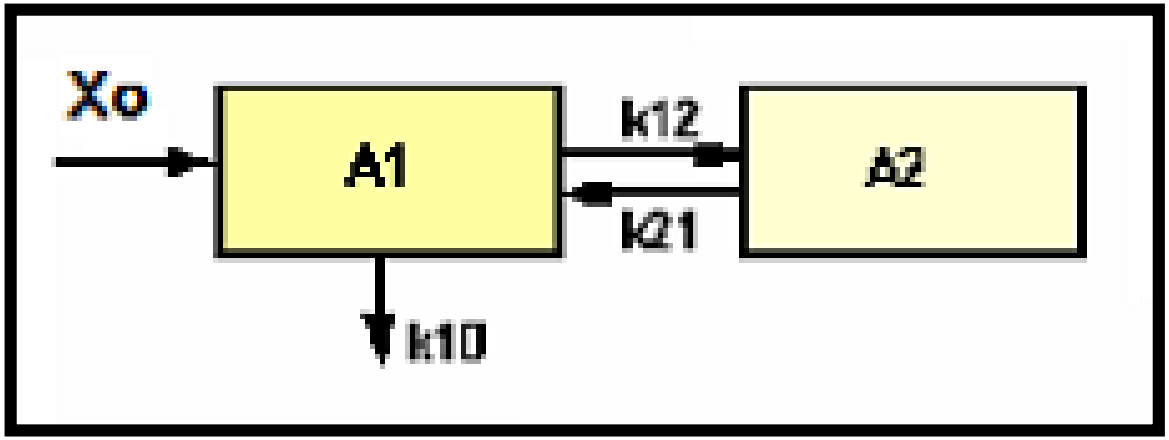
FIG. 2-5. Representaciones semilogarítmicas de las cantidades de medicamento en el compartimiento central (A) y en el periférico (B) en función del tiempo, tras la administración intravenosa de dos medicamentos que confieren al organismo las características farmacocinéticas de un modelo bicompartimental, pero que tienen diferentes características de distribución.

TIPOS DE MODELOS DE DOS COMPARTIMENTOS



MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

INYECCIÓN INTRAVENOSA



MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

INYECCIÓN INTRAVENOSA

$$\frac{dX_c}{dt} = k_{21}X_p - k_{12}X_c - k_{10}X_c$$

X_c : cantidad de fármaco en el compartimento central

X_p : cantidad de fármaco en el compartimento periférico

k_{12} y k_{21} : constantes de velocidad de distribución intercompartimentales, de primer orden

k_{10} : constante de velocidad de eliminación de primer orden del compartimento central

MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

INYECCIÓN INTRAVENOSA

$$C = \frac{X_0(\alpha - k_{21})}{V_c(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{X_0(k_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)} e^{-\beta t}$$

α : constante de velocidad del proceso rápido (fase de disposición rápida). Contiene componentes de distribución y eliminación. No es constante de velocidad de distribución.

β : constante de velocidad de disposición lenta. Contiene componentes de distribución y eliminación. No es constante de velocidad de eliminación.

k_{10} : constante de velocidad de eliminación desde el compartimento central. $k_{10} \neq \beta$

V_c= volumen del compartimento central

MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

INYECCIÓN INTRAVENOSA

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

$$A = \frac{X_0(\alpha - k_{21})}{V_c(\alpha - \beta)} \qquad B = \frac{X_0(k_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)}$$

Durante la fase β ¿por cuáles procesos desaparece fármaco desde el organismo?

k_{10} : constante de velocidad de eliminación desde el compartimento central. $k_{10} \neq \beta$

k_{10} es diferente de β

- k_{10} es la constante de velocidad de **eliminación** desde el compartimento central
- La constante β describe la desaparición del fármaco desde el compartimento central por excreción o por metabolismo o por distribución a otro compartimento, ¿Qué proceso es éste?

MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

INYECCIÓN INTRAVENOSA

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

$\alpha > \beta$ (proceso lento)

$$Ae^{-\alpha t} \longrightarrow \text{Cero}$$

$$C = Be^{-\beta t}$$

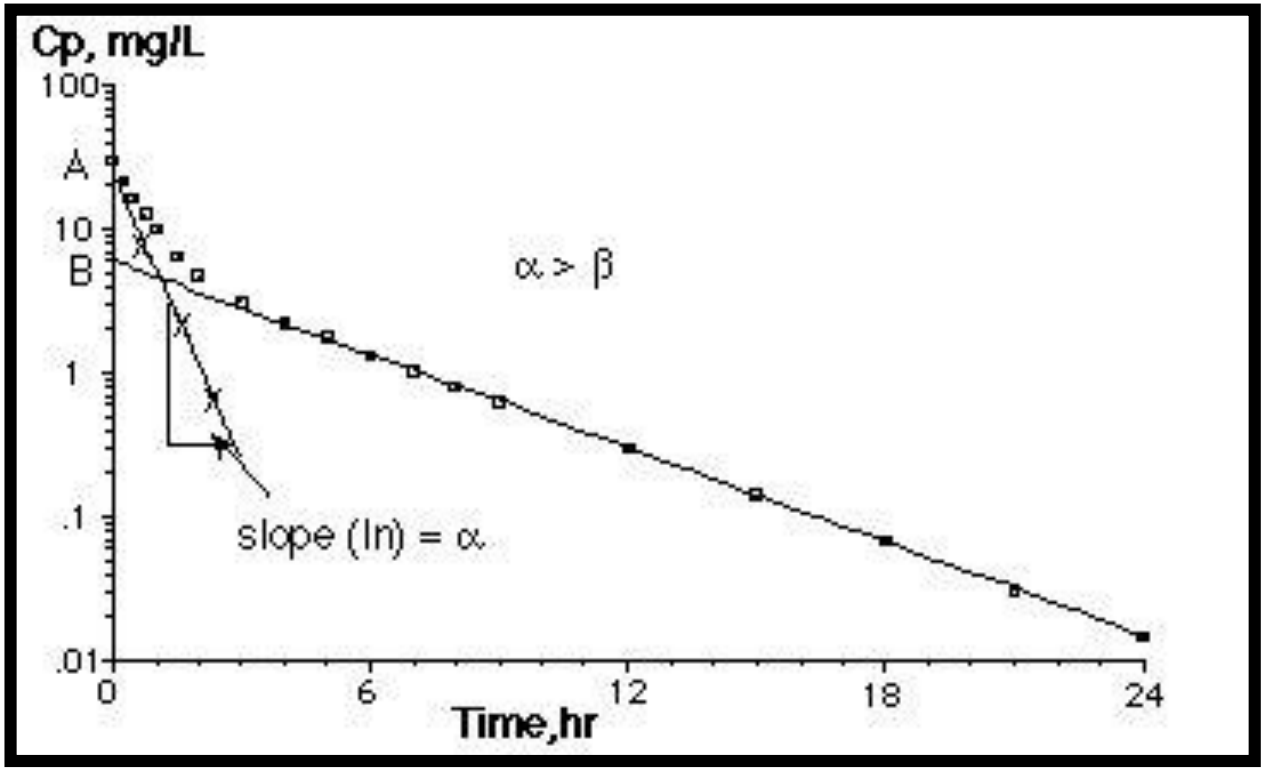
$$LnC = lnB - \beta t$$

$$t_{1/2} = \frac{0{,}693}{\beta}$$

α y A se obtienen por el método de los residuos

MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

INYECCIÓN INTRAVENOSA



MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

INYECCIÓN INTRAVENOSA

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

$$A = \frac{X_0(\alpha - k_{21})}{V_c(\alpha - \beta)}$$

$$B = \frac{X_0(k_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)}$$

$$A + B = \frac{X_0\alpha - X_0k_{21} + X_0k_{21} - X_0\beta}{V_c(\alpha - \beta)}$$

$$A + B = \frac{X_0(\alpha - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)} = \frac{X_0}{V_c} = C_0$$

$$C_0 = A + B$$

$$C_0 = \frac{X_0}{V_c}$$

$$V_c = \frac{X_0}{A + B}$$

MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

INYECCIÓN INTRAVENOSA

Microconstantes: se obtienen a partir de A o B y de:

$$\alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + k_{10} \qquad \alpha \cdot \beta = k_{10} \cdot k_{21}$$

$$A = \frac{X_0(\alpha - k_{21})}{V_c(\alpha - \beta)} = \frac{C_0(\alpha - k_{21})}{(\alpha - \beta)} = \frac{(A+B)(\alpha - k_{21})}{(\alpha - \beta)}$$

$$A\alpha - A\beta = A\alpha - Ak_{21} + B\alpha - Bk_{21}$$

$$k_{21}(A+B) = -A\alpha + A\beta + A\alpha + B\alpha$$

$$k_{21} = \frac{A\beta + B\alpha}{A+B}$$

MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

INYECCIÓN INTRAVENOSA

Microconstantes

Con el valor de k_{21}, α y β, se obtiene k_{10}:

$$\alpha\beta = k_{10}k_{21}$$

$$k_{10} = \frac{\alpha\beta}{k_{21}}$$

$$\alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + k_{10}$$

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{10}$$

MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

INYECCIÓN INTRAVENOSA

Volúmenes de distribución

$$V_c \text{ ó } V_1 = \frac{\text{Dosis}}{C_0} = \frac{X_0}{A+B}$$

$$V_p \text{ ó } V_2 = V_1 \frac{k_{12}}{k_{21}}$$

$$\text{Vd}_{\text{área}} \, o \, Vd_{\beta} = \frac{\text{Dosis}}{(\text{ABC})\beta} = \frac{X_0}{(\text{ABC})\beta} = \frac{\text{Clearance}}{\beta}$$

$$\text{Vd}_{ss} = V_1 + V_2 = V_c(1 + \frac{k_{12}}{k_{21}})$$

MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

INYECCIÓN INTRAVENOSA

V_c ó V_1 : Vc: volumen del compartimento central, donde primero se distribuye el fármaco antes de alcanzar el equilibrio de distribución Constante de proporcionalidad entre la cantidad de fármaco en el organismo y la concentración plasmática cuando el fármaco recién se administra y no se ha alcanzado el equilibrio de distribución. Es útil para calcular la **dosis de carga** (o de ataque).

V_p ó V_2 Volumen de distribución del compartimento periférico. Se calcula a través de datos de concentración plasmática. No hay un líquido biológico donde se pueda medir fármaco.

MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

INYECCIÓN INTRAVENOSA

- ***Vd_{β} o $Vd_{área}$***: constante de proporcionalidad que relaciona la cantidad de fármaco en el organismo con la CpI durante toda la fase β, que es la que tiene mayor permanencia en el tiempo, cuando ya se ha alcanzado el equilibrio de distribución. Es útil para calcular las dosis de mantención en dosis múltiple.
- ***Vd_{ss}***: volumen de distribución en el estado estacionario. En una dosis única tiene validez en un punto en el tiempo, cuando se logra el equilibrio de distribución. Tiene una mayor realidad en el tiempo cuando se administra una infusión i.v.

MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

INYECCIÓN INTRAVENOSA

Área bajo la curva

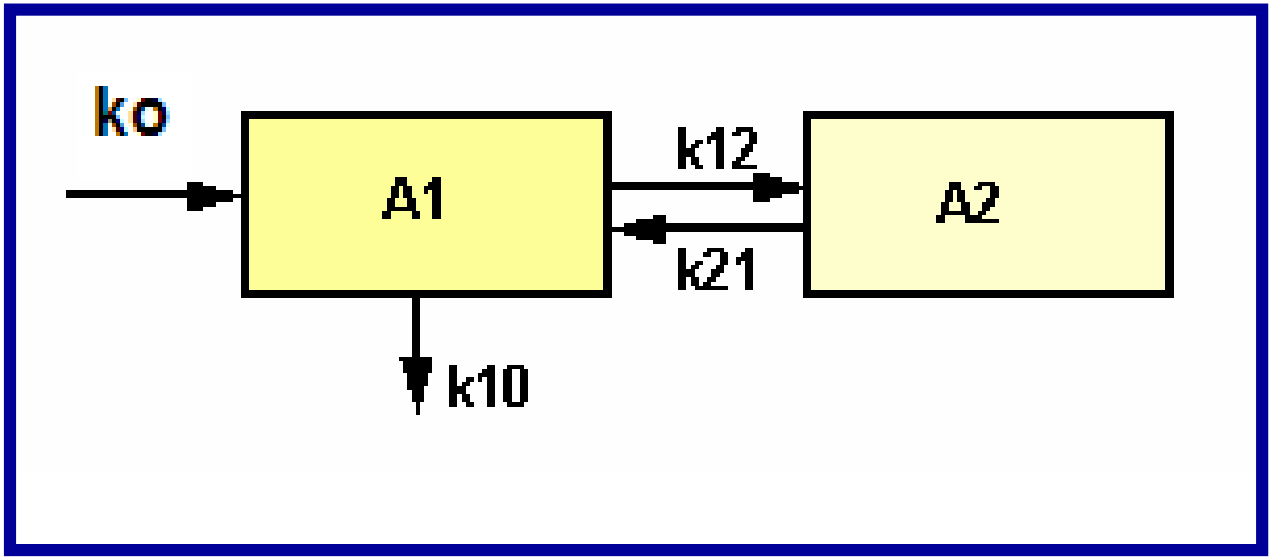
$$ABC = \int_0^{\infty} Cdt = \int_0^{\infty} (Ae^{-\alpha t} + Be^{\beta t})dt = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

Clearance

$$Cl = \frac{Dosis}{(ABC)} = \frac{X_0}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}}$$

$$Cl = Vd_{área} \cdot \beta \qquad Cl = V_c k_{10}$$

INFUSIÓN INTRAVENOSA MODELO DE 2 COMPARTIMENTOS



Para ver desarrollo de ecuaciones de las próximas 3 diapositivas ver Pharmacokinetics de Gibaldi y Perrier

INFUSIÓN INTRAVENOSA

$$C = \frac{k_o}{V_C k_{10}}\left(1 + \frac{\beta - k_{10}}{\alpha - \beta} e^{-\alpha t} + \frac{k_{10} - \alpha}{\alpha - \beta} e^{-\beta t}\right)$$

Concentración plasmática durante la infusión que aumenta en función del tiempo y se aproxima a un nivel constante. Estado estacionario, los términos exponenciales tienden a cero (t=∞).

$$C_{ss} = \frac{k_o}{V_c k_{10}} = \frac{\text{Velocidad de ingreso}}{\text{Clearance}}$$

$$C_{ss} = \frac{k_o}{V_{d\,área}\,\beta}$$

$$k_o = C_{ss} V_{d área} \beta$$

$$Vd_{área} = \frac{k_0}{C_{ss}\beta}$$

INFUSIÓN INTRAVENOSA

$$C = \frac{k_o(k_{21} - \alpha)(1 - e^{\alpha T})}{V_C \alpha(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{k_o(\beta - k_{21})(1 - e^{\beta T})}{V_C \beta(\alpha - \beta)} e^{-\beta t}$$

Ecuación que describe la evolución temporal del fármaco en el plasma durante la infusión y después de finalizada.

Mientras dura la infusión, T = t y va variando con el tiempo.

Cuando termina la infusión, T se hace constante y su valor corresponde al tiempo en que terminó la infusión.

INFUSIÓN INTRAVENOSA

Se llega a la relación entre concentración plasmática y tiempo (t', tiempo posterior a la infusión) durante el periodo que sigue a la interrupción de ésta (postinfusión):

$$C = \frac{k_o(k_{21} - \alpha)(e^{\alpha T} - 1)}{V_C \alpha(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t'} + \frac{k_o(\beta - k_{21})(e^{\beta T} - 1)}{V_C \beta(\alpha - \beta)} e^{-\beta t'}$$

$$C = Re^{-\alpha t'} + Se^{-\beta t'}$$

$$R = \frac{k_0(\alpha - k_{21})}{V_c(\alpha - \beta)\alpha}(e^{-\alpha T} - 1)$$

$$S = \frac{k_0(k_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)\beta}(e^{-\beta T} - 1)$$

R, S, α y β pueden obtenerse de la curva post-infusión que es biexponencial empleando el método de los residuos

INFUSIÓN INTRAVENOSA

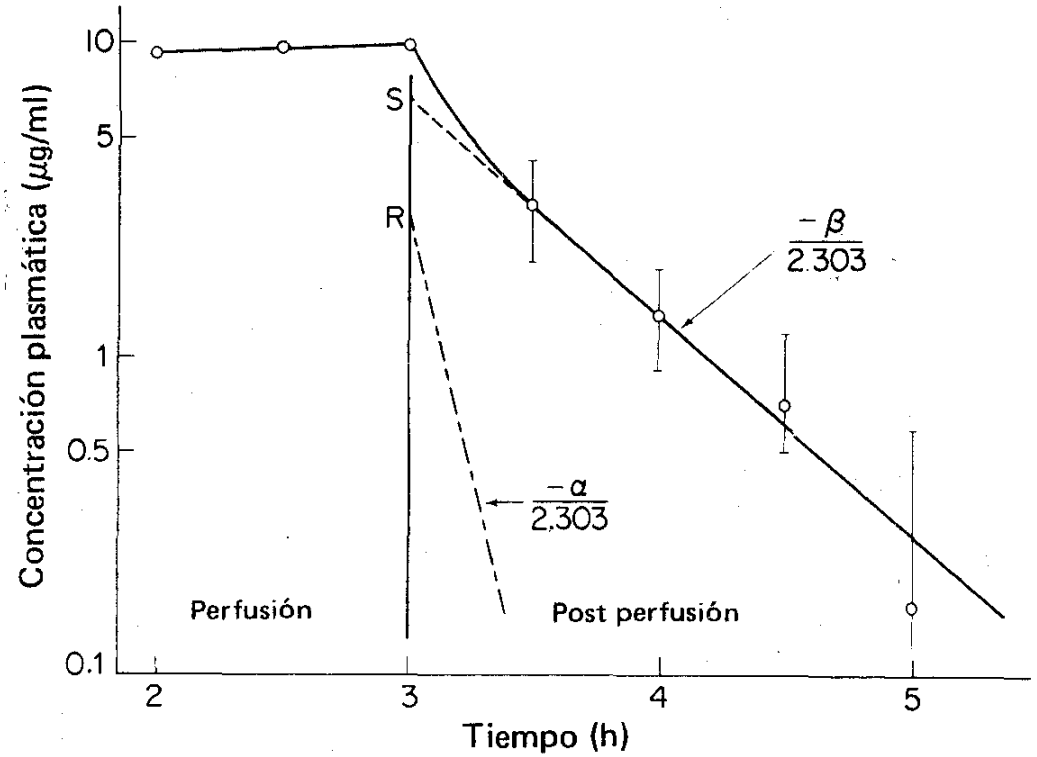


FIG. 2-8. Concentraciones plasmáticas medias de oxacilina (○) en cuatro individuos sanos que recibieron durante 3 horas una perfusión intravenosa del medicamento a una velocidad constante (250 mg/h). (Tomado de la Ref. 6.)

INFUSIÓN INTRAVENOSA

Los coeficientes R y S pueden relacionarse con A y B, que son las ordenadas en el origen a tiempo cero para la administración de una inyección i.v.

$$R = \frac{k_0(\alpha - k_{21})}{V_c(\alpha - \beta)\alpha}(e^{-\alpha T} - 1)$$

$$S = \frac{k_0(k_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)\beta}(e^{-\beta T} - 1)$$

$$\frac{A}{X_0} = \frac{(\alpha - k_{21})}{V_c(\alpha - \beta)}$$

$$\frac{B}{X_0} = \frac{(k_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)}$$

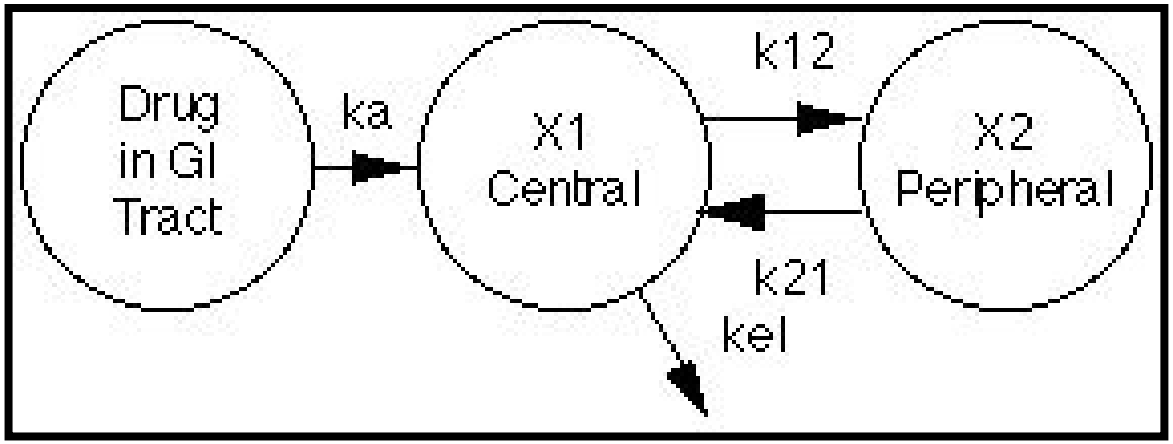
$$A = \frac{RX_0\alpha}{k_0(1 - e^{-\alpha T})}$$

$$B = \frac{SX_0\beta}{k_0(1 - e^{-\beta T})}$$

X_0 dosis administrada, corresponde al producto entre la velocidad de infusión, ko, por el tiempo de duración, koT

MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

ABSORCIÓN DE PRIMER ORDEN



MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

ABSORCIÓN DE PRIMER ORDEN

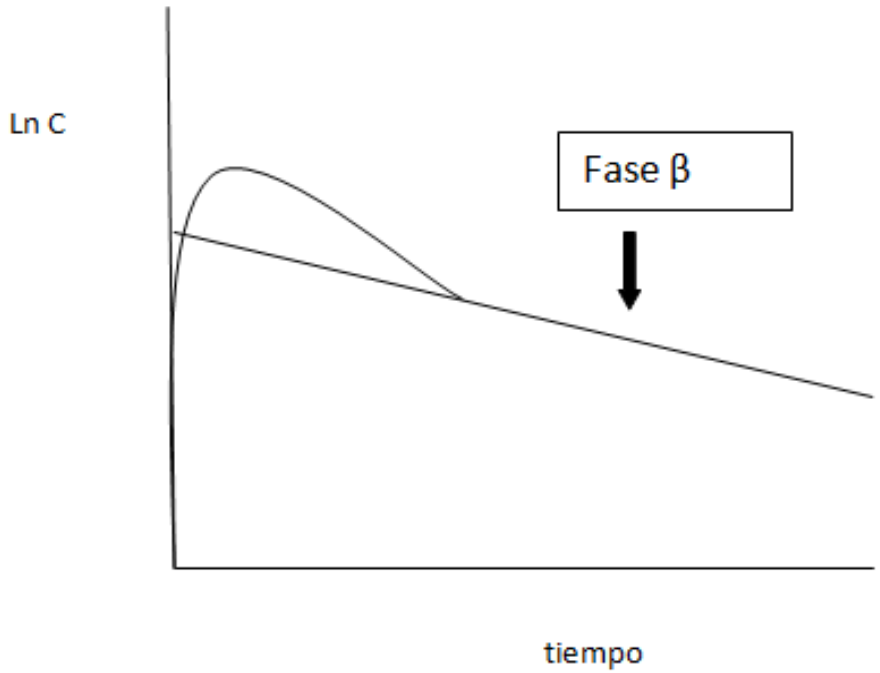
$$C = \underbrace{\frac{k_a F X_0 (k_{21} - k_a)}{V_c(\alpha - k_a)(\beta - k_a)} e^{-k_a t}}_{N} + \underbrace{\frac{k_a F X_0 (k_{21} - \alpha)}{V_c(k_a - \alpha)(\beta - \alpha)} e^{-\alpha t}}_{L} + \underbrace{\frac{k_a F X_0 (k_{21} - \beta)}{V_c(k_a - \beta)(\alpha - \beta)} e^{-\beta t}}_{M}$$

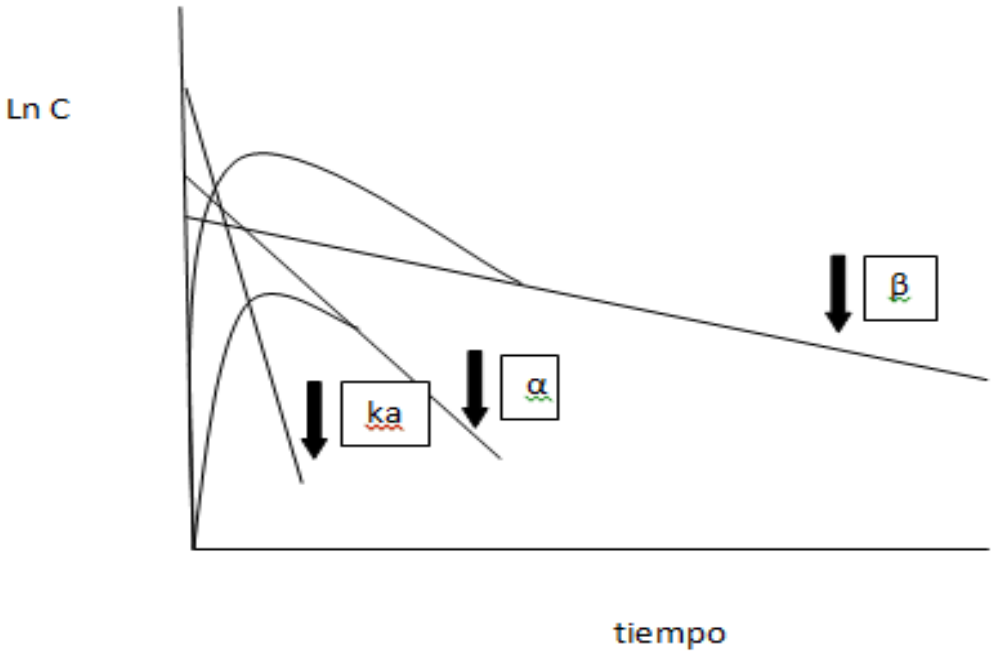
$$C = Le^{-\alpha t} + Me^{-\beta t} + Ne^{-k_a t}$$

ka > β y, por definición α > β

$$C = \frac{k_a F X_0 (k_{21} - \beta)}{V_c(k_a - \beta)(\alpha - \beta)} e^{-\beta t}$$

ka >> α>>β


Ln C
Fase β
tiempo


Ln C
β
α
ka
tiempo

MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

ABSORCIÓN DE PRIMER ORDEN

$$ABC = \int_0^{\infty} C\,dt \qquad ABC = \frac{L}{\alpha} + \frac{M}{\beta} + \frac{N}{k_a} \qquad (ABC)_0^{\infty} = \frac{FX_0}{V_c k_{10}}$$

$$V_c k_{10} = V_{dÁrea}\beta \qquad (ABC)_0^{\infty} = \frac{FX_0}{V_{dÁrea}\beta} \qquad V_{dÁrea} = \frac{FX_0}{(ABC)_0^{\infty}\beta}$$

Farmacocinética no lineal

Asignatura de Biofarmacia y Farmacocinética

Dra. María Nella Gai H

Un caso clínico

- **Paciente recibe 300mg de fenitoína durante dos semanas: Cp= 4mg/L.**
- **Se aumenta dosis a 500 mg: paciente experimenta efectos adversos.**
- **Cp = 36 mg/L**
- **36 % de aumento de dosis producen aumento de nueve veces en la concentración plasmática.**

Un caso no clínico, ¿legal?

- Usted ingirió:
- 1 cerveza – 1 copa de vino – 1 bebida con ron (15 g)
- 2 cervezas – 2 copas de vino – 2 bebidas con ron (30 g)
- 4 cervezas – 4 copas de vino – 4 bebidas con ron (60 g)
- ¿Cuánto tiempo demora en eliminar el alcohol en cada caso? Promedio: 7 g/h (0,1 g/h/kg de peso)
- Si la cinética fuera lineal ¿demoraría tiempos distintos en eliminarse?

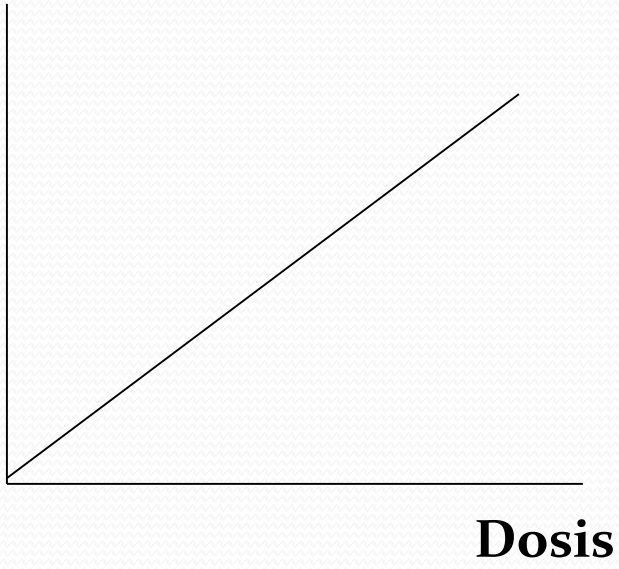
Principio de la superposición

- **La concentración plasmática y la cantidad de fármaco y sus metabolitos excretados en la orina , a cualquier tiempo dado, normalmente, aumentan en proporción directa con el incremento de la dosis, ya sea simple o múltiple.**
- **Corrigiendo por la dosis los valores se superponen a todos los tiempos.**

En cinética lineal se cumple que:

- Funciona el principio de la superposición
- La dosis administrada produce un cambio proporcional en algunos parámetros
-

ABC
Cmax
Css
Xu



Farmacocinética no lineal

- Ocurre cuando las concentraciones terapéuticas están cerca de la concentración en que se saturan algunos sistemas.

¿Qué procesos farmacocinéticos pueden saturarse?

Todos: A, D, M y E

TABLE 9.1 Examples of Drugs Showing Nonlinear Kinetics

CAUSE[a]	DRUG
GI Absorption	
Saturable transport in gut wall	Riboflavin, gèbapentin, L-dopa, baclofen, ceftibuten
Intestinal metabolism	Salicylamide, propranolol
Drugs with low solubility in GI but relatively high dose	Chorothiazide, griseofulvin, danazol
Saturable gastric or GI decomposition	Penicillin G, omeprazole, saquinavir
Distribution	
Saturable plasma protein binding	Phenylbutazone, lidocaine, salicylic acid, ceftriaxone, diazoxide, phenytoin, warfarin, disopyramide
Cellular uptake	Methicillin (rabbit)
Tissue binding	Imiprimine (rat)
CSF transport	Benzylpenicillins
Saturable transport into or out of tissues	Methotrexate
Renal Elimination	
Active secretion	Mezlocillin, para-aminohippuric acid
Tubular reabsorption	Riboflavin, ascorbic acid, cephapirin
Change in urine pH	Salicylic acid, dextroamphetamine
Metabolism	
Saturable metabolism	Phenytoin, salicyclic acid, theophylline, valproic acid[b]
Cofactor or enzyme limitation	Acetaminophen, alcohol
Enzyme induction	Carbamazepine
Altered hepatic blood flow	Propranolol, verapamil
Metabolite inhibition	Diazepam
Biliary Excretion	
Biliary secretion	Iodipamide, sulfobromophthalein sodium
Enterohepatic recycling	Cimetidine, isotretinoin

[a]Hypothermia, metabolic acidosis, altered cardiovascular function, and coma are additional causes of dose and time dependencies in drug overdose.
[b]In guinea pig and probably in some younger subjects.

Compiled by author and from Evans et al (1992), with permission.

Tabla del Shargel, Wu-Pong y Yu 5th Ed

Farmacocinética no lineal a nivel de la absorción

- **Transporte saturable**

  Ej: Amoxicilina (parcial)

- **Metabolismo presistémico saturable**

  Ej: propanolol – ciclosporina – tacrolimus - nitrendipino

- **Problemas de solubilidad**

  Ej: carbamazepina

Farmacocinética no lineal a nivel de la distribución

- Unión a proteínas se puede saturar por exceso de Cpl de fármaco o por disminución de la [Prot]
- Saturación de la unión a proteínas plasmáticas:
- Cpl ↓ Vd↑
  Albúmina: 43 g/l (0,6 mM)
  α 1 glicoproteína ácida: 0,015 mM
  Saturación de la unión a tejidos:
  Cpl ↑ Vd ↓

  Ejemplos: ácido valproico, prednisolona a altas dosis

Farmacocinética no lineal a nivel de la eliminación

Metabolismo:

- Capacidad limitada
- Modificación del flujo de sangre hepático

Excreción

- Secreción activa saturable
- Reabsorción saturable

Cinética de Michaelis-Menten

Velocidad de metabolización

$$-\frac{dX}{dt} = \frac{Vm \cdot C}{Km + C}$$

Km = C cuando la velocidad = Vm/2

Vm = velocidad máxima del proceso

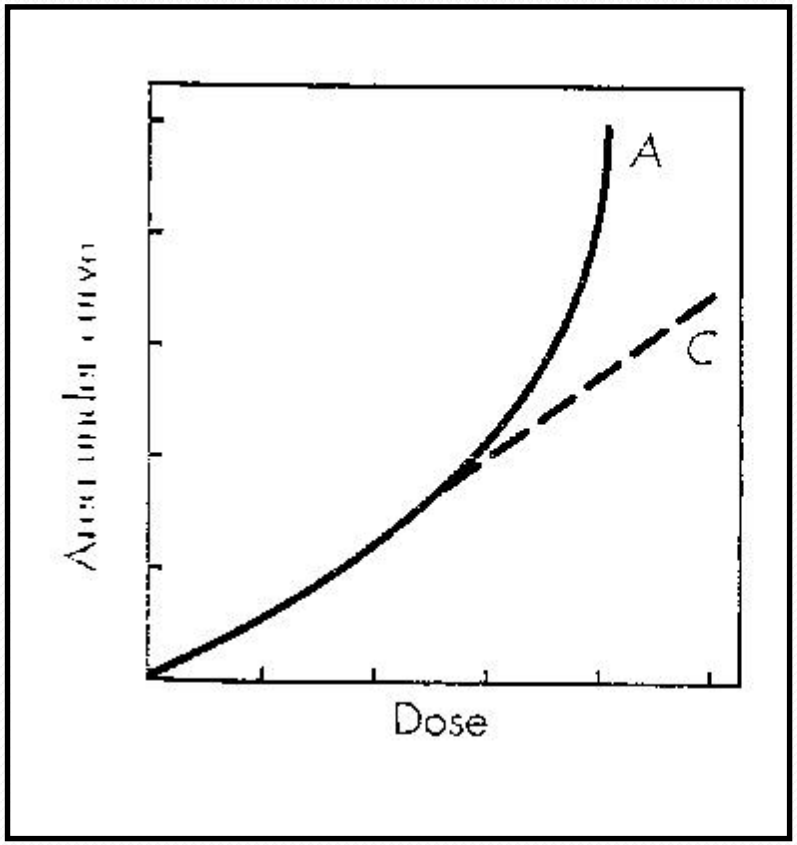
Extremos:

- Cuando C << Km

  V = Vm C/Km Aparece como de primer orden

- Cuando C >> Km

  V = Vm Aparece como de orden cero



ABC de un fármaco (A) que sigue una cinética no lineal y de otro © que sigue una cinética lineal a nivel de eliminación

Figura del Shargel, Wu-Pong y Yu 5th Ed

Salicilatos

- Dosis en que se administra el AAS

  Antiagregante plaquetario: 100 mg diarios

  Analgésico y antipirético: 2 g diarios

  Antirreumático: 4-8 g diarios
- Transformación a ácido salicilúrico y salicilfenol glucuronato: Michaelis-Menten
- Transformación a ácido gentísico y salicilacil glucuronido: primer orden

Michaelis-Menten y (Michaelis Menten + orden uno)

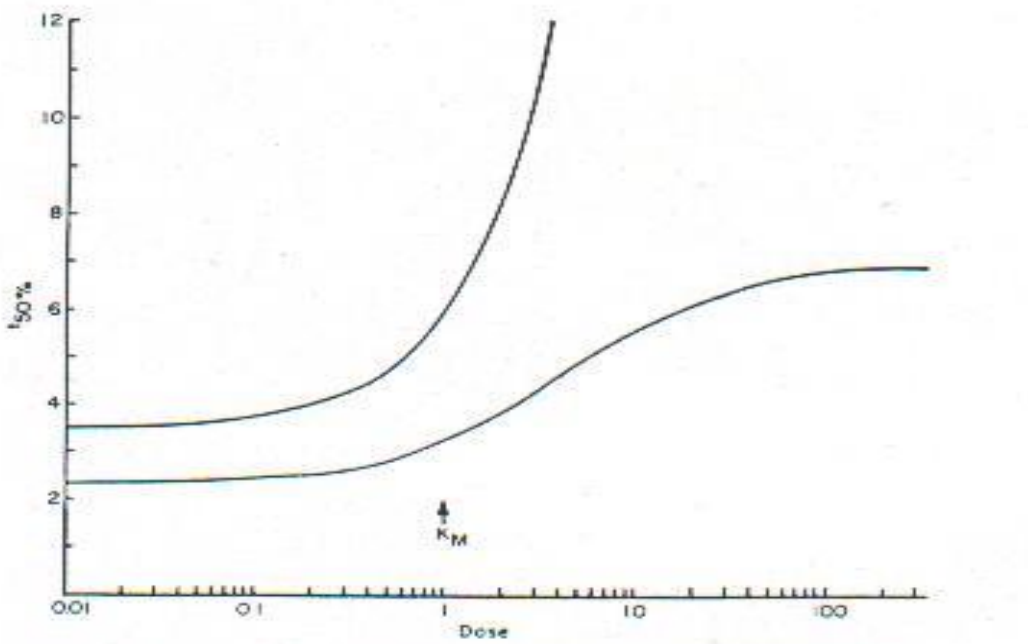
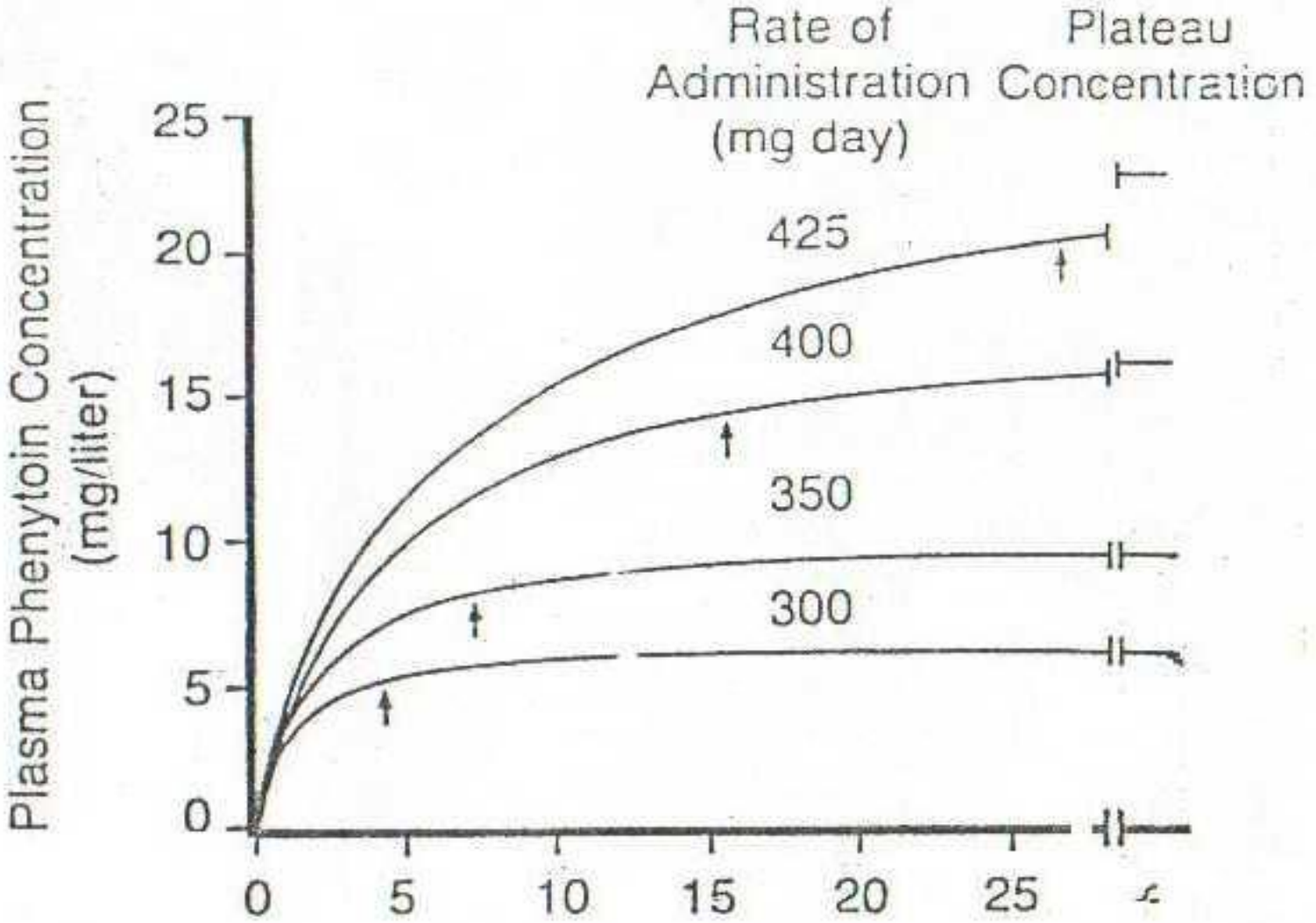


Fig. 7.6 Comparison of dose dependence of $t_{50\%}$ (time for elimination of 50% of the dose) after intravenous administration of a drug that is eliminated by a single Michaelis-Menten process (upper curve) or one that is eliminated by a single Michaelis-Menten process in parallel with a first-order process (lower curve). In each case, $K_m = 1.0$ and $V_m = 0.2$. The rate constant K' for the first-order process is equal to 0.1. (Data from Ref. 16.)

Fenitoína

- Presenta farmacocinética no lineal a nivel del metabolismo en prácticamente todo el margen terapéutico.
- ¿En qué se expresa?
- En que la Cpl no es directamente proporcional a la dosis administrada



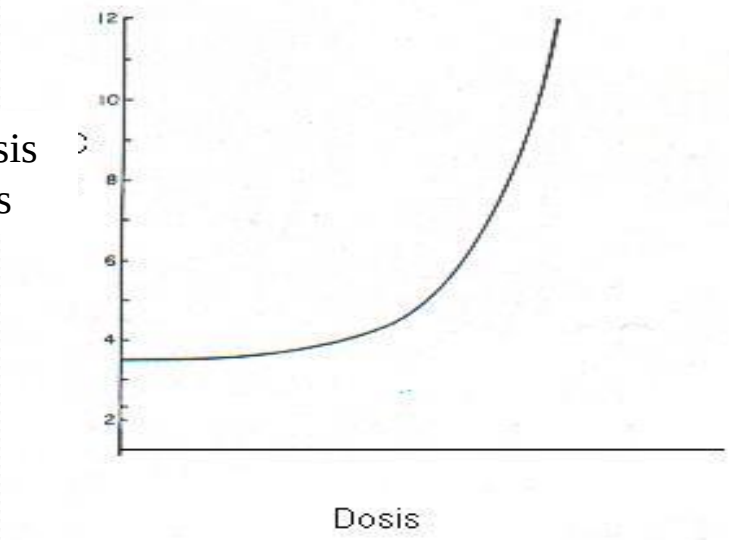
Css: 6 - 9,3 – 16 - 22,7 mg/L. Flecha 90 % Css

Farmacocinética no lineal a nivel de la eliminación

- Cpl, Css, ABC : no son proporcionales a la dosis
- Cl, K y t1/2: no son constantes
- Tiempo para llegar al EE siguen siendo 7 t1/2, pero ésta varía

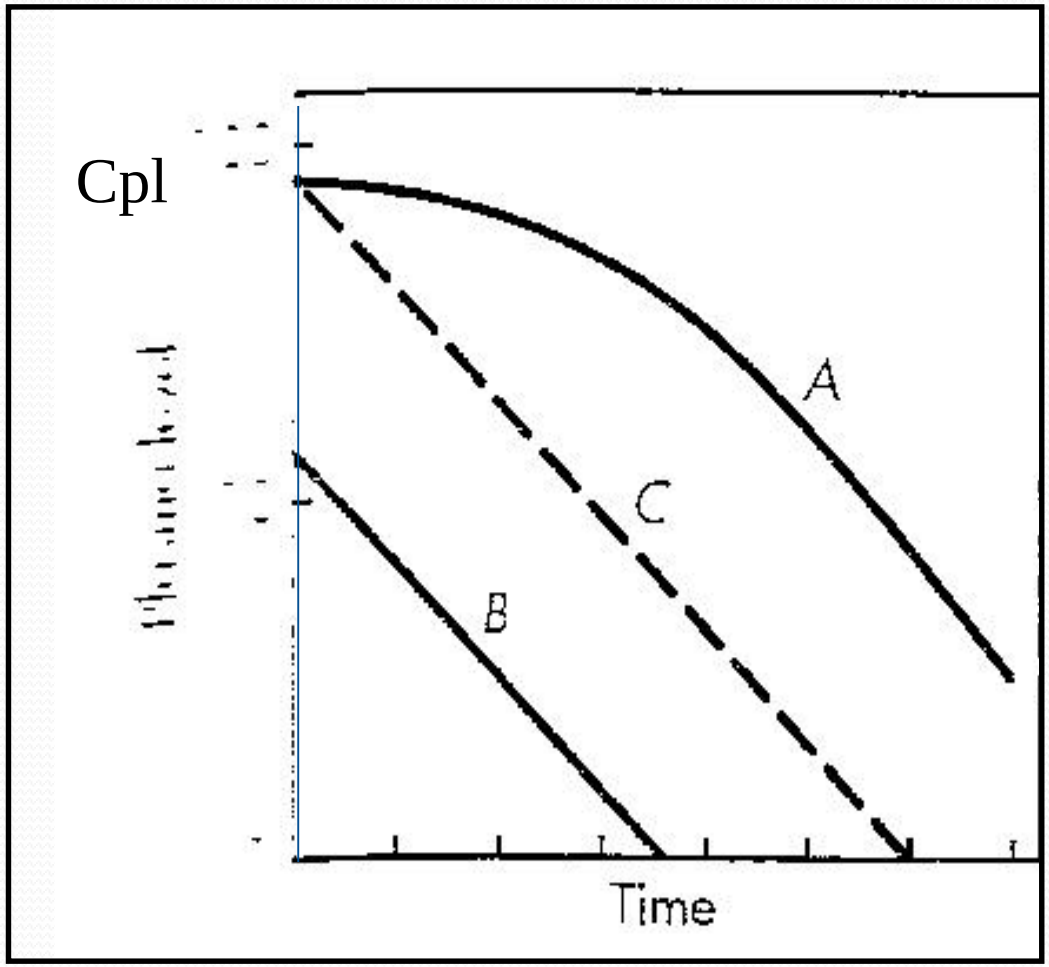
Comportamiento de Fenitoína

ABC/Dosis
Css/Dosis



¿Cómo cambian los parámetros?

- Clearance: disminuye
- Vida media: aumenta
- K: disminuye
- ABC, Css: aumenta (con el cuadrado de la dosis cuando se llega a Cpl >> Km)



A y B: bolus iv del mismo fármaco (PK no lineal, en dosis baja y alta
C: eliminación lineal de otro fármaco

Figura del Shargel, Wu-Pong y Yu 5th Ed

¿Cómo reconocer una cinética no lineal a nivel de eliminación?

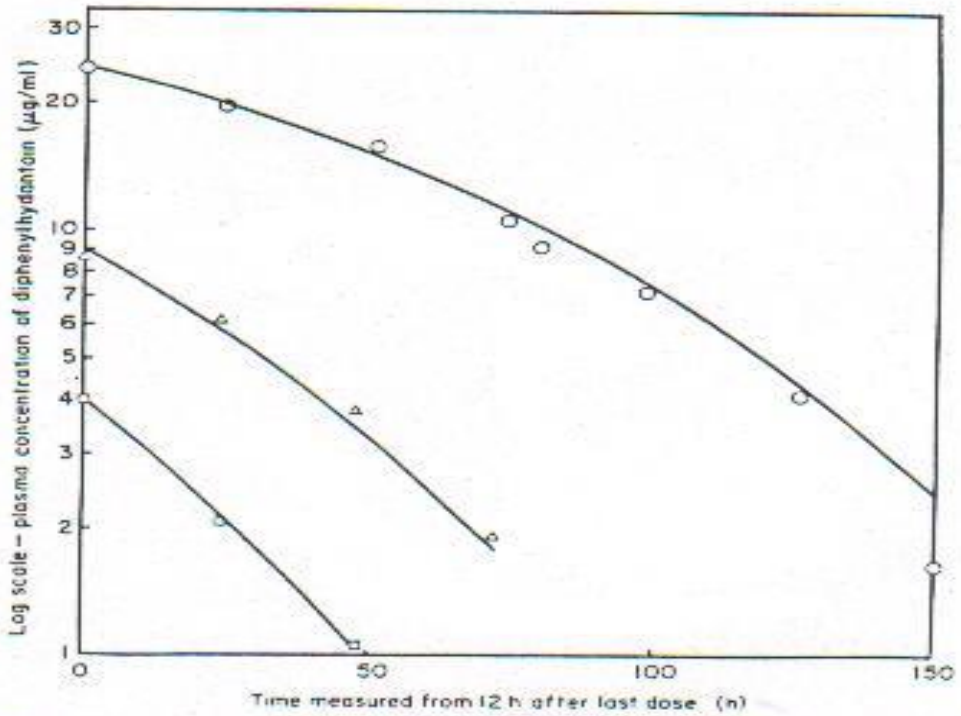


Fig. 7.2 Phenytoin (diphenylhydantoin) concentration in plasma 12 after the last dose of a 3 day regimen of the drug at three different daily doses. The data are described by Eq. (7.9). ○: 7.9 mg/kg △: 4.7 mg/kg; □: 2.3 mg/kg. (From Ref. 10, © 1972 PJD Publications Ltd., reprinted with permission.)

Parámetros farmacocinéticos: Clearance

Para F que se elimina por sólo un proceso de capacidad limitada

$$Cl = \frac{Vm \bullet Vd}{Km + Cpl}$$

- Cuando:
- Cpl<<Km: Cl = constante
- Cpl >>Km: Cl = **depende de la Cpl**

Parámetros farmacocinéticos: Vida Media

$$t_{1/2} = \frac{0{,}693(Km + Cpl)}{Vm}$$

- Cuando Cpl<< Km: cte
- Cuando Cpl>> Km: depende de Cpl

Parámetros farmacocinéticos

- A Cpl bajas es lineal con la dosis y luego no

$$ABC = \frac{Dosis}{Cl}$$

- A Cpl bajas es lineal con la velocidad de introducción y luego no

$$Css = \frac{v \quad \text{introducción}}{\text{Cl}}$$

¿Cómo hacer para calcular dosis en cinética de eliminación no lineal?

- Cuando se llega a un EE, lo que entra es igual a lo que sale.
- La velocidad de eliminación, expresada en dosis diaria, es igual a la velocidad de entrada (dosis diaria)

¿Cómo hacer para calcular dosis en cinética de eliminación no lineal?

- Se administra una cierta dosis diaria (R1), para alcanzar una Css (1) estando seguros de que esa Css está dentro del rango no lineal. Se espera a llegar al EE, se monitoriza y se registra esa Css(1)
- Se administra al mismo sujeto una segunda dosis diaria (R2), diferente de la anterior, para alcanzar una Css (2) estando seguros de que esa Css está dentro del rango no lineal. Se espera a llegar al EE, se monitoriza y se registra esa Css(2)

$$Css1 = \frac{R1}{Cl1}$$

$$Css2 = \frac{R2}{Cl2}$$

$$R = \frac{Css \cdot Vm}{Km + Css}$$

R = Vm - Cl Km

¿Cómo hacer para calcular dosis en cinética de eliminación no lineal?

- Con R1 y Css_1 se calcula Cl_1
- Con R2 y Css_2 se calcula Cl_2
- R1 = Vm –Cl_1 Km
- R2 = Vm -Cl_2 Km
- Sistema de 2 ecuaciones y 2 incógnitas
- Se obtiene Vm y Km

¿Cómo hacer para calcular dosis en cinética de eliminación no lineal?

Sabiendo ahora Vm, Km y la Css, se calcula la velocidad de ingreso en dosis diaria

$$V\,ingreso = \frac{Vm \cdot Cdeseada}{Km + Cdeseada}$$

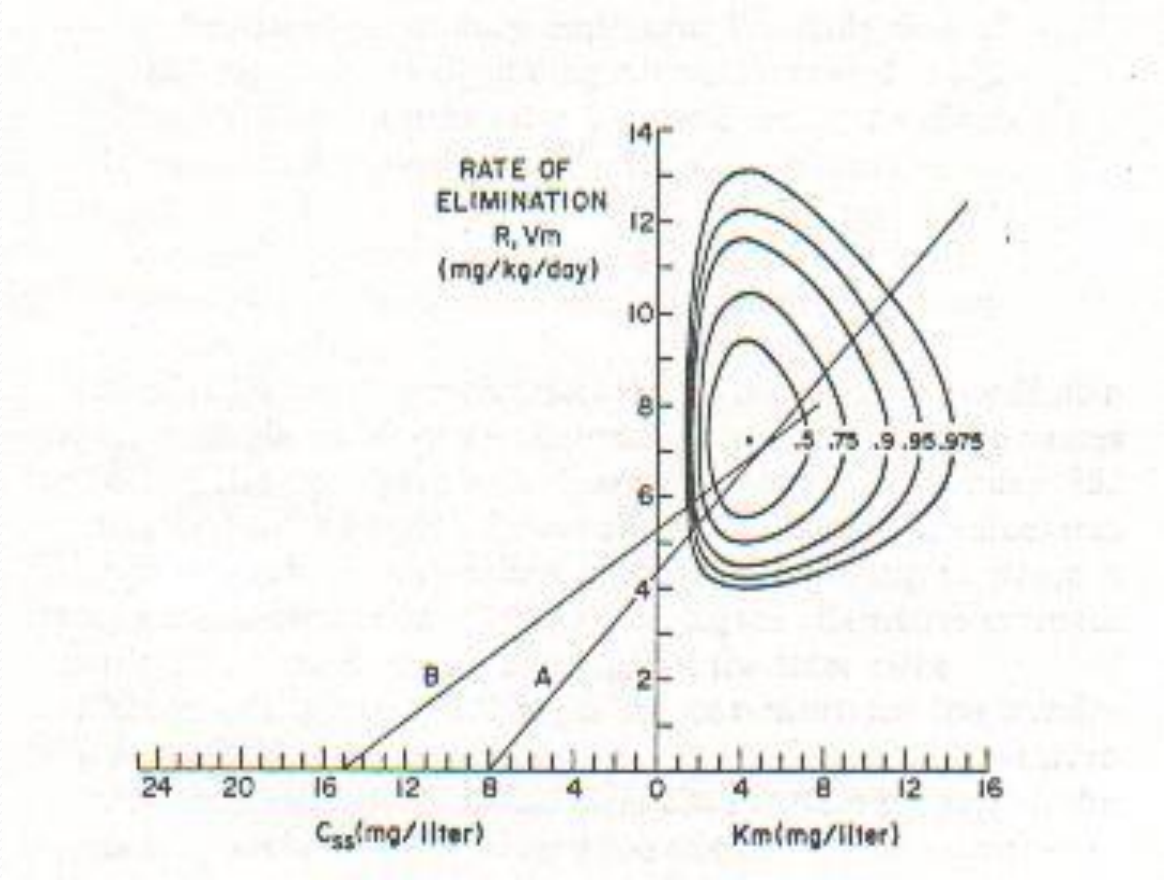
Tiempo necesario para alcanzar el 90% del EE

$$t_{90\%EE} = \frac{Km \cdot Vd}{\left(V_{\max} - X_D\right)^2}\left(2{,}3V_{\max} - 0{,}9X_D\right)$$

Tiempo que debe transcurrir para pasar de una C1 (inicial) a una diferente (C2) cuando se ha sobrepasado la concentración objetivo

$$t = \frac{C1 - C2 + Km \cdot \ln \frac{C1}{C2}}{\frac{V_{max}}{Vd}}$$

Fenitoína ejemplo de nomograma



Fenitoína explicación nomograma

- Las órbitas representan la fracción de la muestra de pacientes que tienen valores de Km y Vm que están dentro de esa órbita. El valor de Vm está en la ordenada y el valor de Km está en la parte derecha de la abscisa. La parte izquierda de la abscisa representa el valor de concentración en estado estacionario. Así en la órbita que representa al 50% de la muestra (.5), los valores de Km están entre 2,5 y 7 y los de Vm entre 5 y 8,5, aproximadamente. El eje de las ordenadas además representa la velocidad de eliminación, que en el estado estacionario es igual a la velocidad de ingreso y que, en el caso de un paciente bajo tratamiento, sería la dosis diaria en mg/kg/día.

Biofarmacia y formas farmacéuticas: Características biofarmacéuticas del tracto GI

Javier O. Morales Montecinos

Curso de Biofarmacia y Farmacocinética

02/10/2014

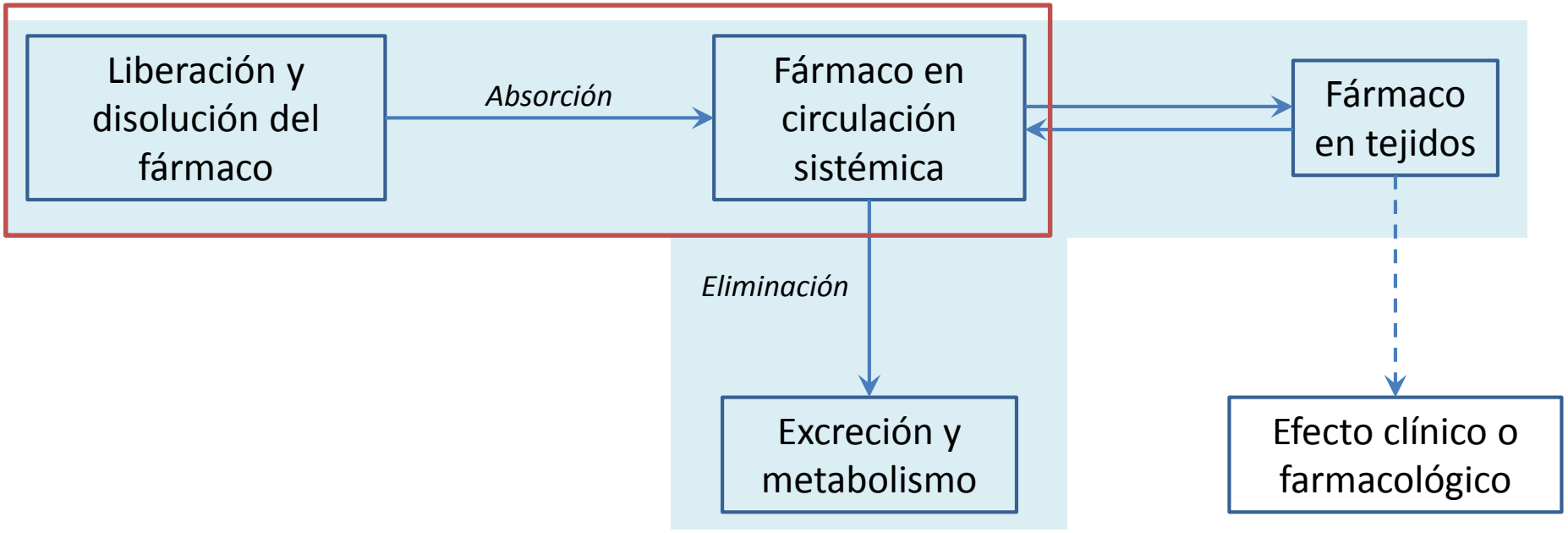
Contenidos

- Biofarmacia
  - Fármaco y medicamentos
- Características fisiológicas del tubo gastrointestinal
  - Tránsito gastrointestinal
  - Características de segmentos del TGI
  - Mecanismos de absorción
    - Difusión pasiva, facilitada, activa

Biofarmacia

- Shargel – Applied Biopharmaceutics and PK
  - *"La biofarmacia es el estudio del impacto* in vitro *de las propiedades fisicoquímicas de fármacos en el organismo en condiciones normales y patológicas"*
- Steffansen – Molecular Biopharmaceutics
  - *"La biofarmacia molecular estudia la caracterización fisicoquímica, el transporte de membrana, y la biodisponibilidad de fármacos"*
- Krishna – Biopharmaceutics Applications in Drug Development
  - *"La biofarmacia reconoce la importancia de ADME y las propiedades fisicoquímicas en la formulación del fármaco"*

Biofarmacia



Flujo del fármaco hacia circulación

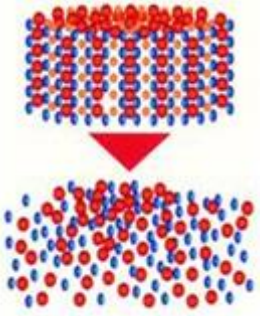
Medicamento

Fármaco en Forma Farmacéutica



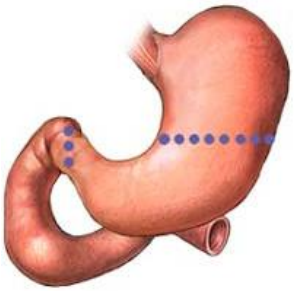
Desintegración y liberación

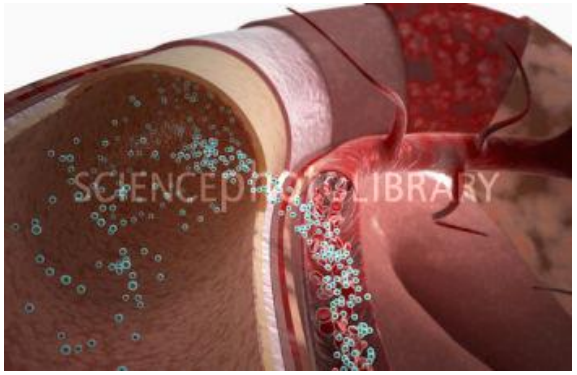
Partículas sólidas de fármaco



Disolución

Fármaco en solución

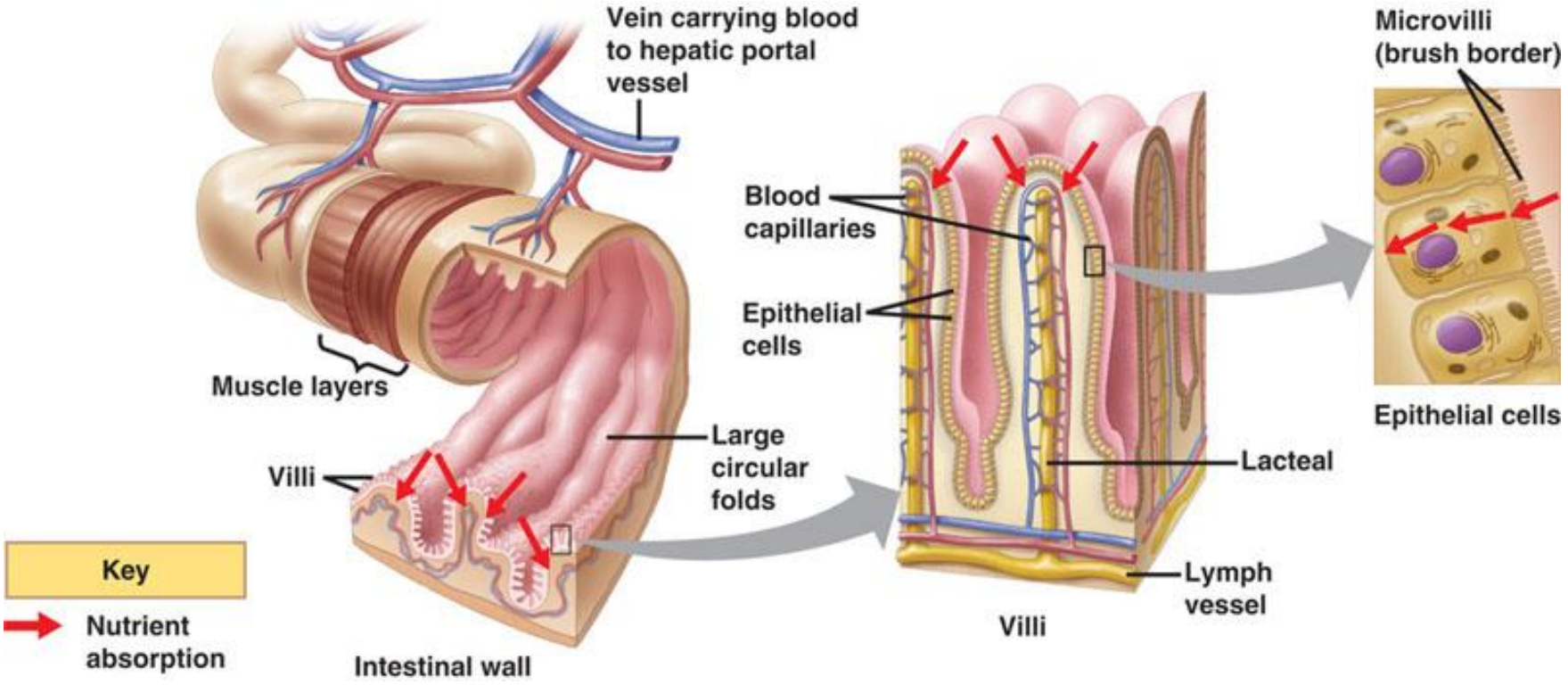




Absorción

Fármaco en circulación

Absorción oral



Formas farmacéuticas



Fármaco

Excipientes y procesamiento

Fármaco en matriz



Fármaco en FF

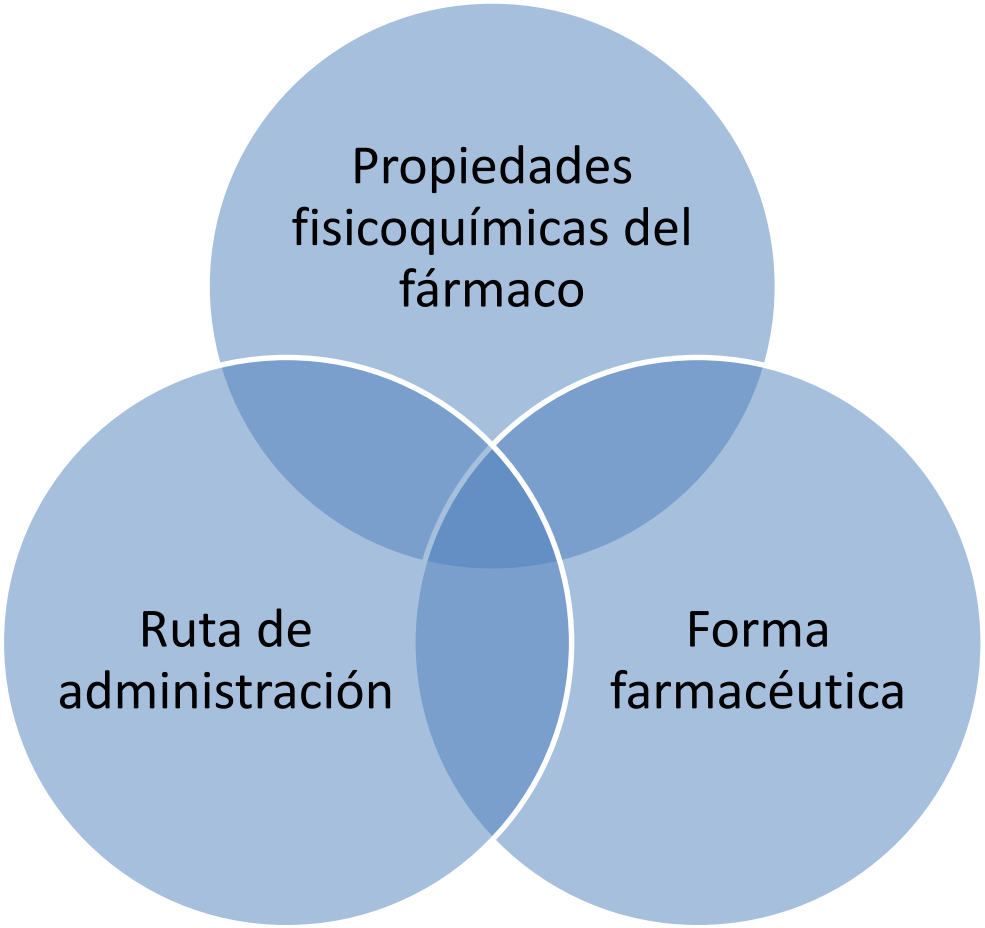


Medicamentos

Formas farmacéuticas

- El fármaco por lo general está inmerso en una combinación de excipientes
- Facilitar llegada del fármaco a la diana
- Excipientes pueden:
  - Solubilizar
  - Estabilizar
  - Mejorar facilidad de administración (sabor, tamaño)
  - Permitir fabricación (aglutinantes, lubricantes)
  - Controlar/modificar velocidad de liberación
  - Inhibir precipitación

Biofarmacia



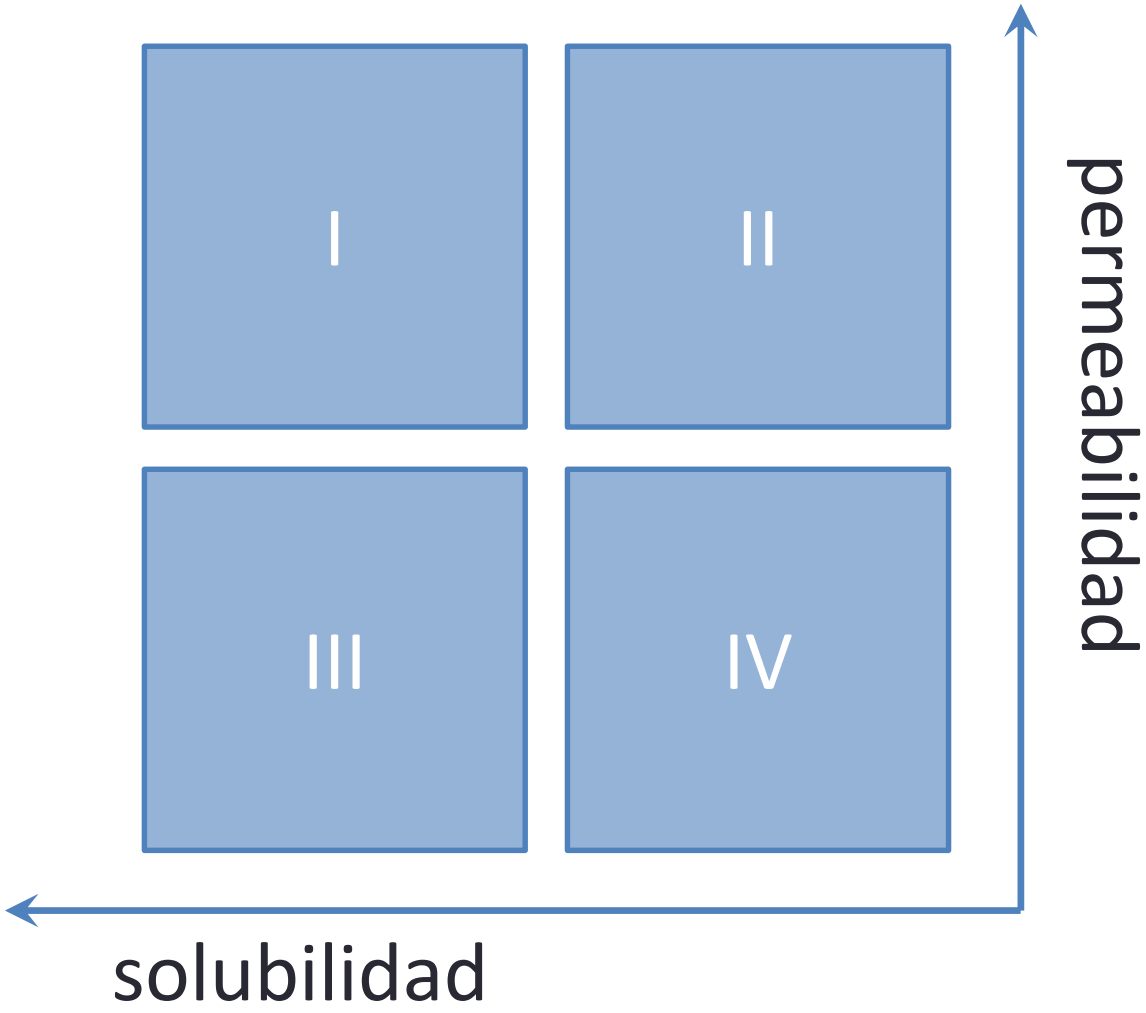
- Estabilidad del fármaco en FF
- Liberación del fármaco desde FF
- Velocidad de liberación (o disolución) en sitio de absorción
- Absorción sistémica

Sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS)

- Clasificación de fármaco en cuanto a solubilidad y permeabilidad
- Origen en absorción de fármacos en TGI por difusión pasiva
  - Gobernado por fármaco en solución en lumen epitelial
  - Capacidad de fármaco para ser absorbido
- Solubilidad: alta solubilidad cuando su máxima dosis es soluble en 250 mL de medio acuoso en el rango de pH 1–7.5
- Permeabilidad: medida de fracción de absorción en intestino humano o similar (in vitro). Alta permeabilidad cuando la absorción es 90% o más de dosis administrada



Sistema de clasificación biofarmacéutica



Biofarmacia

- Caracterización, descripción, evaluación, optimización y predicción de biodisponibilidad
- Fenómenos relevantes
  - Regla de 5
  - Propiedades ácido/base
  - Partición hidrofílica/lipofílica
  - Solubilidad
  - Sales, polimorfos, y sólidos amorfos
  - Estabilidad
  - Permeabilidad
- Bioquímica relevante a biofarmacia
  - Rutas metabólicas
  - Expresión de enzimas y transportadores

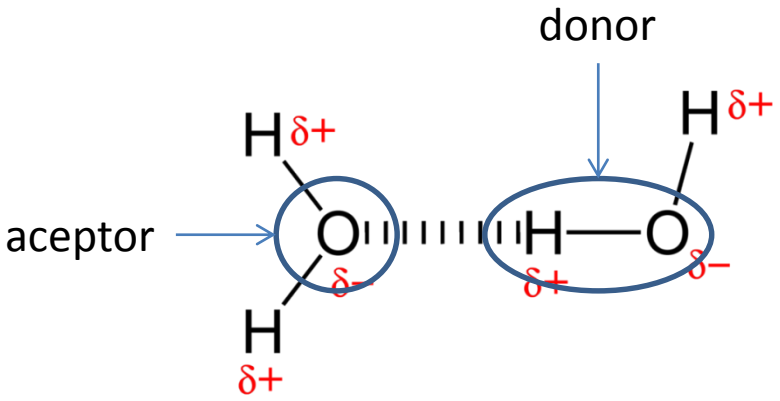
Regla de 5 de Lipinski

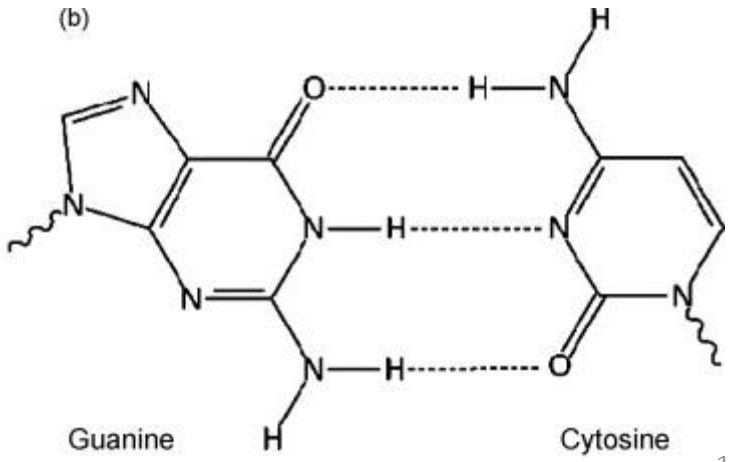
- Basada en análisis de propiedades fisicoquímicas clave de la molécula activa
- Determina que un fármaco tendrá buena absorción cuando:
  - El número de donores de puentes de hidrógeno <5
  - El número de aceptores de puentes de hidrógeno <10
  - Peso molecular <500 Da
  - logP <5

C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney, Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, Advanced Drug Delivery Reviews. (1997) 23, 3–25.

Puentes de hidrógeno

- Usualmente H unidos a átomos electronegativos como N u O
- Puente con otro átomo electronegativo (N u O)
- H unido covalentemente a electronegativo constituye el donor puente-H
- Electronegativo recibiendo es el aceptor





logP y logD

- Indicador de la partición de un fármaco en fase acuosa y fase oleosa
- Útil para estimar
  - Comportamiento en sistemas bifásicos
  - Difusión pasiva en membranas lipídicas
- P: relación de concentración de especie neutral en n-octanol y buffer acuoso
- D: relación de concentración de especies totales en n-octanol y buffer acuoso

$$P = \frac{[RCOOH]_o \times V_w}{[RCOOH]_w \times V_o}$$

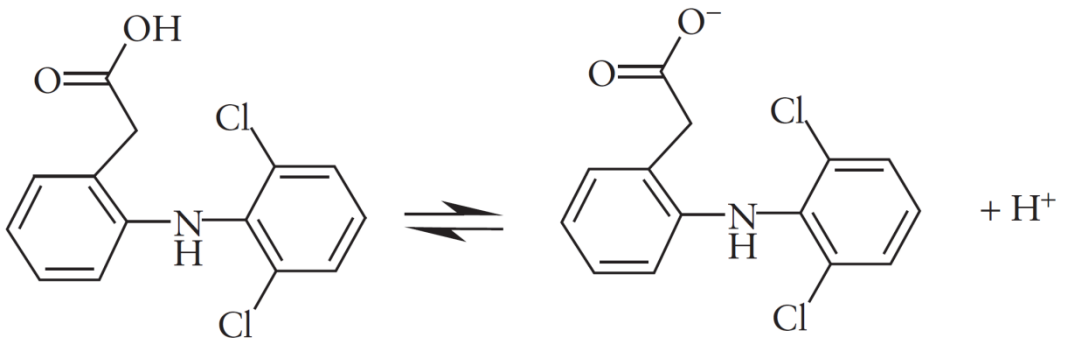
Influencia del pH en partición

$$P = \frac{[RCOOH]_o}{[RCOOH]_w}$$

$$\log P = \log \frac{[RCOOH]_o}{[RCOOH]_w}$$

log 100 = 2

log 0.01 = -2



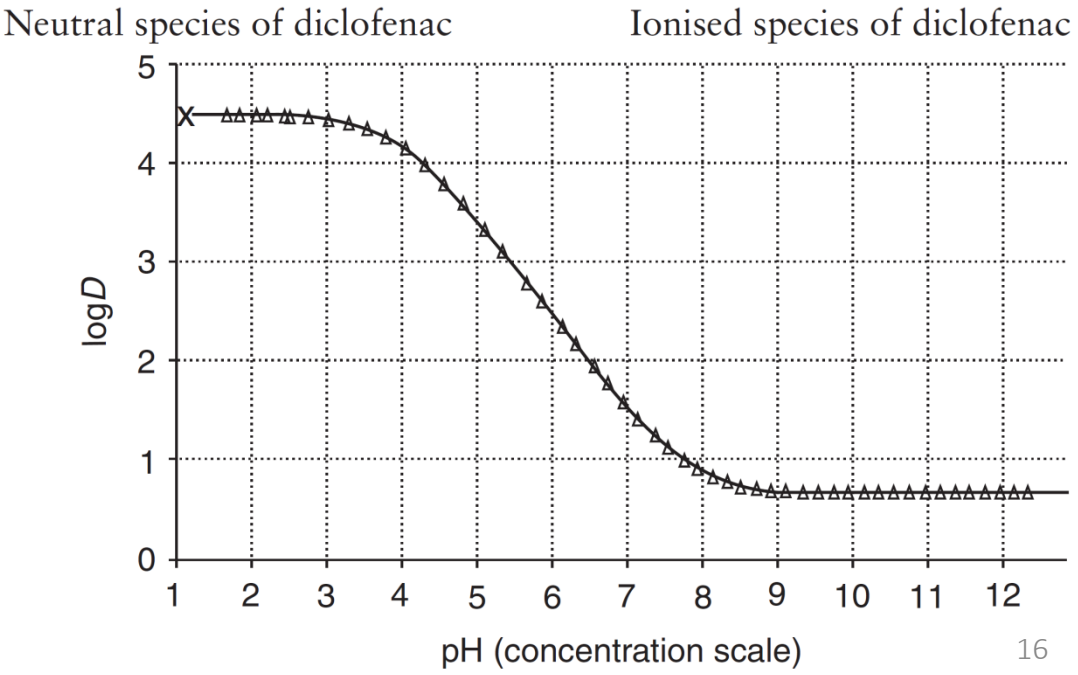
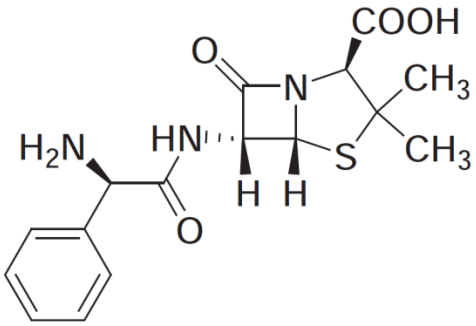
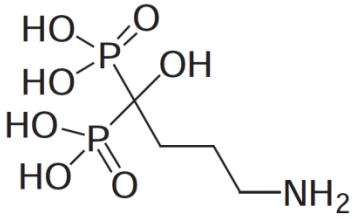
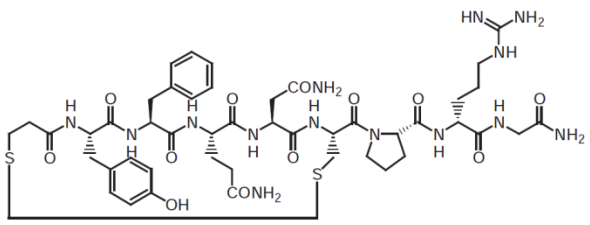
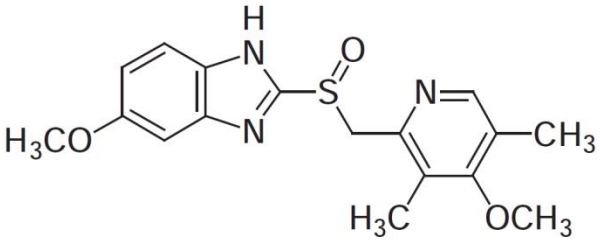


Table 2.4.1 Oral bioavailability (OB) (%) of selected drug substances according to the Danish Medicine Catalogue (www.medicin.dk)

Drug/prodrug molecule	*OB (%)*	*MW*	*H-bond acceptors*	*H-bond donors*	*logP *logD$_{7.4}$*
 Ampicillin	40	317.34	7	3	−2.00
 Alendronate	0.7	313.43	8	7	−2.77

- Determina que un fármaco tendrá buena absorción cuando:
  - El número de donores de puentes de hidrógeno <5
  - El número de aceptores de puentes de hidrógeno <10
  - Peso molecular <500 Da
  - logP <5

Table 2.4.1 Oral bioavailability (OB) (%) of selected drug substances according to the Danish Medicine Catalogue (www.medicin.dk)

Drug/prodrug molecule	*OB (%)*	*MW*	*H-bond acceptors*	*H-bond donors*	*logP *logD$_{7.4}$*
 Desmopressin	0.1	1041.2	26	17	−3.72
 Omeprazole	20–40	313.42	6	1	*2.38

- Determina que un fármaco tendrá buena absorción cuando:
  - El número de donores de puentes de hidrógeno <5
  - El número de aceptores de puentes de hidrógeno <10
  - Peso molecular <500 Da
  - logP <5

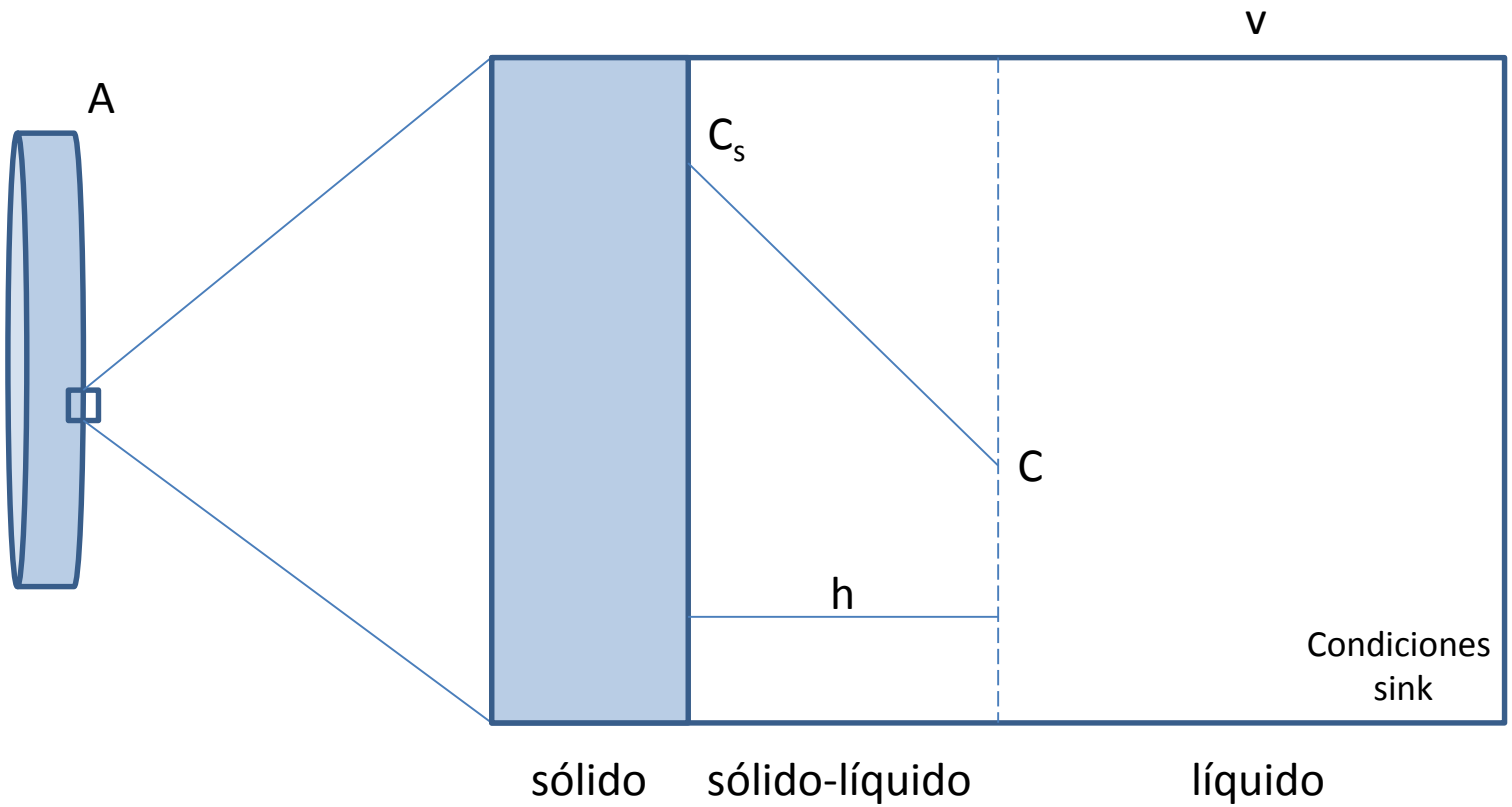
Limitaciones a la Regla de 5

- No considera todas la variables que influyen en absorción
- Veber agrega consideraciones como la superficie polar, suma de donores y aceptores de puentes-H, número de enlaces rotatorios
- Otros factores no incluídos
  - Grado de ionización (pKa)
  - Potencial metabolismo enzimático
  - Transportadores de membrana
  - Disolución (polimorfos)
- La regla es una guía para evaluación preliminar

D.F. Veber, S.R. Johnson, H.-Y. Cheng, B.R. Smith, K.W. Ward, K.D. Kopple, Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates, J. Med. Chem. (2002) 45, 2615–2623.

Disolución y solubilidad

$$\frac{dc}{dt} = \frac{DA}{h}(C_s - C)$$



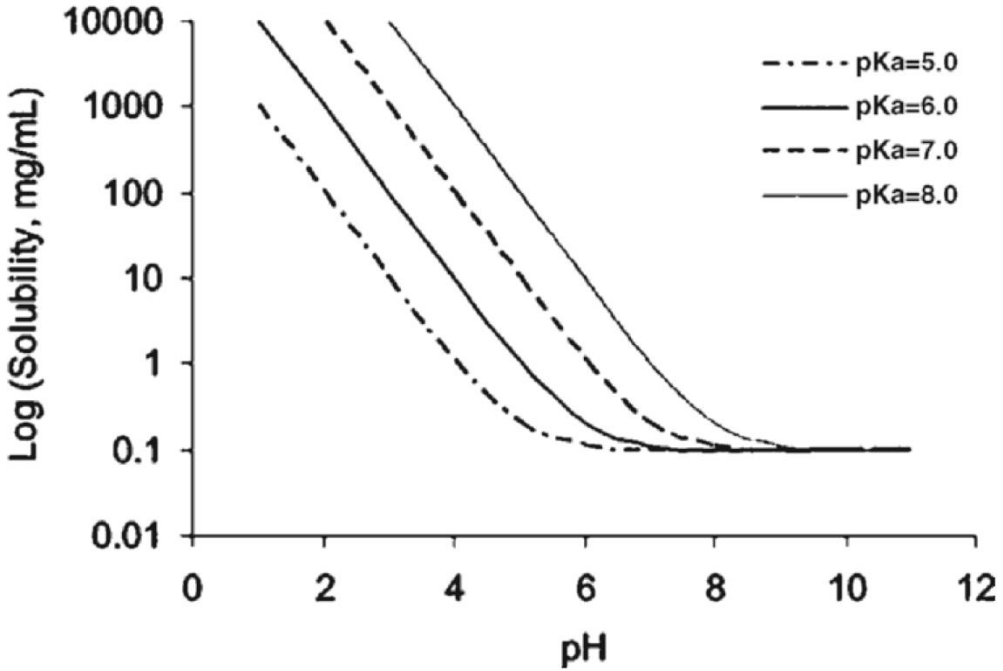
Solubilidad

- Fármaco en solución es absorbido
- Fármaco no disuelto es excretado
- Determina forma farmacéutica, ruta de administración, características de absorción

Efecto del pH sobre la solubilidad

$$BH^+ + H_2O \overset{K'_a}{\rightleftharpoons} B + H_3O^+$$

$$K'_a = \frac{[H_3O^+][B]}{[BH^+]}$$



Solubilidad y absorción

- Solubilidad + permeabilidad → Absorción
- Maximum Absorbable Dose (MAD) Dosis máxima absorbible

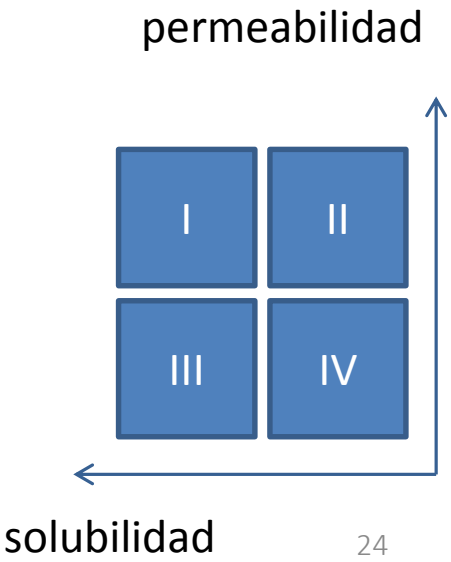
$$MAD(mg) = S(mg/mL) \times Ka\ (min^{-1}) \times SIWV(mL) \times SITT(min)$$

- Gran parte de clase II y algunos IV poseen buena permeabilidad
- Forma no ionizada →mejor absorción
- Forma ionizada → más soluble

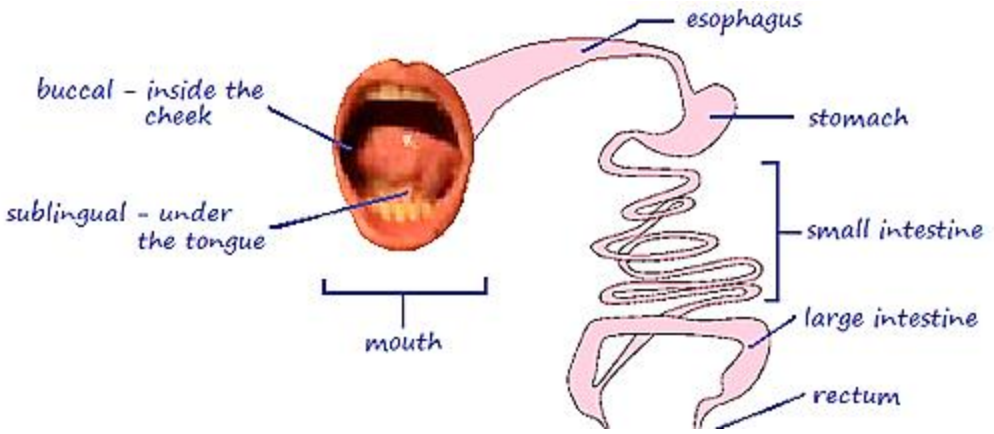
Necesidad de nuevas formulaciones

- Más del 40% de los nuevos activos presentan baja solubilidad (clase II y IV, clasificación BCS)
- Solubilidad → biodisponibilidad





Absorción de medicamentos a través del tracto gastrointestinal



Contenidos

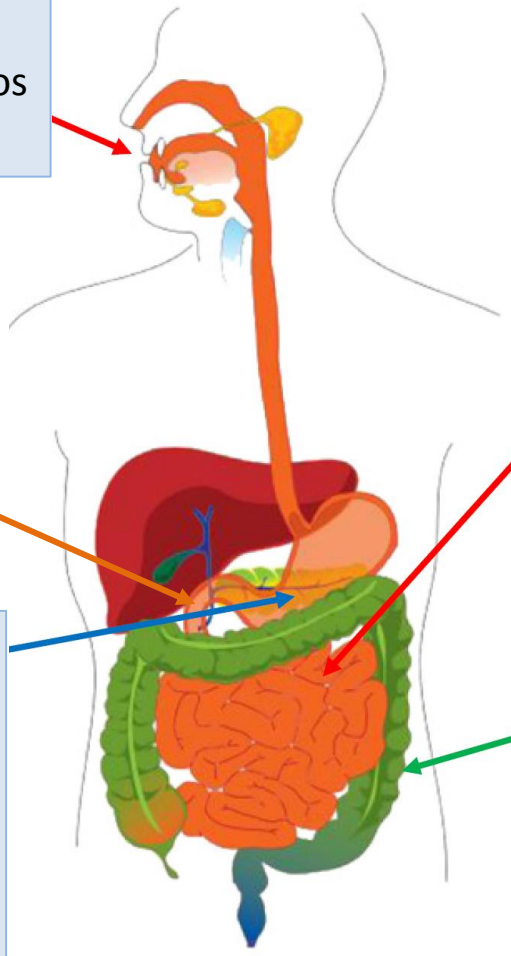
- Características fisiológicas del tracto gastrointestinal
  - Cambios en situaciones patológicas
- Mecanismos de absorción de medicamentos a través de epitelios
  - Epitelio del tracto gastrointestinal y otros

Tracto gastrointestinal

Boca
pH 5-7
Enzimas
Sales
Biopolímeros
5 a 60 s

Duodeno
pH > 5.5
Enzimas
Sales, bilis
Biopolímeros
Agitación
30-60 min

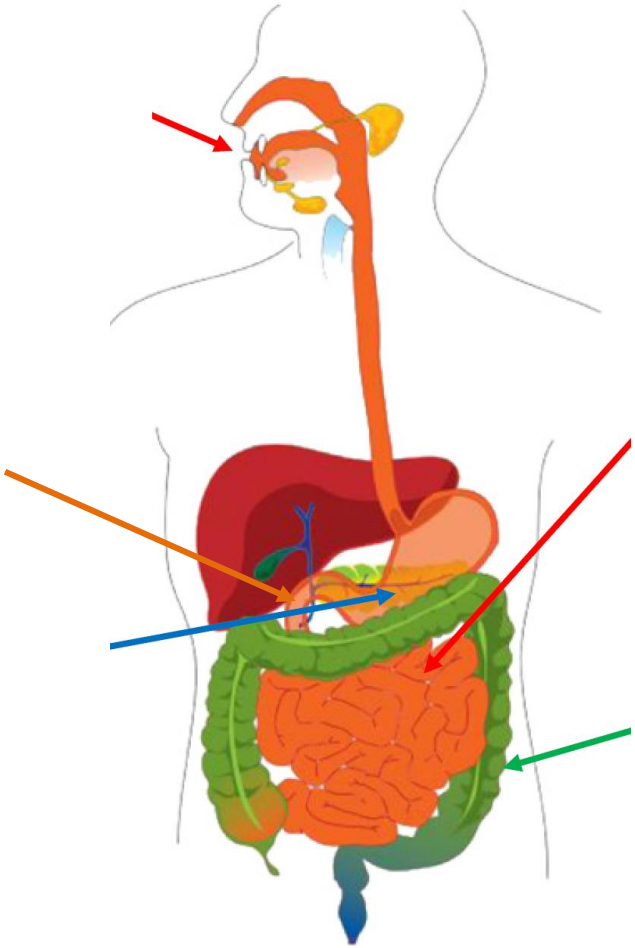
Estómago
pH 1-3
Enzimas
Sales
Biopolímeros
Agitación
30 min - 3 horas



Intestino delgado (yeyuno)
pH 6-7
Enzimas
Sales, bilis
Biopolímeros
Agitación
1-3 horas

Íleon, colon
pH > 7
Enzimas
Bacterias
Agitación
12+ horas

Tracto gastrointestinal

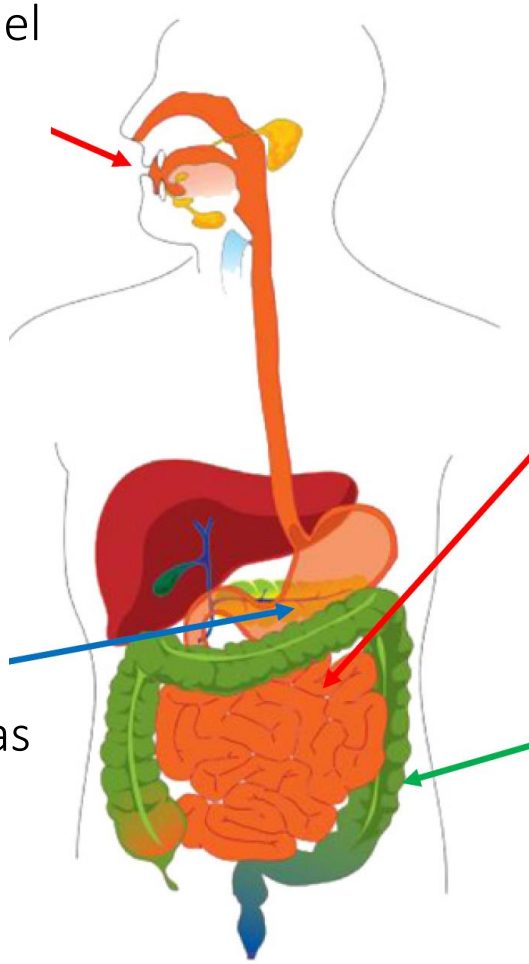


GI segment	*Surface area (m^2)*	*Segment length (m)*	*Residence time (h)*	*pH of segment*
Stomach	3.5	0.25	1.5	1–2
Duodenum	1.9	0.35	0.5–0.75	4–5.5
Jejunum	184.0	2.8	1.5–2.0	5.5
Ileum	276.0	4.2	5–7	7.0–7.5
Colon and rectum	1.3	1.5	1–60	7.0–7.5

A.L. Daugherty, R.J. Mrsny, Transcellular uptake mechanisms of the intestinal epithelial barrier Part one, Pharmaceutical Science & Technology Today. (1999) 2, 144–151.

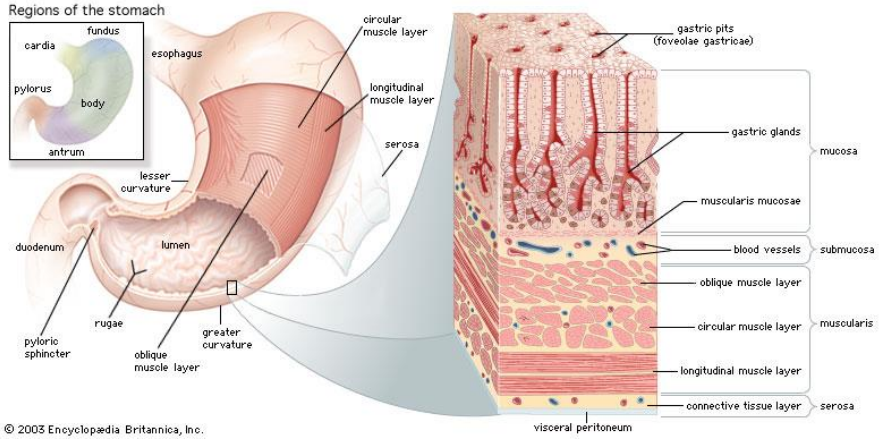
Tiempo de vaciamiento gástrico

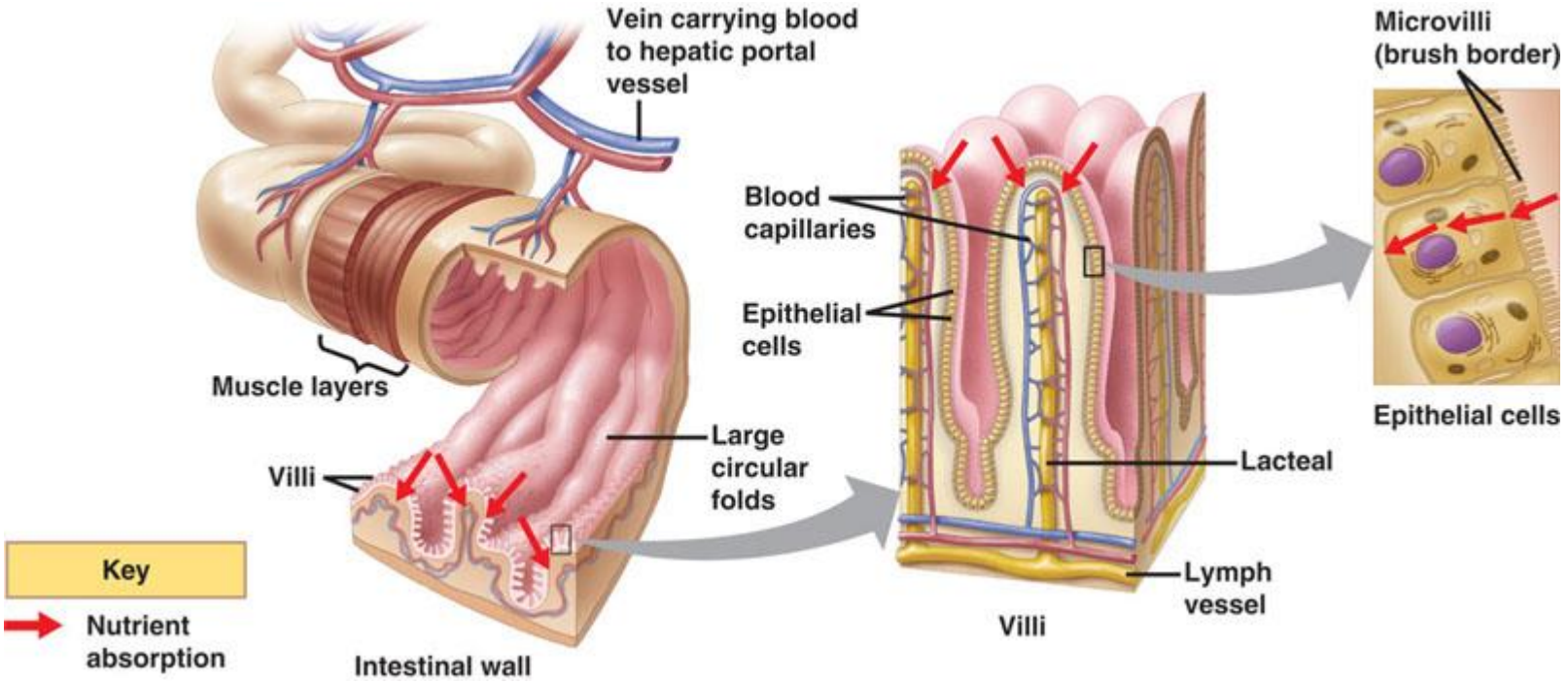
- Tiempo necesario para evacuar contenido gástrico hacia el intestino
- Velocidad de absorción es dependiente
- Factores que promueven el vaciamiento
  - Hambre
  - Descansar sobre costado derecho
  - Consumo de líquidos no calóricos
  - Fármacos (metoclopramida)
- Factores que enlentecen vaciamiento
  - Comidas (grasas, voluminosas, viscosas)
  - Descansar sobre costado izquierdo
  - Fármacos (alcohol)
- Formas farmacéuticas multiparticuladas están favorecidas
- Clase I → vaciamiento es el factor limitante



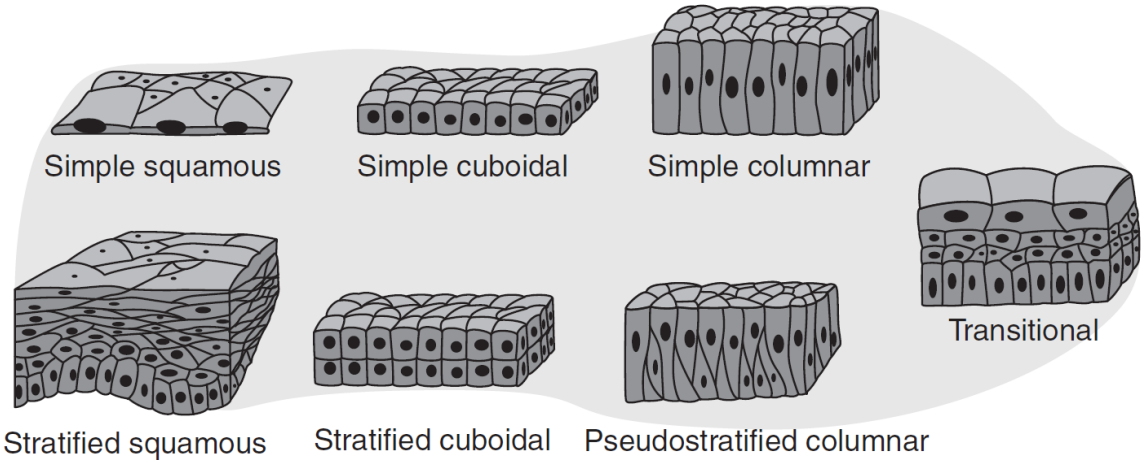
Superficie de contacto e irrigación

- Intestino delgado posee la mayor superficie
- Estómago e intestino grueso → superficie limitada

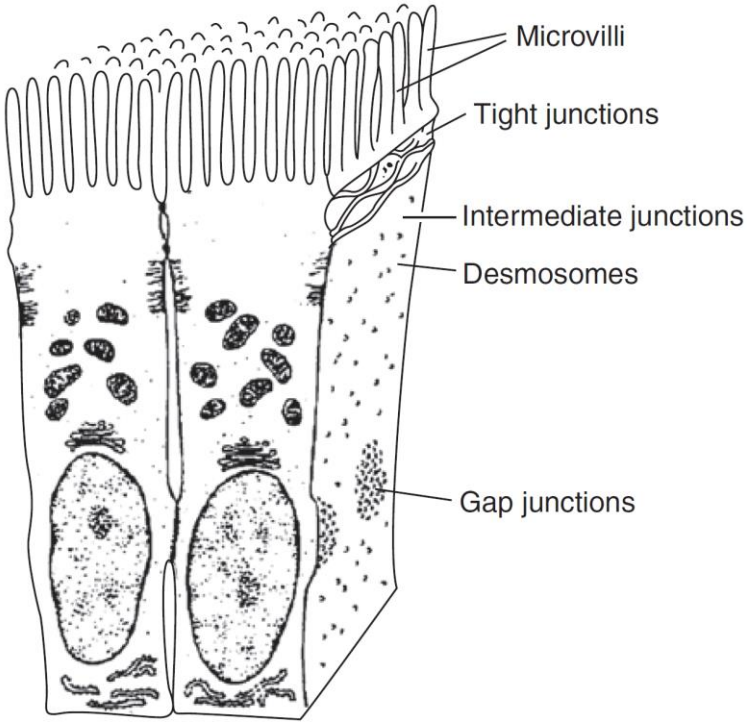




Barrera intestinal



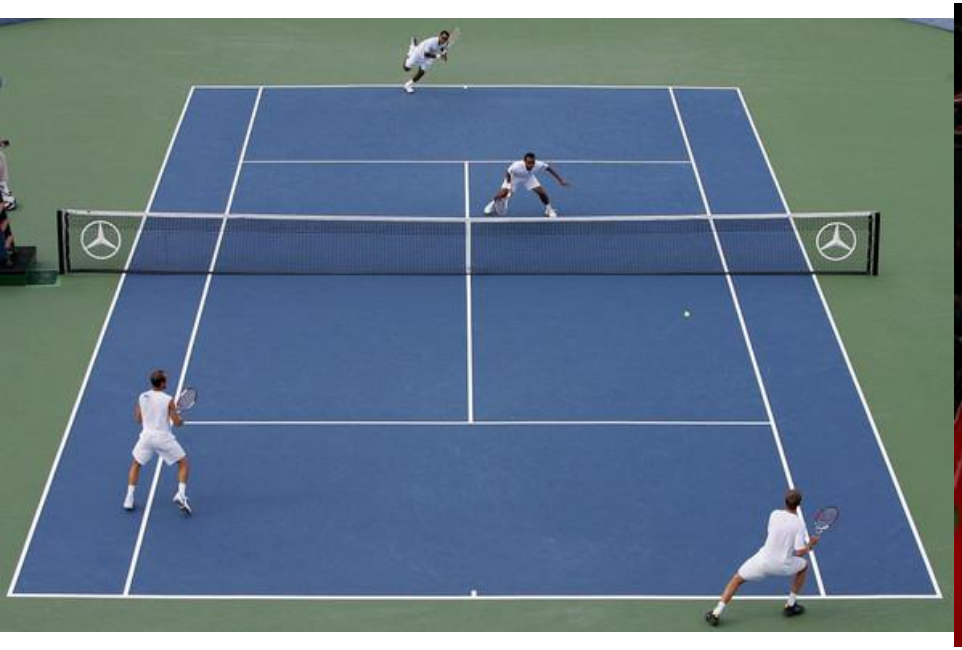
Number of cell layers	*Shape of cells*	*Specialisations*
1: Simple epithelium	Flat, irregular: squamous epithelium	Apical cilia: ciliated epithelium
>1: Stratified epithelium	Cuboidal: cuboidal epithelium	Keratin in apical layers: keratinising epithelium
	Tall columnar: columnar epithelium	



Scand J Gastroenterol. 2014 Jun;49(6):681-9

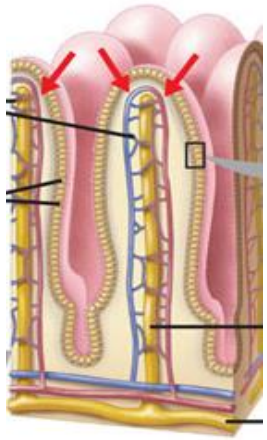
Surface area of the digestive tract - revisited

Helander HF, Fändriks L.



260 – 300 m^2



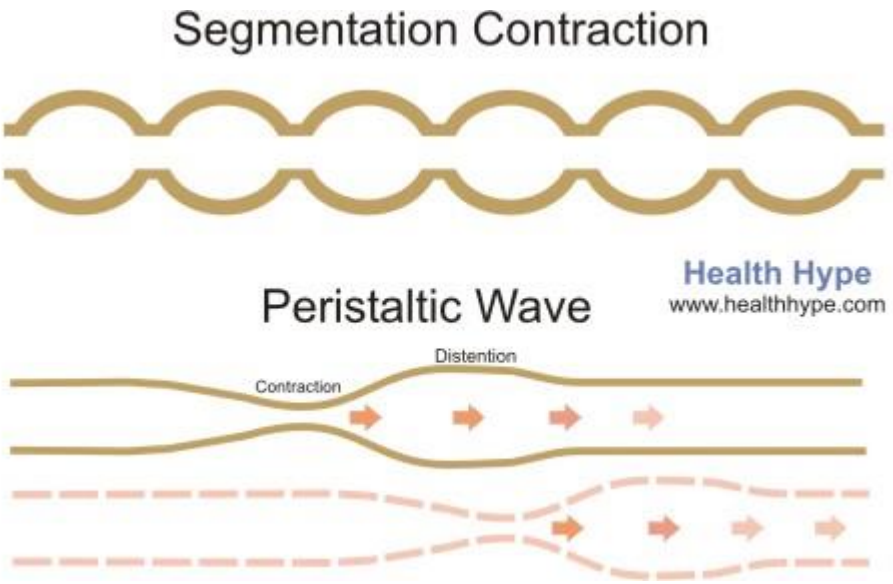


Tiempo de tránsito gastrointestinal

- MRT – mean residence time (tiempo promedio de residencia)
- Mayor tiempo en intestino → Mayor posibilidad de absorción
- Estómago → 1.3h
- Intestino delgado → 3h
- Importante variabilidad

Motilidad intestinal

- Relacionada al MRT y relevante para sistemas de liberación controlada



Fluidos gastrointestinales

- Componentes, volumen, pH
- pH puede variar con comida, fármacos
- Comidas grasas
  - Secreción de sales biliares
  - Solubilización de fármacos lipofílicos
- Comida proteica
  - Aumento de pH
- Comida calórica → aumenta tiempo de vaciamiento
- Competencia con transportadores
  - Jugo de pomelo → interacción con CYP3A4 y P-gp

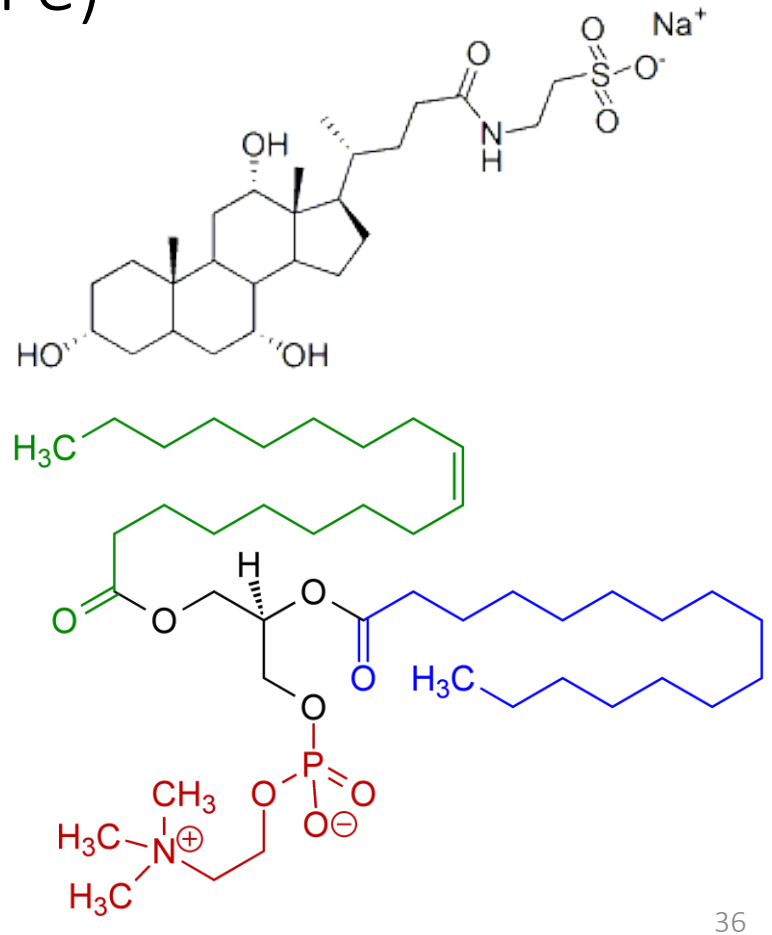
FaSSIF y FeSSIF

- Fluidos intestinales simulados en estado de ayuno (Fa) y alimentado (Fe)

TABLE 2.1. Compositions of FaSSIF and FeSSIF

	FaSSIF	FeSSIF
KH_2PO_4	0.39% (w/w)	na
Acetic acid	na	0.865% (w/w)
Na taurocholate	3 mM	15 mM
Lecithin	0.75 mM	3.75 mM
KCl	0.77%	1.52% (w/w)
pH	6.5	5.0

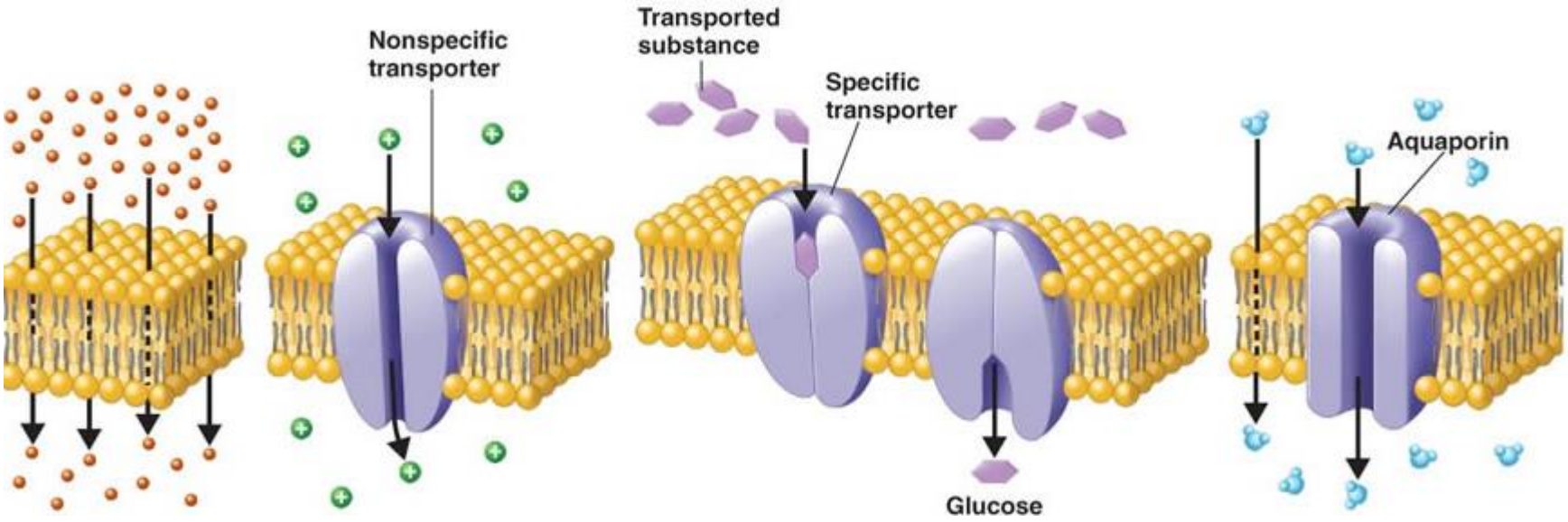
na: not applicable



Flujo de sangre

- TGI recibe el 28% de la descarga cardíaca
- Alteraciones modificará biodisponibilidad
  - Fármacos permeables

- Edad
  - Recién nacidos tienen pH menos acídico, menor volumen, velocidades más lentas, menor superficie de contacto
  - Menor absorción de activos

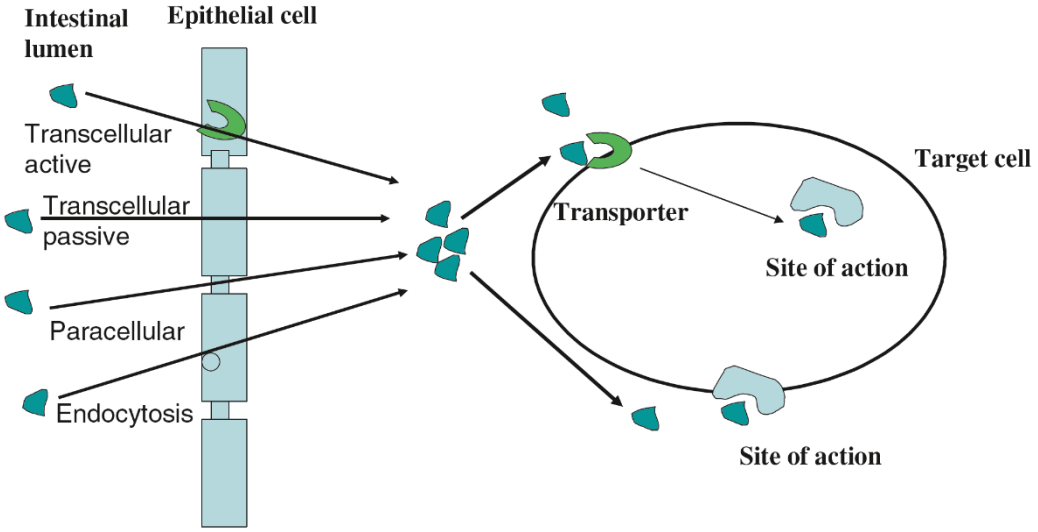


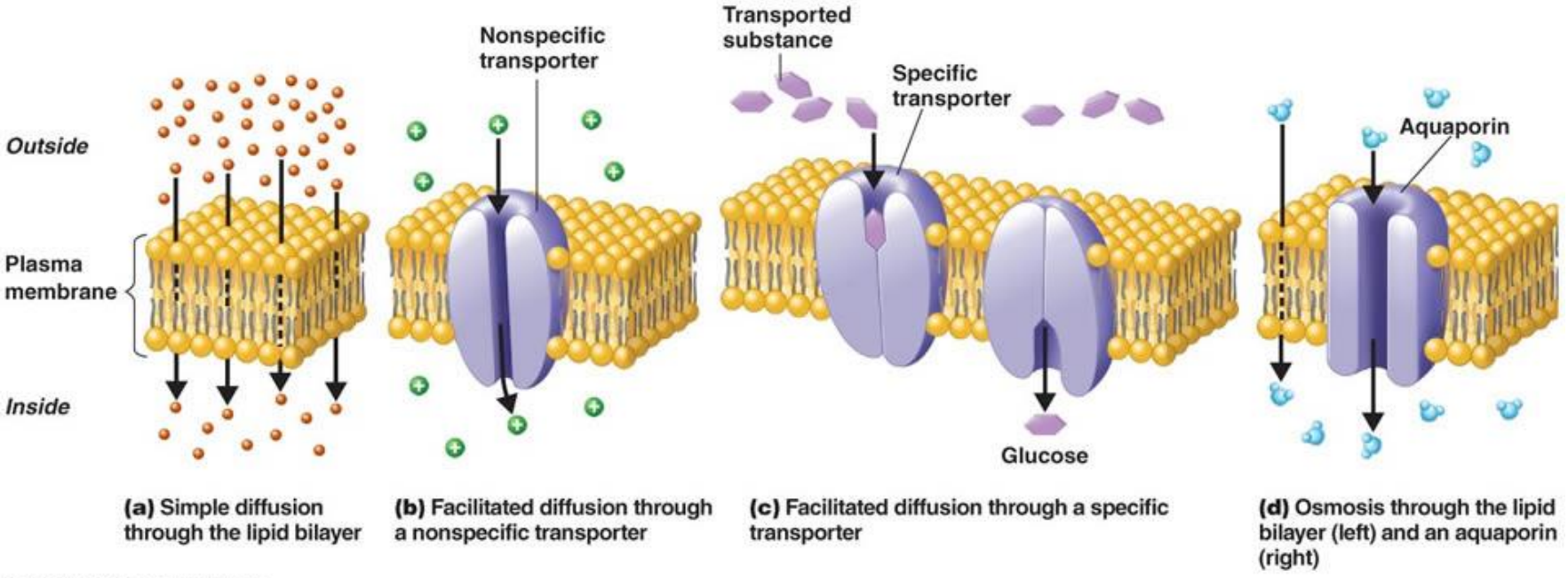
MECANISMOS DE ABSORCIÓN

Absorción y transporte

- Solubilidad y permeabilidad
- Morfología epitelial
- Difusión pasiva
  - Flujo y permeabilidad
- Flujo mediado por transportadores
  - Difusión facilitada
  - Transporte activo

Absorción a través de barreras biológicas

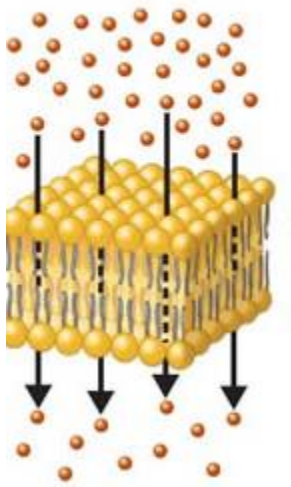




Copyright © 2010 Pearson Education, Inc.

Difusión pasiva

- Permeación a través de membrana lipídica celular (transcelular)
  - Dependiente de gradiente concentración
  - Compuestos lipofílicos
- Ruta paracelular
  - A través de tight junctions en el intestino delgado
  - Moléculas pequeñas (<300 Da)



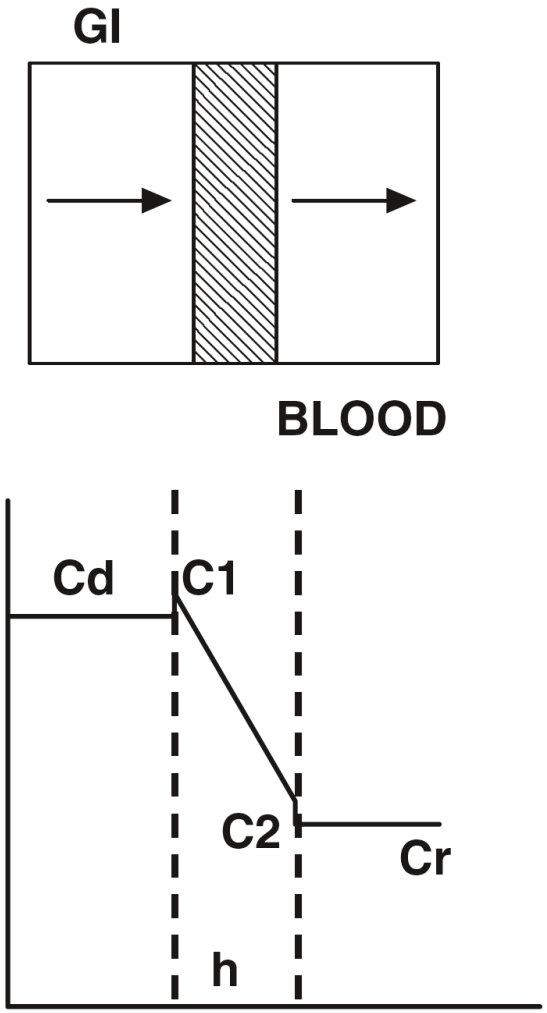
Primera ley de difusión de Fick

$$J(x,t) = -D\frac{\delta C(x,t)}{\delta(x)}$$

$$D = \frac{RT}{6\pi\eta N_0 r_A}$$

where R is the gas constant, T absolute temperature, r_A the radius of spherical solute, N_0 Avogadro's number, and η the viscosity of the solution. Thus the diffusion coefficient decreases with increasing molecule size and increasing viscosity of the solvent.

Primera ley de difusión de Fick



$$J = \frac{dM}{Adt} = D\left(\frac{C_1 - C_2}{h}\right)$$

$$K = \frac{C_1}{C_d} = \frac{C_2}{C_r}$$

$$J = D\left(\frac{KC_d - KC_r}{h}\right) = \frac{DK}{h}(C_d - C_r)$$

Si $P = DK/h$

$$J = P(C_d - C_r)$$

- J es **flujo** (mol/cm^2)
- M es **cantidad** de fármaco (mol)
- t es **tiempo** (s)
- D es el **coeficiente de difusión** (cm^2/s)
- C1 es la concentración de **fármaco en la barrera intestinal** de la membrana (M)
- C2 es la concentración de **fármaco en la barrera sanguínea** de la membrana (M)
- h es el **grosor** de la membrana (cm)
- K es el **coeficiente de partición**
- A es **área superficial** (cm^2)
- P es **coeficiente de permeabilidad** (cm/s)

Primera ley de difusión de Fick

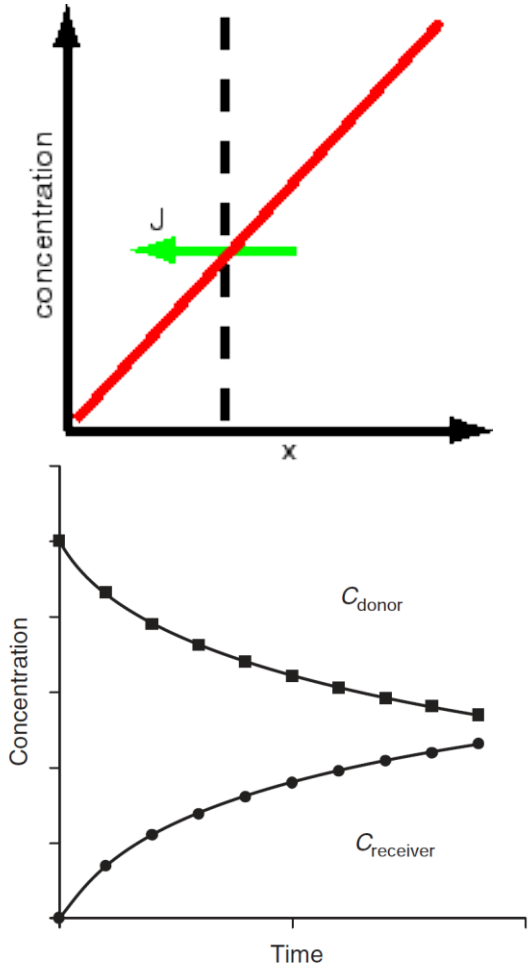
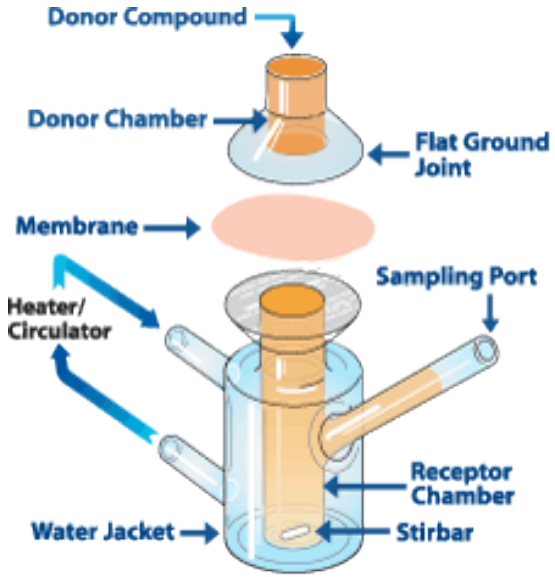
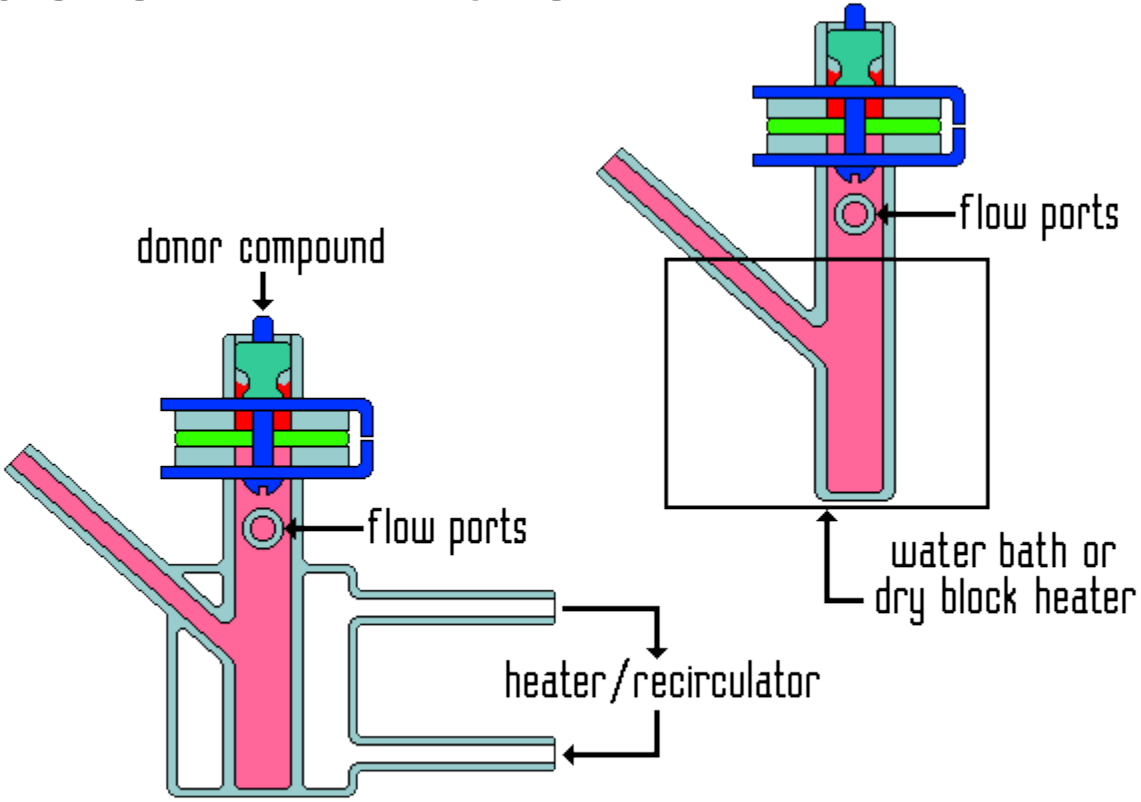


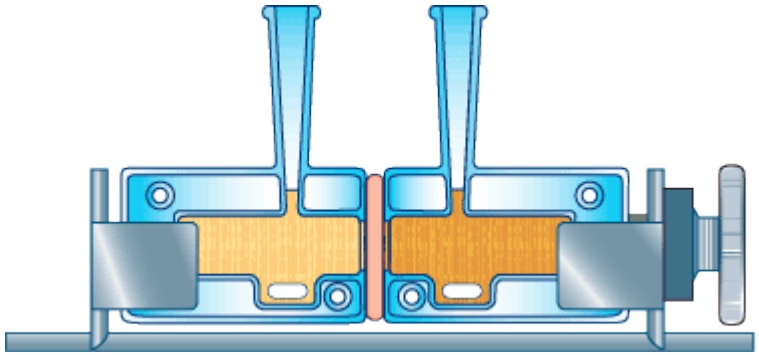
Figure 3.2.4 Non-stationary diffusion of a solute from a donor compartment to a receiver compartment, in a two-compartment system with equal volumes of solution on both sides of the barrier, and initially only solute present in the donor compartment. Both C_{donor} and $C_{receiver}$ will approach the same value asymptotically.

Difusión in vitro

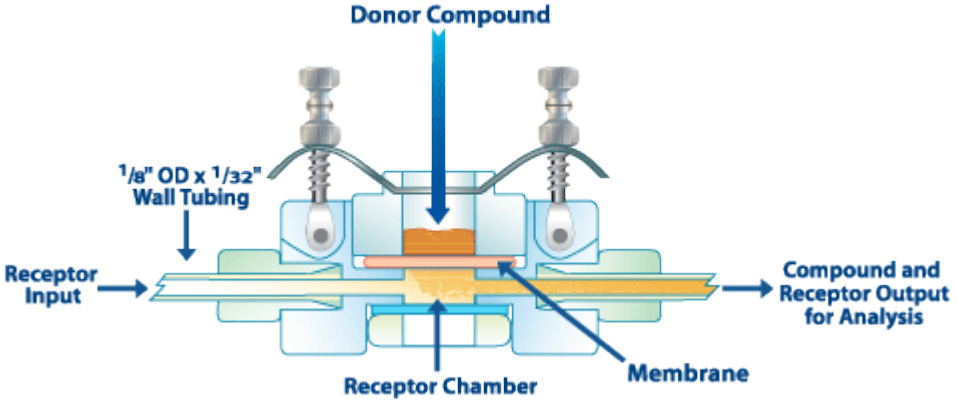
Celda de difusión de Franz







Celda de difusión lado a lado



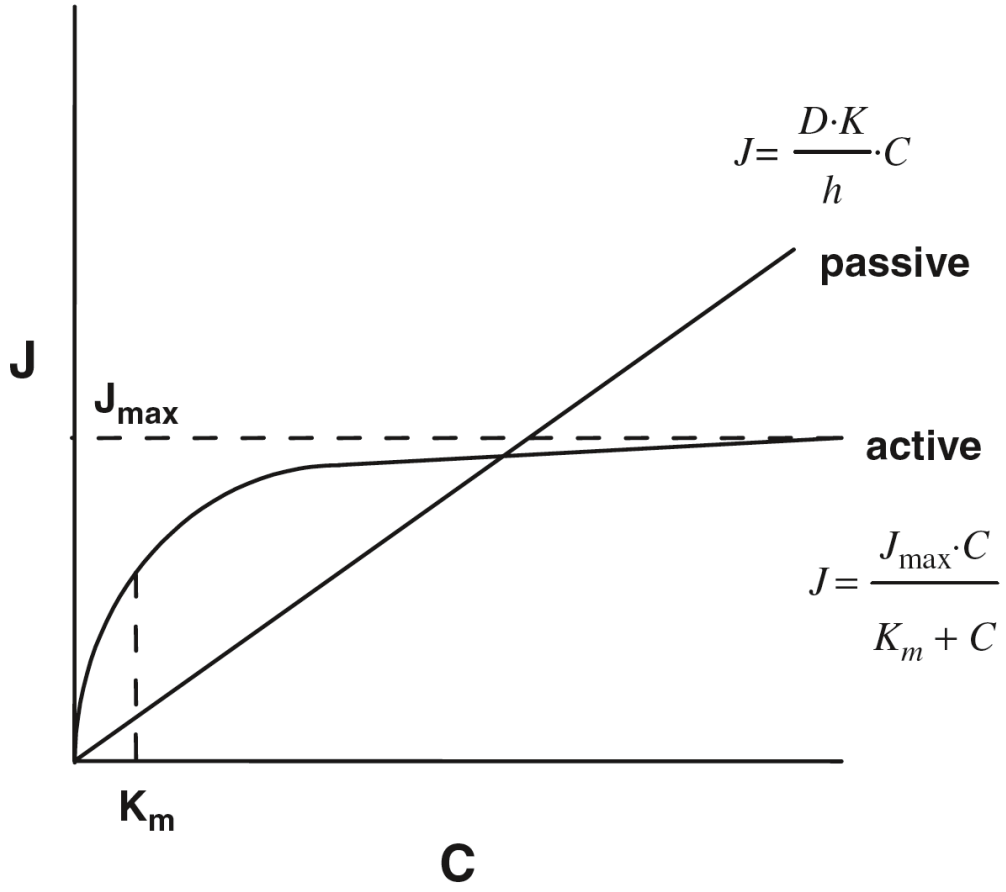
Celda de difusión en línea

Transporte mediado

- Gran fracción de fármacos no es absorbido por difusión pasiva
- Difusión facilitada
  - Proteínas de transporte
  - No requiere energía
  - Dependiente de gradiente de concentración
- Transporte activo
  - Flujo en contra de gradiente de concentración
  - Interacción molecular entre proteína y soluto para translocación
  - Cinética saturable

$$J = \frac{J_{\max} C}{K_{\mathrm{m}} + C}$$

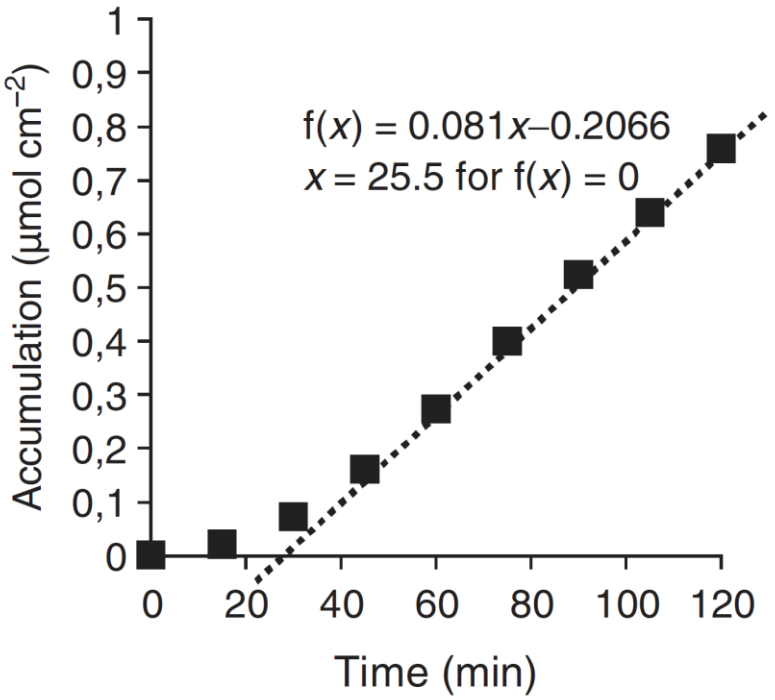
Difusión Pasiva vs. Activa



- Qué mecanismo domina?

Datos de difusión

Graph 1



Graph 2

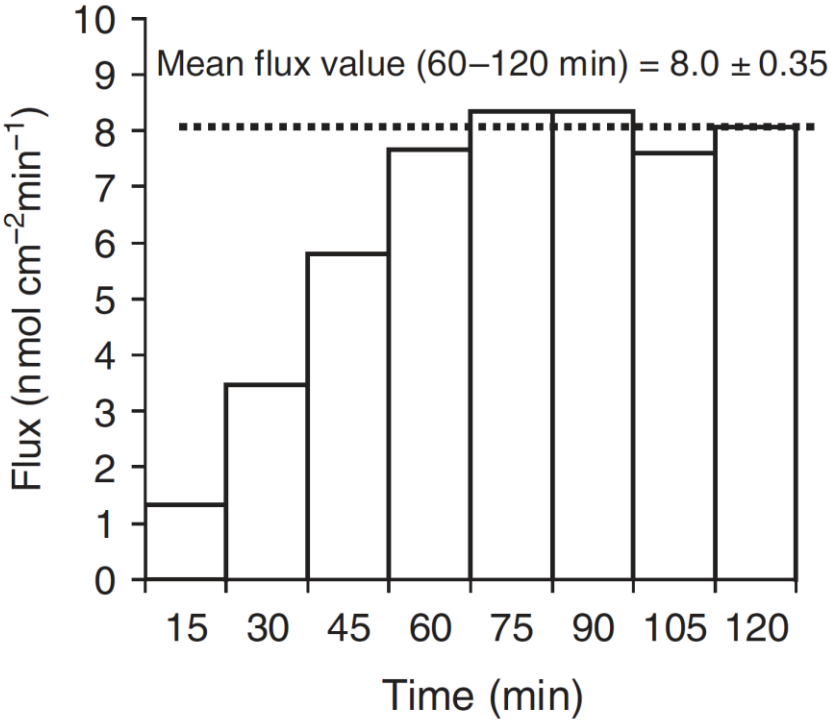
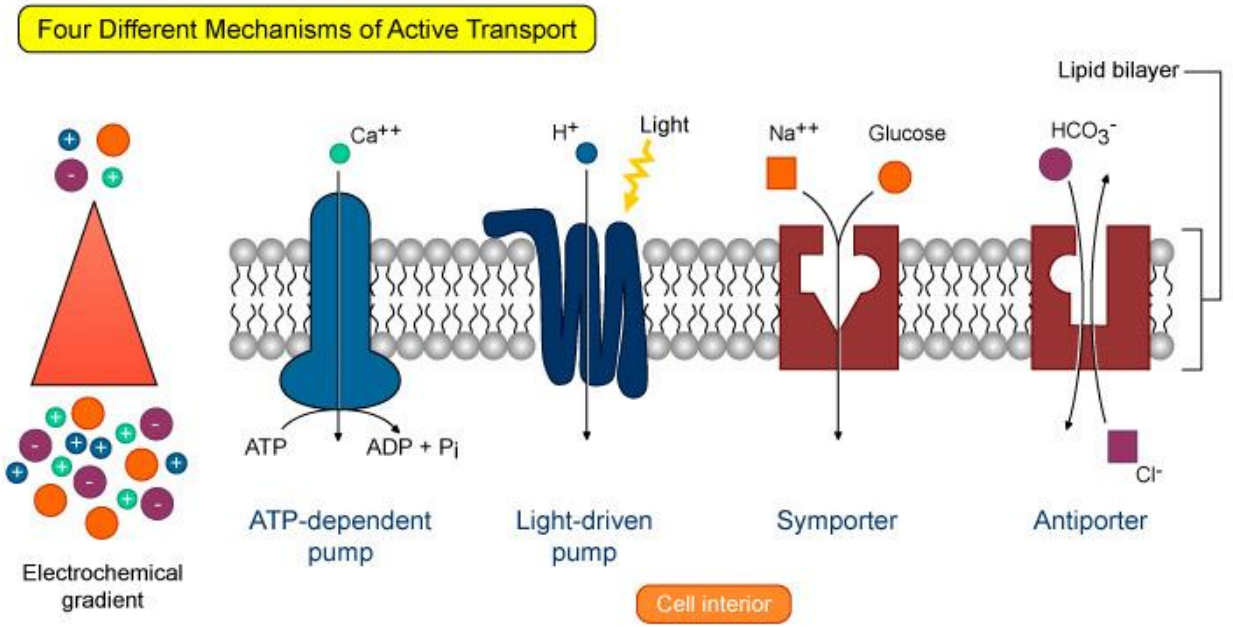


Figure 3.2.6

Transporte activo

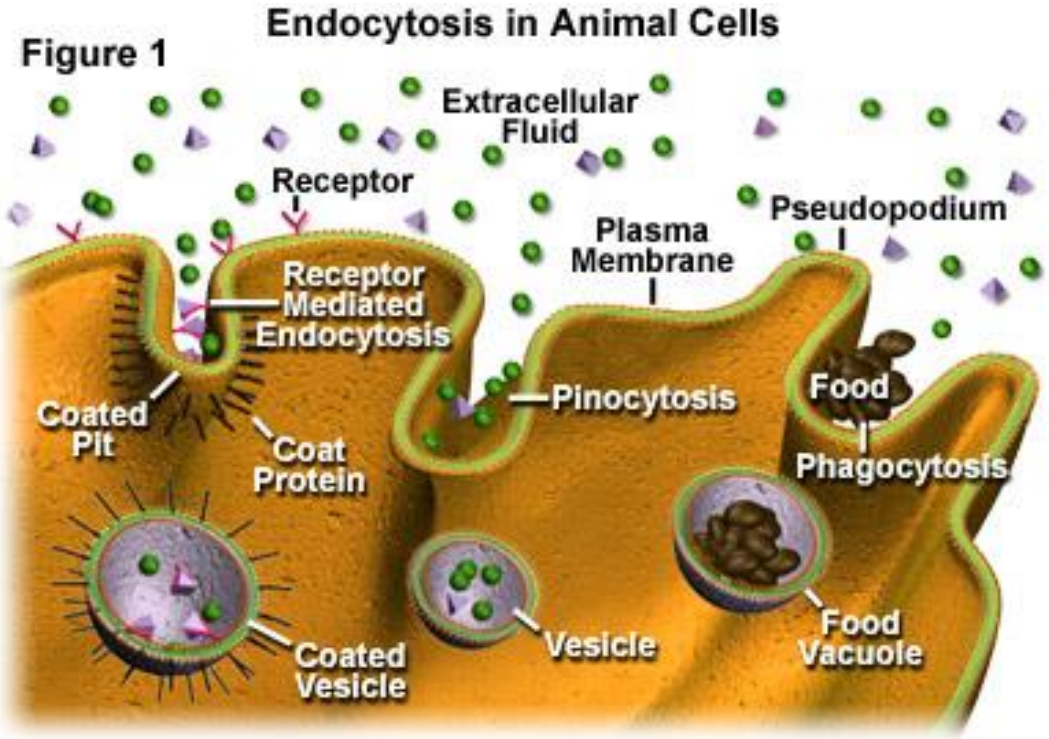
- Flujo en contra de gradiente de concentración
- Interacción molecular entre proteína y soluto para translocación
- Cinética saturable

$$J = \frac{J_{\max} C}{K_m + C}$$



Endocitosis

- Paso no es a través de membrana celular



Resumen

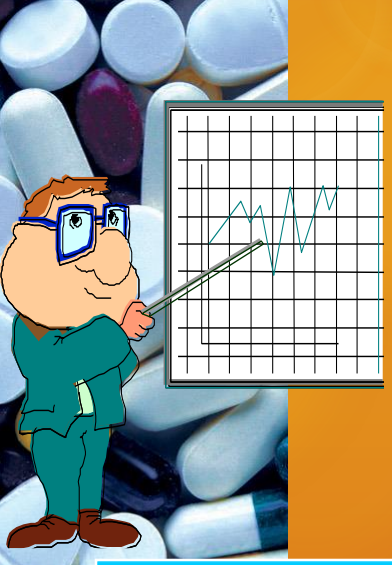
- Biofarmacia
  - Estado sólido de fármaco, excipientes, forma farmacéutica, ruta de administración, propiedades de absorción y distribución
- Factores fisiológicos que afectan biodisponibilidad (TGI)
  - Fisiología del TGI
- Mecanismos de absorción
  - Difusión pasiva, facilitada, activa, endocitosis

Bibliografía

- L. Shargel, S. Wu-Pong, A. Yu, Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, Fifth Edition (2004), McGraw-Hill Companies, Inc.

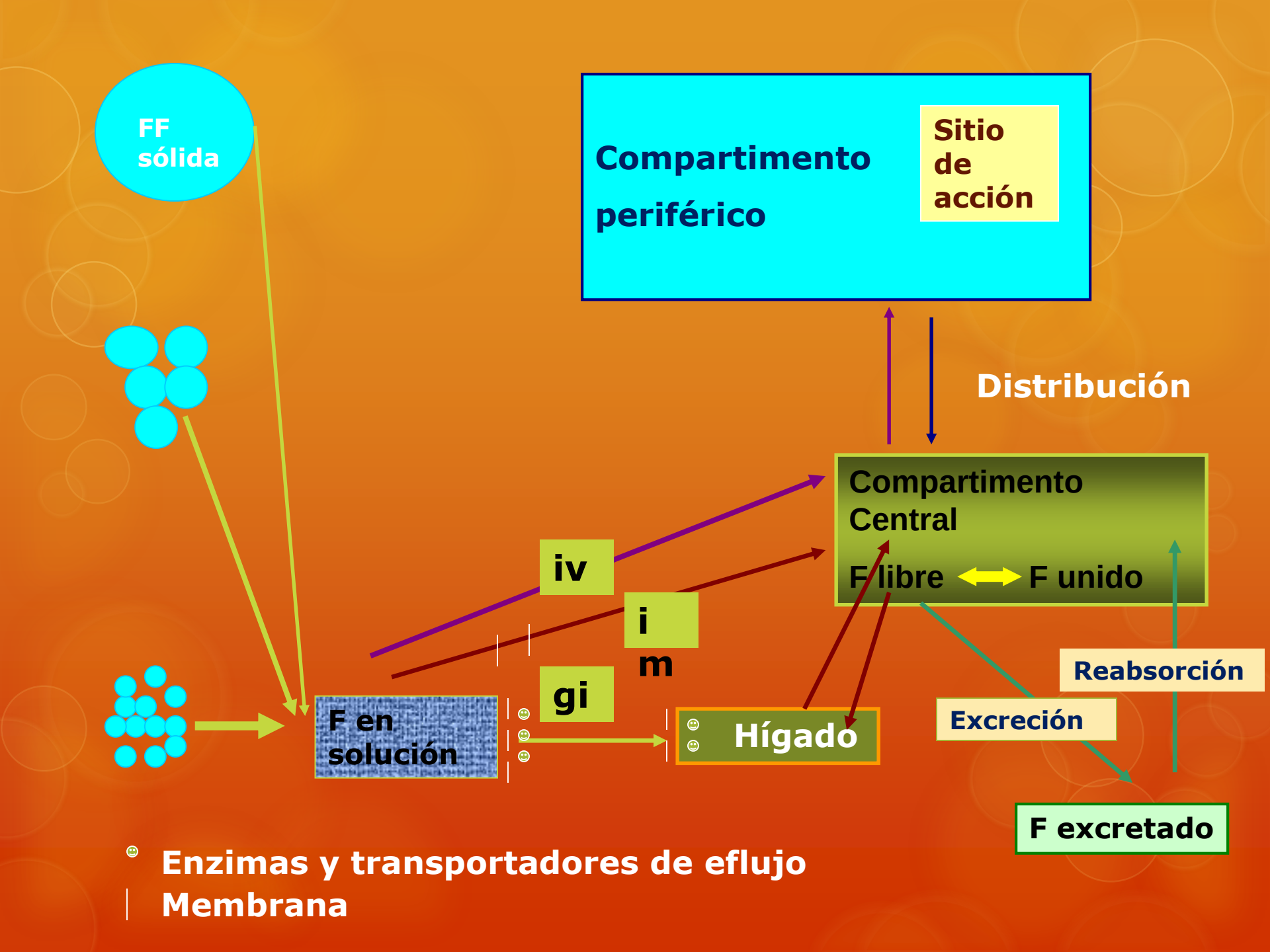
- R. Krishna, L. Yu, Biopharmaceutics Applications in Drug Development (2008), Springer.

- B. Steffansen, B. Brodin, C.U. Nielsen, Molecular Biopharmaceutics: Aspects of Drug Characterisation, Drug Delivery and Dosage Form Evaluation (2010), Pharmaceutical Press.



Biofarmacia

Estudio de los factores físico-químicos que influencian 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


FF sólida
Compartimento periférico
Sitio de acción
Distribución
Compartimento Central
F libre
F unido
iv
i m
gi
F en solución
Hígado
Reabsorción
Excreción
F excretado
Enzimas y transportadores de eflujo
Membrana

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

Estudios de BD y de BE
Marco conceptual

Dra. María Nella Gai H
mgai@uchile.cl

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACEUTICAS
UNIVERSIDAD DE CHILE

REPUBLICA DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD
SUBSECRETARIA DE SALUD PUBLICA
DPTO. ASESORIA JURÍDICA
AMSCH

NORMA QUE DEFINE LOS CRITERIOS DESTINADOS A ESTABLECER EQUIVALENCIA TERAPEUTICA EN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN CHILE

RESOL.EXENTA N° 727/05

Publicada en el Diario Oficial de 29.11.05

Complementada por:
- Resolución exenta N° 159/06, publicada en el Diario Ofi

© World Health Organization
WHO Technical Report Series, No. 937, 2006

Annex 7

Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability

1. Introduction
2. Glossary
3. Documentation of equivalence for marketing authorization
4. When equivalence studies are not necessary
5. When in vivo equivalence studies are necessary and types of studies required

Definiciones de BD

Guidance for Industry

Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations

FDA

European Medicines Agency

London, 20 January 2010
Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP)

GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE

Biodisponibilidad

- BD significa la velocidad y la cuantía en que un ingrediente o radical activo es absorbido desde un producto farmacéutico y **queda disponible en el sitio de acción.**
- En la mayoría de los casos, se pretende que las sustancias tengan un **efecto terapéutico sistémico**, y puede darse una definición más práctica, teniendo en consideración que la sustancia en la circulación está en intercambio con la sustancia en el sitio de acción:
- -BD se entiende como la velocidad y la cuantía en que un ingrediente o radical activo es entregado desde la forma farmacéutica y queda disponible en la **circulación general.**

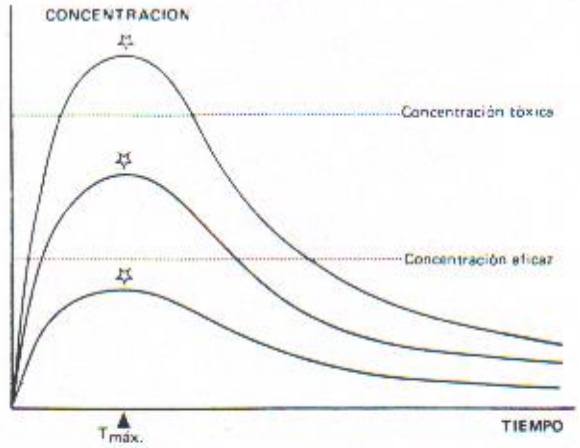


Fig. 3–1. **Aspecto cuantitativo de la biodisponibilidad.** Influencia de la intensidad de absorción sobre la evolución temporal de las concentraciones sanguíneas; las dosis administradas, las constantes de las velocidades de absorción y eliminación y los volúmenes de distribución se suponen constantes.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

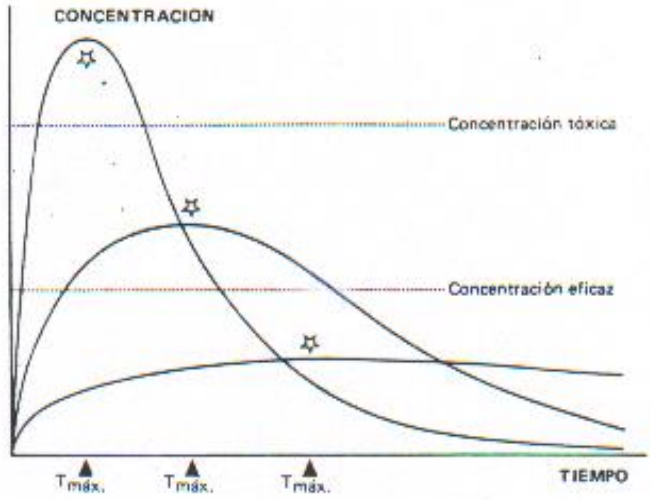


Fig. 3–2. **Aspecto cinético de la biodisponibilidad.** Influencia de la velocidad de absorción sobre la evolución temporal de las concentraciones sanguíneas; las dosis administradas y disponibles, las constantes de velocidad de eliminación y los volúmenes de distribución se suponen constantes. (☆: concentraciones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

- **Hay una definición conceptual, pero difícil de aplicar**
- **Hay una definición operativa, basada en criterios científicos**

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.

¿Cómo se puede evaluar este acceso?

Directamente ¿?

Manifestaciones clínicas

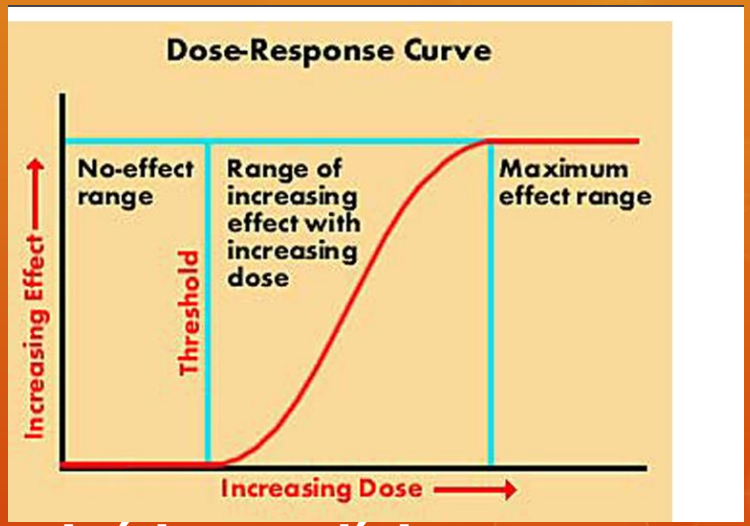
Indirecta

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. Este equilibrio puede alcanzarse en forma muy rápida o más lenta.

- Relación entre Cpl y efecto farmacológico:

curvas Cpl vs efecto

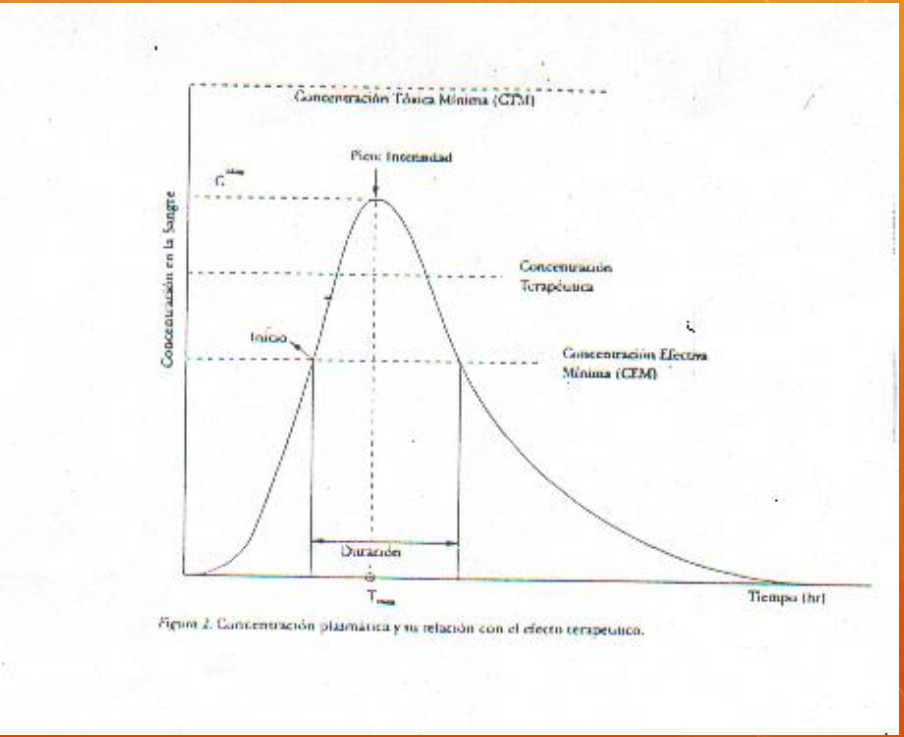


- Basados en consideraciones farmacocinéticas y clínicas, se acepta generalmente que en el mismo sujeto un perfil de Cpl esencialmente similar lleva a C también esencialmente semejantes en el sitio(s) de acción.

Medición indirecta de la concentración en el sitio de acción

Para la mayoría de los fármacos se ha establecido el <u>margen o ventana terapéutica</u>: rango de concentración en sangre donde el fármaco ejerce su mejor efecto beneficioso con las menores posibilidades de presentar efectos adversos.

Si no hay margen definido ¿es válido hacer BE?



BIODISPONIBILIDAD

Es una medida del proceso de absorción y se refiere a la velocidad y cuantía con que la dosis contenida en una forma farmacéutica alcanza la circulación general y queda disponible para ejercer un efecto.

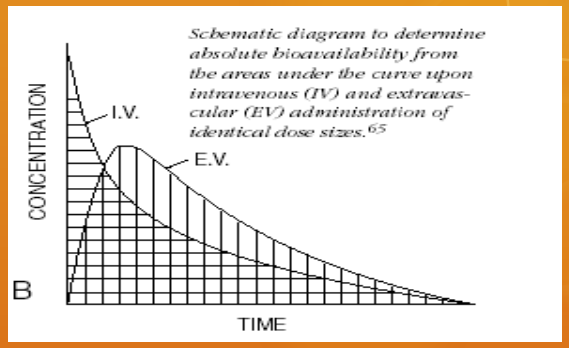
- **Define la calidad de un producto.**
- **Se refiere a la eficiencia de una forma farmacéutica de administración extravascular**
- **Los estudios de BD que se hacen en las etapas iniciales del desarrollo de fármacos (Fase I) sirven para caracterizar farmacocinéticamente al p.a.**

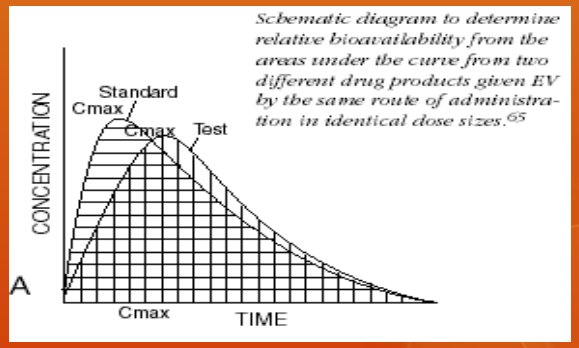
¿Qué puede incluir la caracterización farmacocinética?

- Mecanismos de absorción, permeabilidad, eliminación presistémica
- Distribución: Vd, unión a proteínas, acumulación en tejidos
- Mecanismos de eliminación
- Además, los estudios de BD proporcionan información farmacocinética adicional de utilidad, relacionada con los efectos de nutrientes en la absorción del fármaco, proporcionalidad de la dosis, linealidad farmacocinética del ingrediente activo y, cuando es apropiado, radicales inactivos.

Tipos de Biodisponibilidad

- **Absoluta:** la referencia es una administración de una solución acuosa i.v
- **Relativa:** la referencia es otra administración extravascular. Dentro de esta modalidad están los estudios de Bioequivalencia

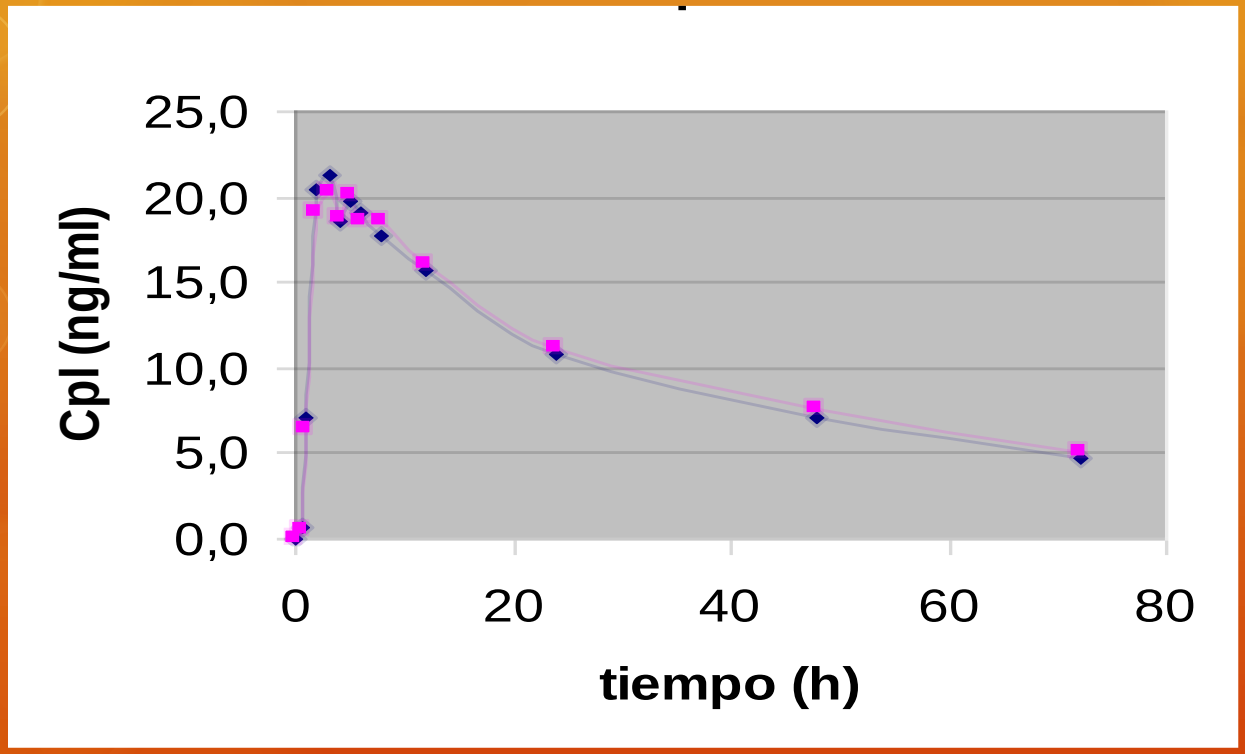




Bioequivalencia (NCh)

- La bioequivalencia es un atributo de un medicamento respecto de un referente, en donde ambos poseen diferentes orígenes de fabricación, contienen igual principio activo y cantidad y son similares en cantidad y velocidad de fármaco absorbido, al ser administrados por la vía oral, dentro de límites razonables, establecidos por procedimientos estadísticos.
- El propósito de la bioequivalencia es demostrar que dos medicamentos que contengan el mismo fármaco en la misma dosis, son equivalentes en términos de calidad, eficacia y seguridad en el paciente receptor.

Eficacia y seguridad semejantes



Bioequivalencia

Tiene implícito un concepto de tipo *legal*

Existe una *referencia* contra la cual se debe comparar un producto.

Producto de referencia habitualmente es el *Producto farmacéutico innovador*: el que primero fue autorizado para ser comercializado, normalmente como fármaco patentado, sobre la base de antecedentes completos de seguridad, calidad y eficacia.

Original o Innovador

Medicamento cuyo fabricante ha desarrollado un proceso de investigación que garantiza su eficacia, calidad y seguridad en el uso clínico, en dosis y forma farmacéutica definida. Estos fármacos están protegidos por un tiempo y, por lo general, sirven de referencia para el desarrollo de genéricos

Copias o similares

Aparecen en el mercado cuando vence la patente. Sus fabricantes realizan desarrollo de formulaciones, pero basan los datos de eficacia y seguridad en datos de la literatura. Sin un estudio de ET no se puede garantizar el mismo comportamiento.

Si demuestra ET, entonces en un genérico.

Recordar que en Chile se habla de Bioequivalente porque fue mal empleado el término genérico.

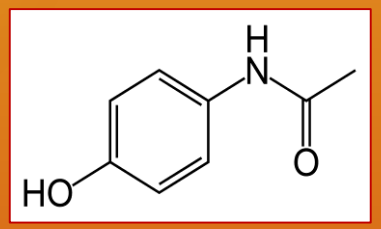
Factores que alteran la BD



Liberación

Velocidad de disolución

Solubilidad



Absorción

Permeabilidad



Características del sitio:
pH
Irrigación
Eliminación presistémica

Disposición

Si se trata de sujetos sanos, no debe influir en BD

Respuesta

Características propias de la forma farmacéutica

- **Tipo de forma farmacéutica:**
  - Formas de liberación convencional
  - Formas de liberación controlada: monolíticas, multiparticuladas
  - Formas con recubrimiento entérico.
  - Sistemas transdérmicos
- **Métodos de manufactura**
  - Método propiamente tal
  - Excipientes utilizados
  - Maquinaria utilizada

De características propias del fármaco

- Características ácido-base de la molécula (pKa- fracción no disociada)
- Estado de la molécula: ácido o base – sal - éster
- Características físicas: tamaño de partícula, presencia de polimorfos
- Solubilidad
- Permeabilidad

De características propias del sitio de administración

- Oral
- Rectal
- Transdérmica
- Intramuscular

- ¿Irrigación?
- ¿Estructura tisular?
- ¿Enzimas metabolizantes?
- ¿Transportadores de influjo o de eflujo?

- Cada vía de administración tiene sus propias particularidades anatómicas y fisiológicas.

- Del conocimiento de estas características, de las del fármaco y la forma farmacéutica depende el desarrollo biofarmacéutico (**características biofarmacéuticas de la vía**)

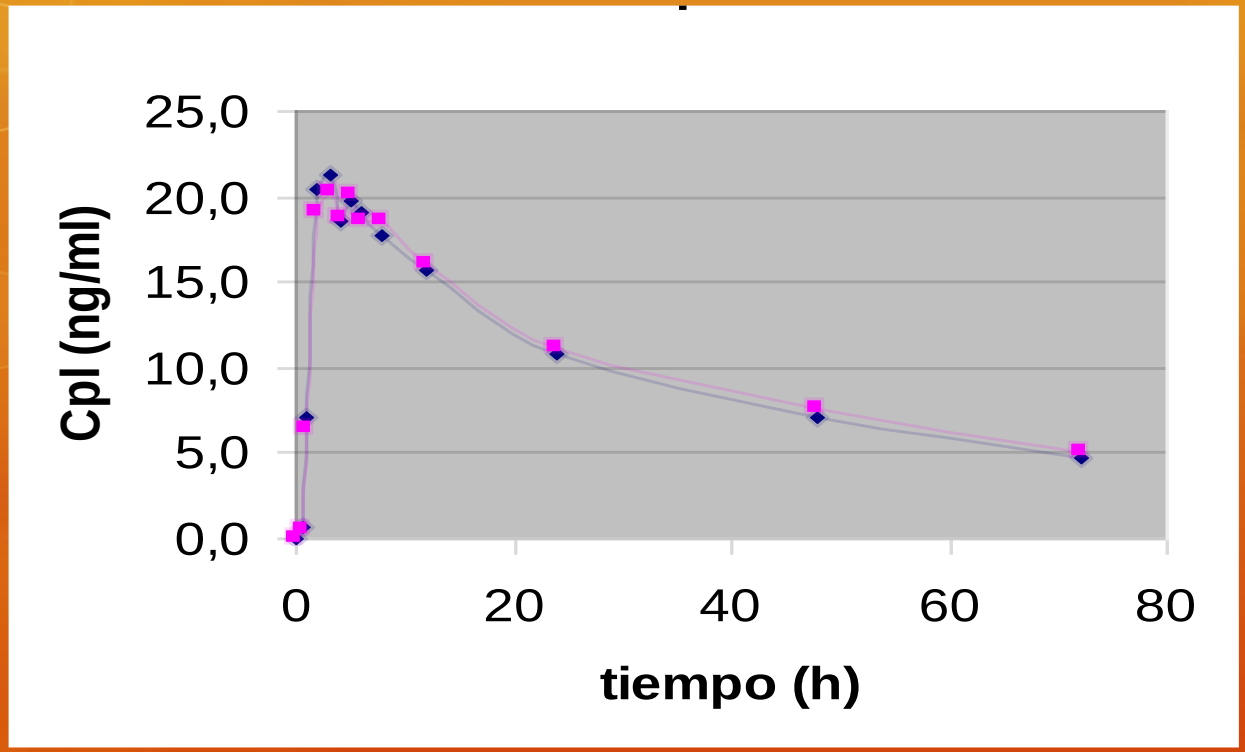
- **El resultado final es que una cierta fracción de la dosis administrada queda biodisponible**
- **Una baja biodisponibilidad no significa necesariamente una mala formulación**

Bioequivalencia

La bioequivalencia se establece cuando la velocidad y la cuantía de la absorción de un fármaco de un equivalente o alternativa farmacéutica no presentan diferencias significativas en relación al producto de referencia, administrados en un estudio de diseño apropiado

Cuando existe una diferencia intencional en la velocidad de absorción (productos de liberación controlada), pueden considerarse bioequivalentes si no hay diferencias en la cantidad absorbida y el producto está convenientemente rotulado.

Eficacia y seguridad semejantes



Referencia

Estudio (test)

- **La bioequivalencia corresponde a un tipo de biodisponibilidad relativa**
- **¿Podemos demostrar BD relativa entre diferentes dosis, diferentes vías, diferentes formas farmacéuticas?**
- **¿Podemos demostrar equivalencia terapéutica entre diferentes dosis, diferentes vías diferentes formas farmacéuticas?**

¿Cuáles son los problemas de la no bioequivalencia?

- **Menor BD**

  Problema: fracaso terapéutico

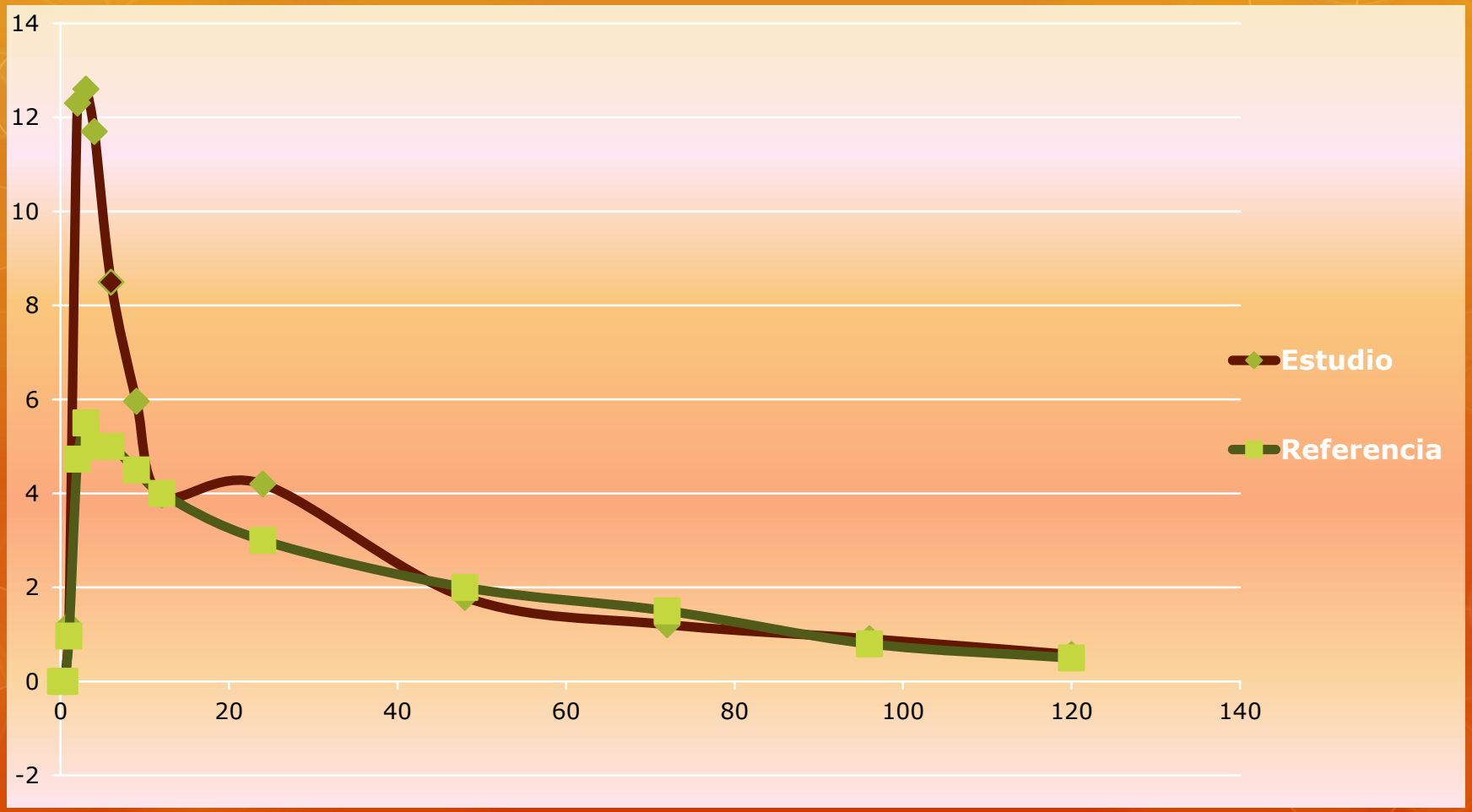
- **Mayor BD (suprabiodisponibilidad):**

  Problema: seguridad en el uso

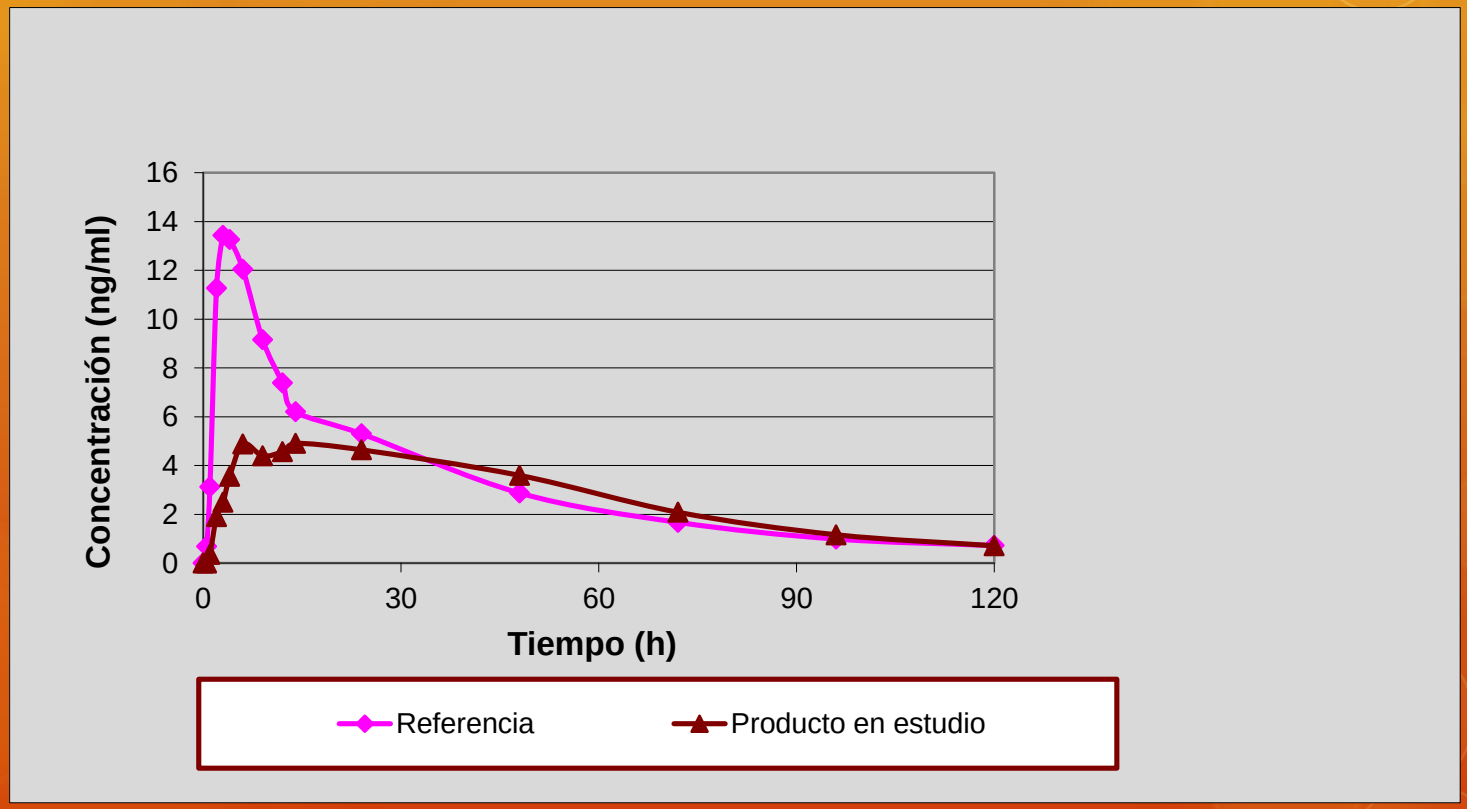
- **Mayor variabilidad en la BD**

  Problema: ambos (fracaso y seguridad)

Diferente seguridad



Diferente eficacia

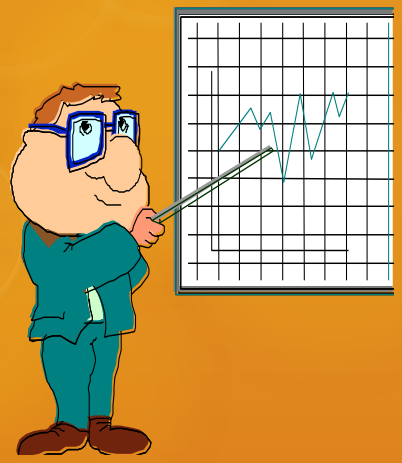


Importancia de los estudios de BE

Para asegurar intercambiabilidad

- ✓ **El producto nuevo hace uso del conocimiento generado por el producto innovador, el que ha pasado por diferentes fases de estudio, para garantizar eficacia y seguridad**
- ✓ **Si tienen la misma BD, se puede tener una *certeza razonable* de que tendrán eficacia y seguridad comparables**

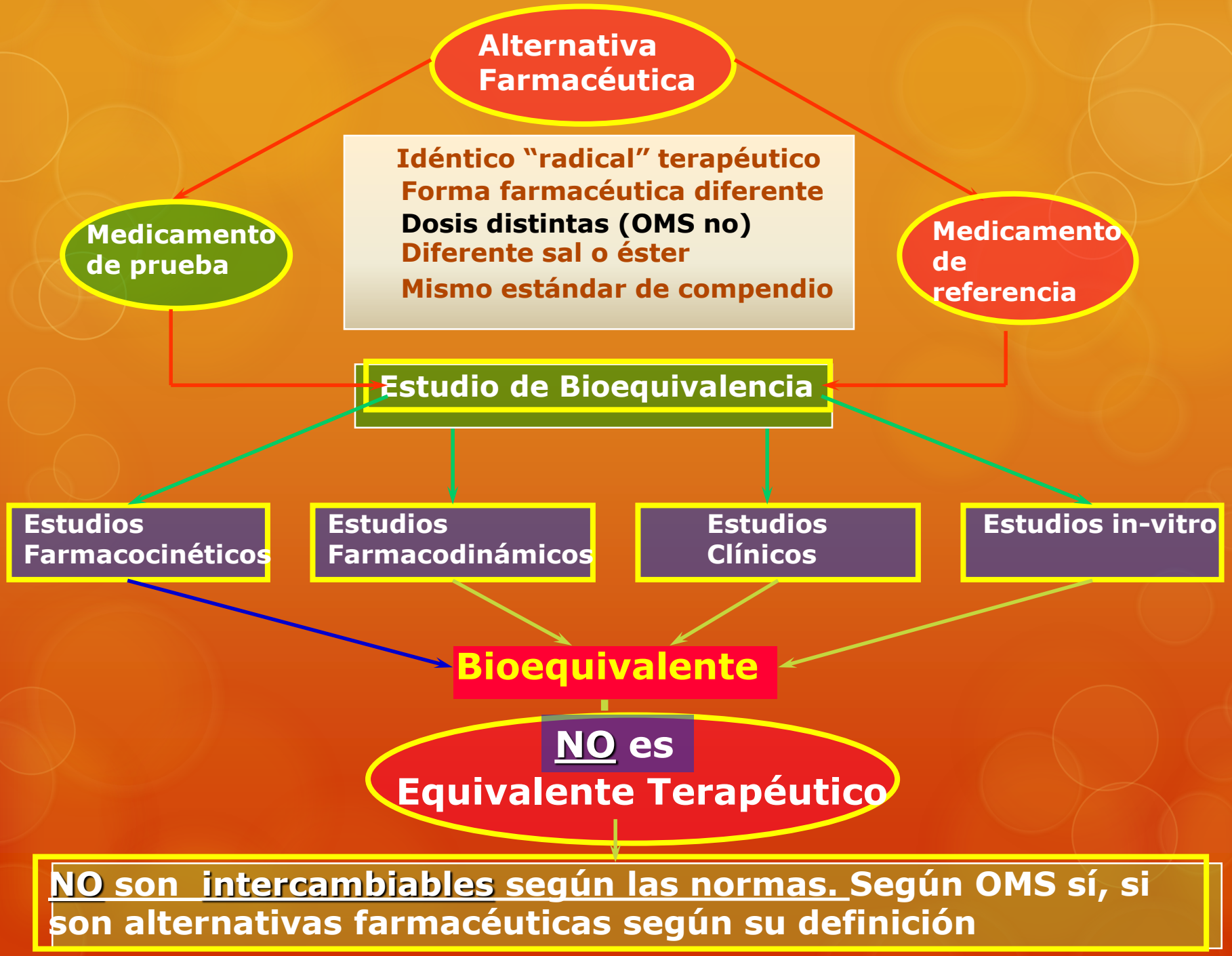

Equivalente Farmacéutico
Mismo Ingrediente/s activos
Misma Forma farmacéutica
Misma dosis
Misma via de administración
Mismos estándares o estándares de compendio
Medicamento de prueba
Medicamento de referencia
Estudio de Bioequivalencia
Estudios Farmacocinéticos
Estudios Farmacodinámicos
Estudios Clínicos
Estudios in-vitro
Bioequivalente
Equivalente Terapéutico
Intercambiables.



Equivalentes terapéuticos

Equivalentes farmacéuticos que al administrarse a pacientes, por la misma vía, en la misma dosis molar y bajo las condiciones especificadas en su etiqueta, producen los mismos efectos, en cuanto a seguridad y eficacia

Nótese la *no inclusión* de las alternativas farmacéuticas en las normas. La OMS en su informe del 2006 ha incluido a las alternativas farmacéuticas, porque considera la misma dosis


Alternativa Farmacéutica
Idéntico "radical" terapéutico
Forma farmacéutica diferente
Dosis distintas (OMS no)
Diferente sal o éster
Mismo estándar de compendio
Medicamento de prueba
Medicamento de referencia
Estudio de Bioequivalencia
Estudios Farmacocinéticos
Estudios Farmacodinámicos
Estudios Clínicos
Estudios in-vitro
Bioequivalente
NO es Equivalente Terapéutico
NO son intercambiables según las normas. Según OMS sí, si son alternativas farmacéuticas según su definición



Alternativas farmacéuticas

OMS: Producto farmacéutico que contiene la misma dosis molar del mismo radical activo, o su precursor, pero difieren en la forma farmacéutica (comprimidos vs cápsulas) y/o forma química (diferente sal o éster). Entregan el mismo radical activo, por la misma vía de administración pero no son farmacéuticamente equivalentes. Pueden o no ser BE o terapéuticamente equivalentes con el comparador

FDA: Producto farmacéutico que contiene el mismo radical activo o su precursor, pero no necesariamente en la misma dosis o forma farmacéutica, o como la misma sal o éster.

INTERCAMBIABILIDAD

GMP + EF + BE = ET

GMP = Buenas Prácticas de Manufactura
EF = Equivalencia Farmacéutica (in vitro)
BE = Bioequivalencia (in vivo) o Bioexención (in vitro)
ET = Equivalencia Terapéutica

Bioequivalencia es considerada como test indirecto de la eficacia clínica y seguridad del medicamento genérico en relación a su producto de referencia o comparador

Tipos de Estudios Recomendados (NCh y varias normas)

Para establecer **equivalencia terapéutica**, previo cumplimiento de los requisitos pertinentes de **BP**M y rotulado, se recomiendan los siguientes procedimientos:

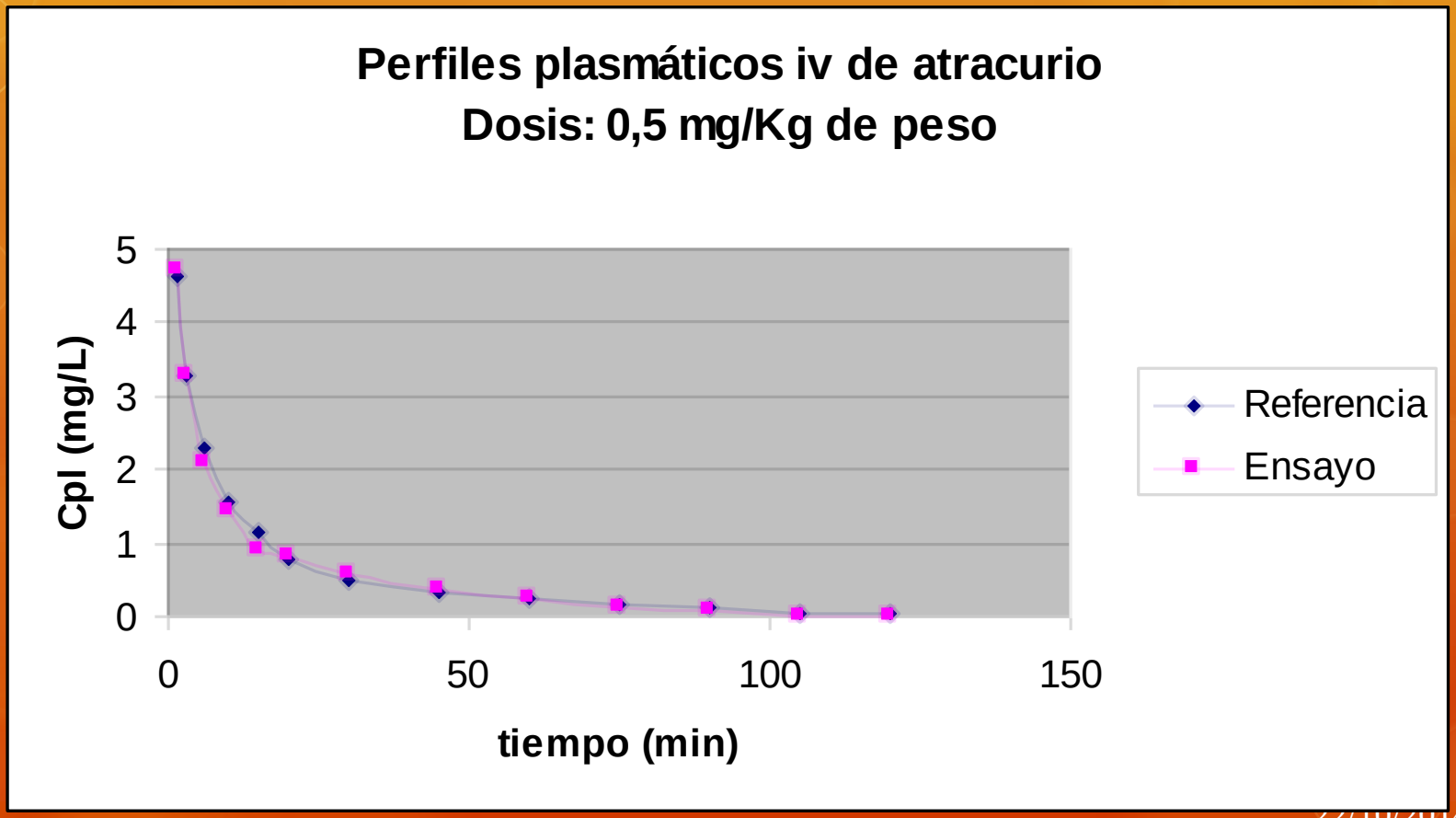
- 4.1.1. Un estudio de biodisponibilidad comparativa en seres humanos *in vivo*.
- 4.1.2. Un estudio *in vitro,* que haya sido correlacionado cuantitativamente y sea predictivo de la biodisponibilidad en humanos (CIVIV)
- 4.1.3. Un estudio *in vivo* en seres humanos en el cual se mida un efecto farmacológico agudo apropiado.
- 4.1.4. Estudios clínicos bien controlados en seres humanos.
- 4.1.5. Un ensayo de disolución *in vitro* que asegure la biodisponibilidad *in vivo*
- 4.1.6. Cualquier otro procedimiento, que sea considerado técnicamente adecuado por el ISP.

Productos farmacéuticos para los cuales no son necesarios los estudios de ET

Los siguientes productos son equivalentes terapéuticos si cumplen con GMP, especificaciones de calidad aprobadas en el registro sanitario, poseen una rotulación apropiada y cumplen uno o más de los siguientes criterios:

- **Los productos están formulados como solución acuosa, de uso parenteral (iv, im, subcutánea, intratecal u otros) mismo p.a en la misma dosis ****

20 pacientes: 10 para cada formulación



Productos farmacéuticos para los cuales no son necesarios los estudios de ET

- Los productos están formulados como "polvos para reconstituir como solución acuosa" y la solución resultante cumple con el criterio del punto anterior **

- PF formulados como soluciones acuosas para uso oral (jarabes, elixires y tinturas), mismo p.a en igual dosis. Sin excipientes que afecten el tránsito g.i. ni la absorción **

¿Cuándo no son necesarios los estudios de ET?

- ** Se debe demostrar que los excipientes son esencialmente los mismos y en concentraciones similares. Si ello no es posible, se deben hacer estudios que demuestren que ellos no afectan el desempeño del producto
- Ejemplos de excipientes que interfieren en absorción: xilitol, sorbitol, manitol. Aumenta presión osmótica intestinal, cambia flujo de agua, altera vaciamiento gástrico y tránsito intestinal (lo disminuye)
- PEG 400. No altera vaciamiento gástrico, pero disminuye tiempo de residencia en intestino (ranitidina: menor absorción)

¿Cuándo no son necesarios los estudios de ET?

- Los productos son gases medicinales de igual composición
- Los productos están formulados como soluciones acuosas para ser administrados por vía ótica u oftálmica y contienen el mismo p.a en igual concentración.
- Los productos están formulados como soluciones acuosas para ser administrados por vía tópica, sin efecto sistémico y contienen el mismo p.a en la misma dosis.

¿Cuándo no son necesarios los estudios de ET?

- Los productos están formulados como soluciones acuosas para ser administrados inhaladores o aerosoles nasales y contienen el mismo p.a en la misma dosis.
- Los productos que pueden optar a demostrar equivalencia terapéutica a través de estudios comparativos de cinética de disolución, siempre que los productos en estudio y de referencia se disuelvan 85% o más, en 15 minutos o menos, en los medios de disolución recomendados por el SCB (bioexención o biowaiver)

¿Qué pasa cuando no son soluciones acuosas o cuando lo que se inyecta no es una solución?

Emulsiones

Nanopartículas

Liposomas

Sistemas micelares

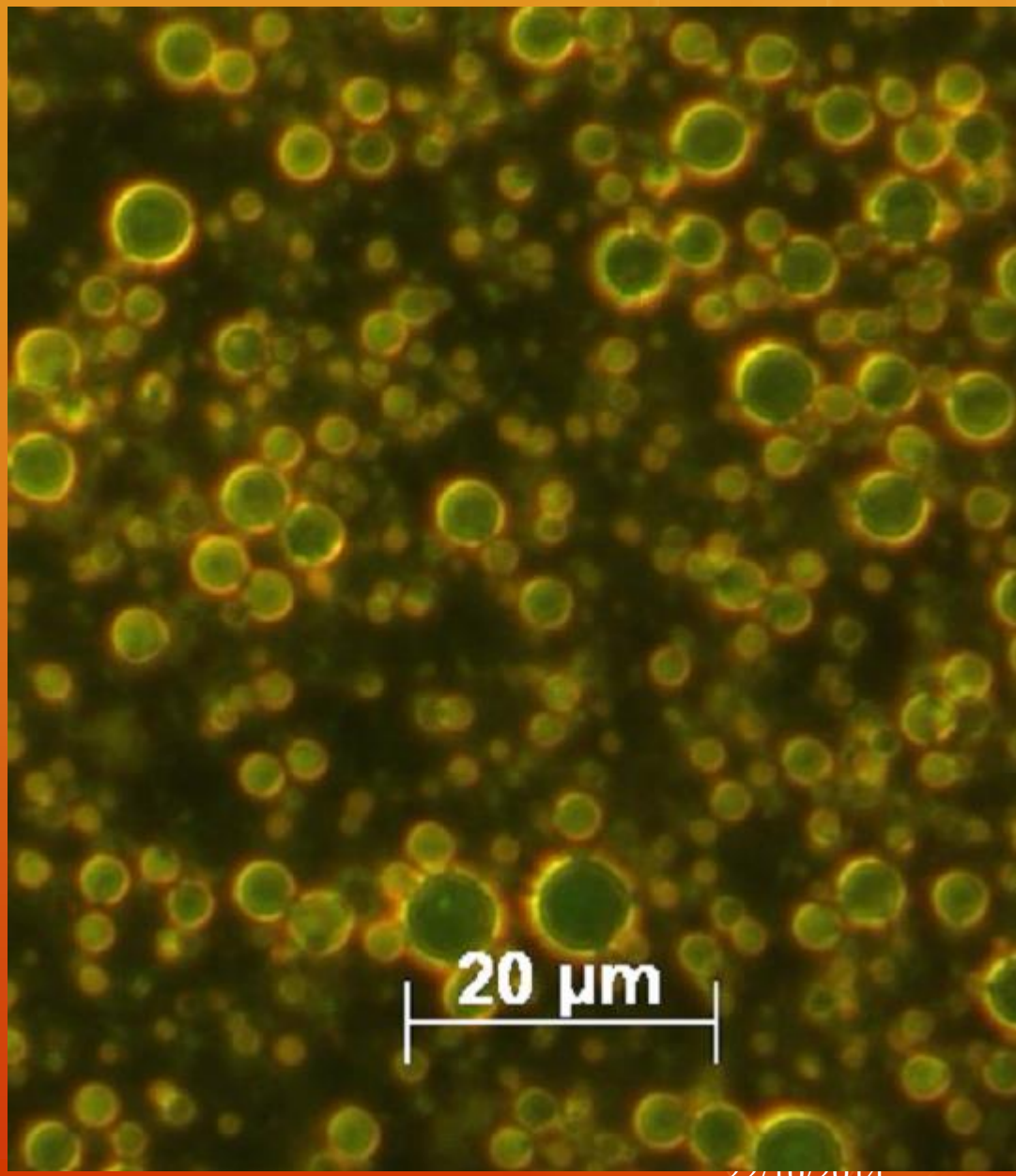
¿Qué desafíos plantean estas formulaciones?

Microemulsión de propofol: glóbulos de tamaño menor a 100 nm (capilar más pequeño mide 4 um)

o/w: fase continua se diluye en plasma.

Fármaco debe liberarse desde la fase discontinua

Estudio de BE



Anesthesiology. 2007. 106 (5):924-934

EMEA 2010

Liposomal, micellar and emulsion dosage forms for intravenous use

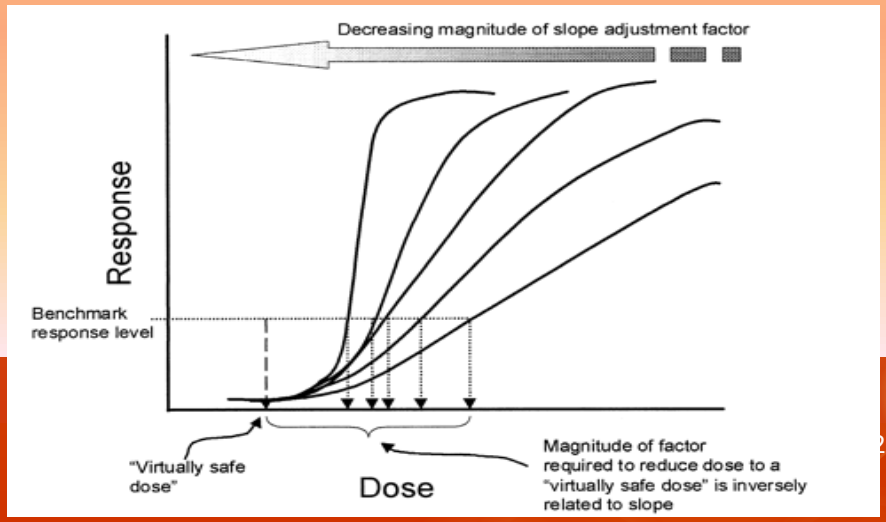
- ***Liposomal formulations***: Pharmacokinetic issues related to liposomal formulations for iv administration require special considerations which are not covered by the present guideline.
- ***Emulsions***: emulsions normally do not qualify for a biowaiver.
  However, emulsion formulations may be considered eligible for a biowaiver where:
  (a) the drug product is not designed to control release or disposition
  (b) the method and rate of administration is the same as the currently approved product

  In these cases, the composition should be qualitatively and quantitatively the same as the currently approved emulsion and satisfactory data should be provided to demonstrate very similar physicochemical characteristics, including size distribution of the dispersed lipid phase, and supported by other emulsion characteristics considered relevant e.g. surface properties, such as Zeta potential and rheological properties.
- ***Lipids for intravenous parenteral nutrition*** may be considered eligible for a biowaiver if satisfactory data are provided to demonstrate comparable physicochemical characteristics. Differences in composition may be justified taking into consideration the nature and the therapeutic purposes of such dosage forms.

¿Cuándo son necesarios los estudios de ET in vivo? NCh

a.- FF orales de liberación inmediata, administrados por vía oral, de acción sistémica, en cualquiera de los siguientes casos:

- **El p.a. posee estrecho margen de seguridad o posee una curva dosis-respuesta de pendiente muy pronunciada, es decir, pequeños cambios en las dosis determinan importantes variaciones en los efectos**



¿Cuándo son necesarios los estudios de ET in vivo?

- **El p.a. presenta:**
  - **Farmacocinética complicada: absorción incompleta, variable o no lineal (dependiente de la dosis en las proximidades del margen terapéutico)**
  - **Ventana de absorción a nivel intestinal**
  - **Eliminación presistémica elevada (>70%)**

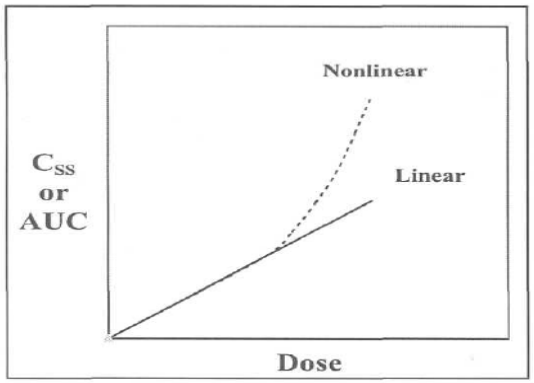


Fig. 1. The qualitative relationship between the steady-state plasma concentration (C_{SS}) or area under the plasma concentration-time curve (AUC) and the administered dose for drugs with linear (solid line) and nonlinear (dashed line) pharmacokinetics.

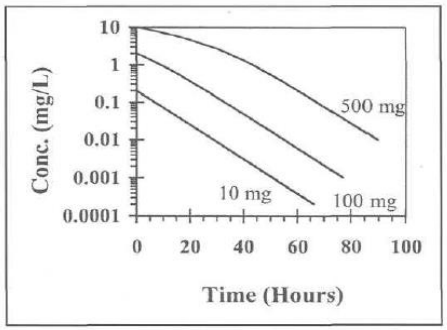


Fig. 2. The simulated plasma concentration-time courses of a drug after the intravenous administration of 3 different doses. Average pharmacokinetic parameters of phenytoin (volume of distribution of 50 L, V_{max} of 500 mg/day, and K_u of 4 mg/L) were used for the simulation.

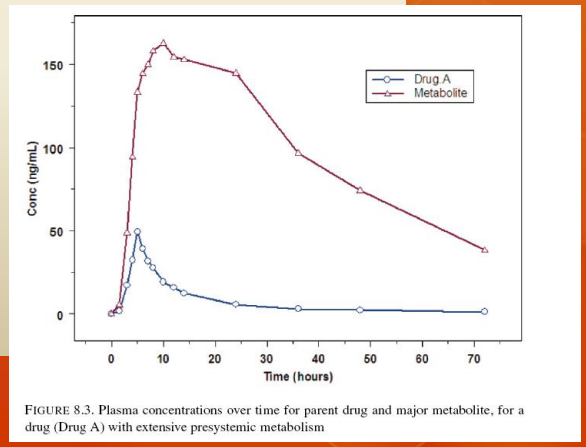


FIGURE 8.3. Plasma concentrations over time for parent drug and major metabolite, for a drug (Drug A) with extensive presystemic metabolism

Fármacos de estrecho margen terapéutico

- **Antiepilépticos**
- **Inmunosupresores**
- **Hormonas**
- **Psicoactivo**
- **Antineoplásicos**
- **Broncodilatadores**
- **Anticoagulantes**
- **Antihipertensivos**

- **Fenitoína**
- **Carbamazepina**
- **Valproato**
- **Ciclosporina**
- **Tacrolimus**
- **Micofenolato**
- **Levotiroxina**
- **Litio**
- **Metotrexato**
- **Teofilina**
- **Warfarina**
- **Verapamilo**

Fármacos con cinética complicada

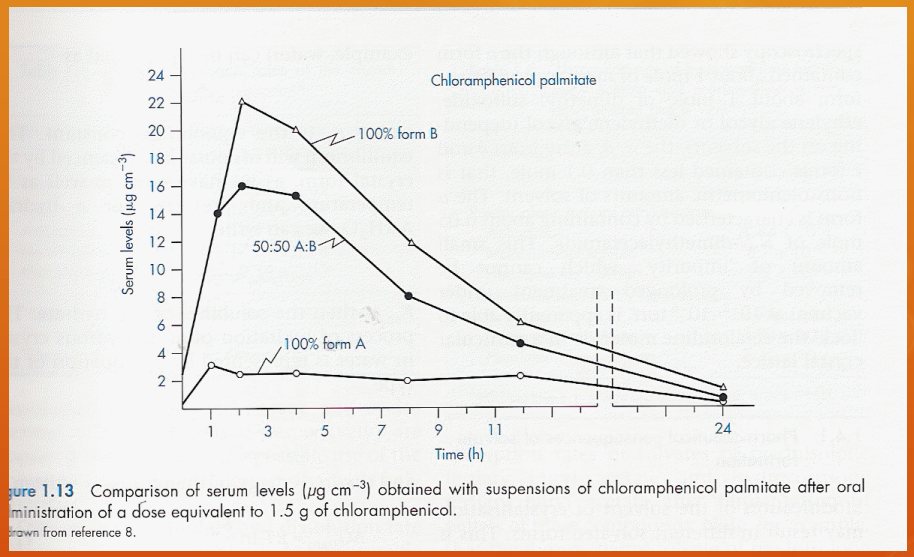
- **Fenitoína:** cinética no lineal a nivel del metabolismo
- **Prednisona, prednisolona y ácido valproico:** saturación de la unión a proteínas
- **Carbamazepina:** autoinducción de su metabolismo

- **Atorvastatina, ciclosporina, algunas dihidropiridinas:** elevada eliminación presistémica
- **Litio:** se absorbe hasta el intestino delgado
- **Potasio:** el organismo mantiene la homeostasis, por lo que es difícil pesquisar la absorción a través de las concentraciones en sangre

- **El p.a. presenta propiedades fisicoquímicas desfavorables, que no hayan sido corregidas en la formulación del producto, como por ejemplo:**
  - **Inestabilidad fisicoquímica**
  - **Variaciones metaestables que afectan la solubilidad y absorción del p.a. (polimorfos, solvatos, complejos)**
  - **El tamaño de partícula o el área superficial del p.a. es un factor determinante de la biodisponibilidad**
- **Existe evidencia documentada de que hay problemas de BD relacionados con el p.a. o con fármacos de estructura química y formulación similar**

El caso del palmitato de cloramfenicol…

- Se ha descrito la existencia de tres polimorfos A, B y C y de una forma amorfa.
- Sólo la forma B y la amorfa son hidrolizables por las esterasas intestinales.
- Después de dos horas el polimorfo metaestable B conduce a niveles plasmáticos 10 veces superiores a los de la forma A



ure 1.13 Comparison of serum levels (μg cm⁻³) obtained with suspensions of chloramphenicol palmitate after oral ministration of a dose equivalent to 1.5 g of chloramphenicol.
rawn from reference 8.

¿Es el polimorfismo un fenómeno físico habitual en los fármacos?

Tabla 1. Algunos fármacos y excipientes con capacidad polimórfica o pseudopolimórfica[1]

Fármacos	Excipientes
• Acetazolamida	• Ácido esteárico
• Acetohexamida	• Ácidos grasos, alcoholes
• Ácido acetilsalicílico	• Adeps sólido
• Allobarbital	• Bases de supositorio
• Amoxilina	• Butilhidroxyanisol
• Azaperona	• Canola hidrogenada
• Benzocaína	• Celulosa
• Cefazolina	• Ciclodextrinas
• Cimetidina	• Chenodeoxycholic ácido
• Codeína	• Estearato magnésico
• Diclofenaco	• Fosfato cálcico
• Digitoxina	• Glicéridos
• Digoxina	• Gliceromonoestearato
• Efedrina	• Glicina hidroclorida
• Metildopa	• Lípidos
• Nifedipina	• Mentol
• Paracetamol	• Oxalato cálcico
• Piroxicam	• Parafina
• Reserpina	• Sorbitol
• Resorantel	• Sucrosa
• Resorcinol	
• Riboflavina	
• Rifampicina	

Martín Islana A, Molina Montes E. Polimorfismo farmacéutico. Repercusiones industriales y farmacocinéticas Ámbito farmacéutico. 25 (8)2006 pp 94-100

Advanced Drug Delivery Reviews 56 (2004) 241– 274

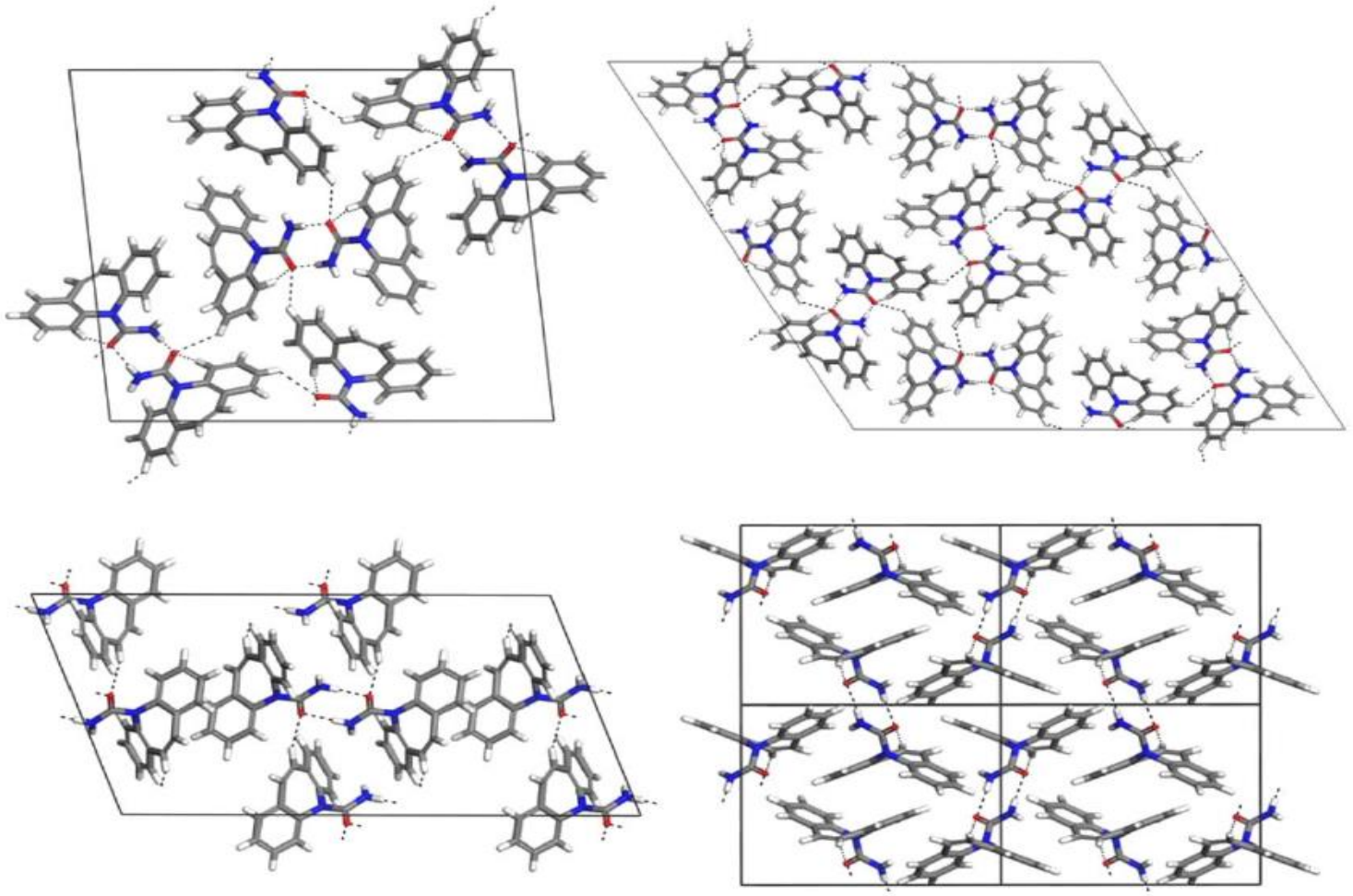
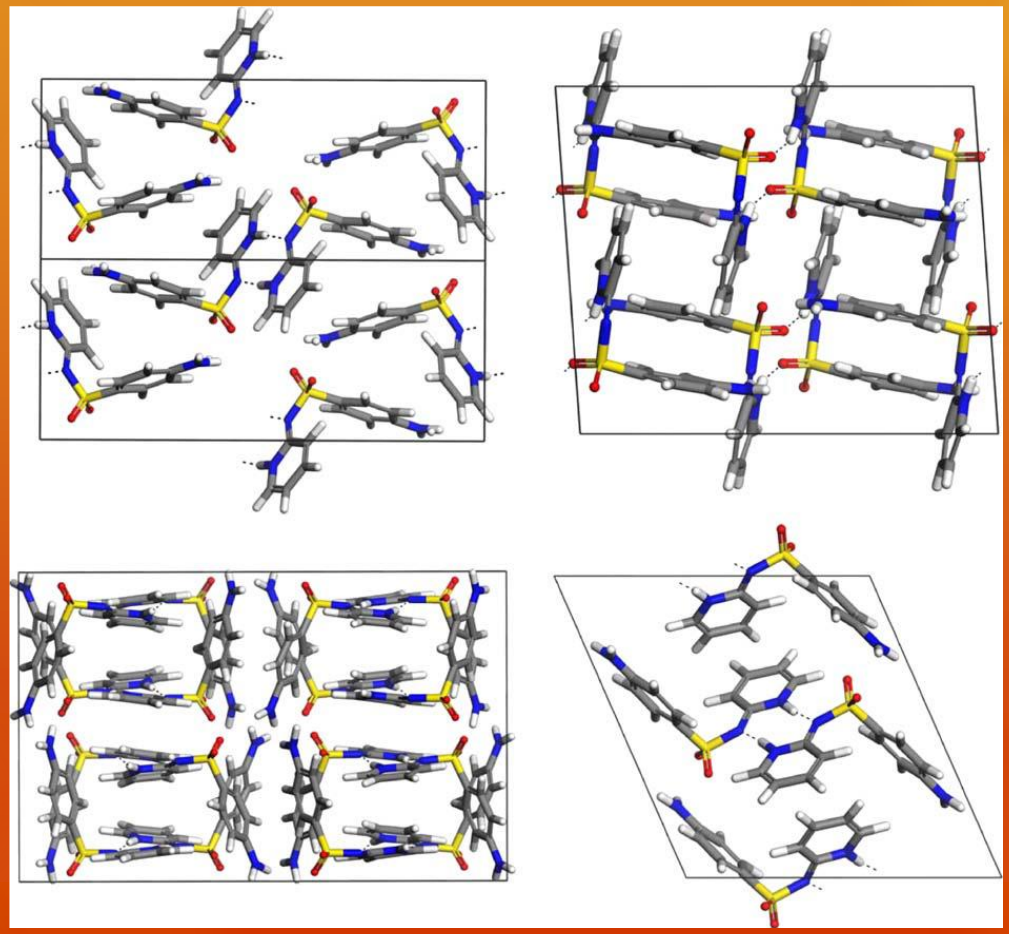


Fig. 10. Packing diagrams of carbamazepine polymorphs. From top left clockwise: form I, II, III, and IV.

Packing diagrams of sulfapyridine polymorphs. From top left clockwise: form II, III, IV, and V.



¿Cuándo son necesarios los estudios de ET in vivo?

- **Productos no orales, no parenterales diseñados para actuar sistémicamente (parches transdérmicos, supositorios, implantes anticonceptivos)**
- **Productos farmacéuticos de liberación modificada y de uso sistémico**
- **Productos con fármacos combinados, donde al menos uno de ellos requiere un estudio in vivo.**
- **Productos farmacéuticos no formulados como soluciones acuosas y diseñados para actuar sin absorción sistémica (oral, nasal, ocular, dérmica, rectal, vaginal, u otra) deberán demostrar su equivalencia terapéutica a través de estudios clínicos o farmacodinámicos comparativos. En algunos casos no se excluye la necesidad de un estudio farmacocinético para evaluar absorción no deseada.**

Riesgo Sanitario:

- Dentro del contexto de la equivalencia terapéutica se establece cuáles son las consecuencias para la salud cuando el principio activo se encuentra por fuera (por debajo o por encima) de la ventana terapéutica (margen determinado por la concentración máxima no tóxica y la concentración mínima efectiva). De esta manera, relacionando ventana terapéutica y efectos adversos de los fármacos, pueden establecerse tres niveles de riesgo, como se describe a continuación:

- **Riesgo Sanitario Alto:** Es la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves (muerte, hospitalización del paciente, prolongación de la hospitalización, discapacidad significativa o persistente, incapacidad o amenaza de muerte) cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

- **Riesgo Sanitario Intermedio:** Es la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad no amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas no necesariamente graves cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

- **Riesgo Sanitario Bajo:** Es la probabilidad de la aparición de una complicación menor de la enfermedad y/o de reacciones adversas leves, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

Estudios Farmacocinéticos

Tienen prioridad porque la determinación se hace sobre mediciones objetivas y muy discriminatorias

Farmacodinámicos

- **No recomendados cuando:**
  - **–El fármaco es absorbido hacia la circulación sistémica**
  - **–Existe la posibilidad de hacer un estudio farmacocinético**

- **Recomendado para fármacos de acción local, no sistémica**
  - **–Aerosoles con dosis medidas, ej., Albuterol (FEV 1)**
  - **–Productos dermatológicos, ej. corticoesteroides (vasocontricción)**

Asthma, rhinitis, other respiratory diseases

A methacholine challenge dose-response study for development of a pharmacodynamic bioequivalence methodology for albuterol metered-dose inhalers

Peter S. Creticos, MD,[a] Wallace P. Adams, PhD,[b] Brent G. Petty, MD,[c]
Lionel D. Lewis, MBBCh, MD,[c] Gur Jai Pal Singh, PhD,[d]
Arouna P. Khattignavong, MD,[a] Justina A. Molzon, MS, JD,[e]
Marilyn N. Martinez, PhD,[d] Paul S. Lietman, MD, PhD,[c] and Roger L. Williams, MD[b]
Baltimore and Rockville, Md

Asthma, rhinitis, other respiratory diseases

J ALLERGY CLIN IMMUNOL NOVEMBER 2002

- Characterization of dose-response is essential to establish acceptability of a pharmacodynamic bioassay for documentation of bioequivalence. The ability of a bioassay to distinguish between potentially different delivered doses of test and reference drug products is related in part to the position of the administered dose on the dose-response curve.
- Responses greater than 80% of maximal response are relatively insensitive to dose differences.

- Inducción de broncocontricción con cloruro de metacolina
- Aplicación del inhalador: placebo y diferentes dosis de albuterol
- PC20: Provocative concentration of methacholine that produces a 20% decrease in FEV1 from aerosol
- PD20: Cumulative dose of methacholine that produces a 20% decrease in FEV1 from aerosol

Asthma, rhinitis, other respiratory diseases

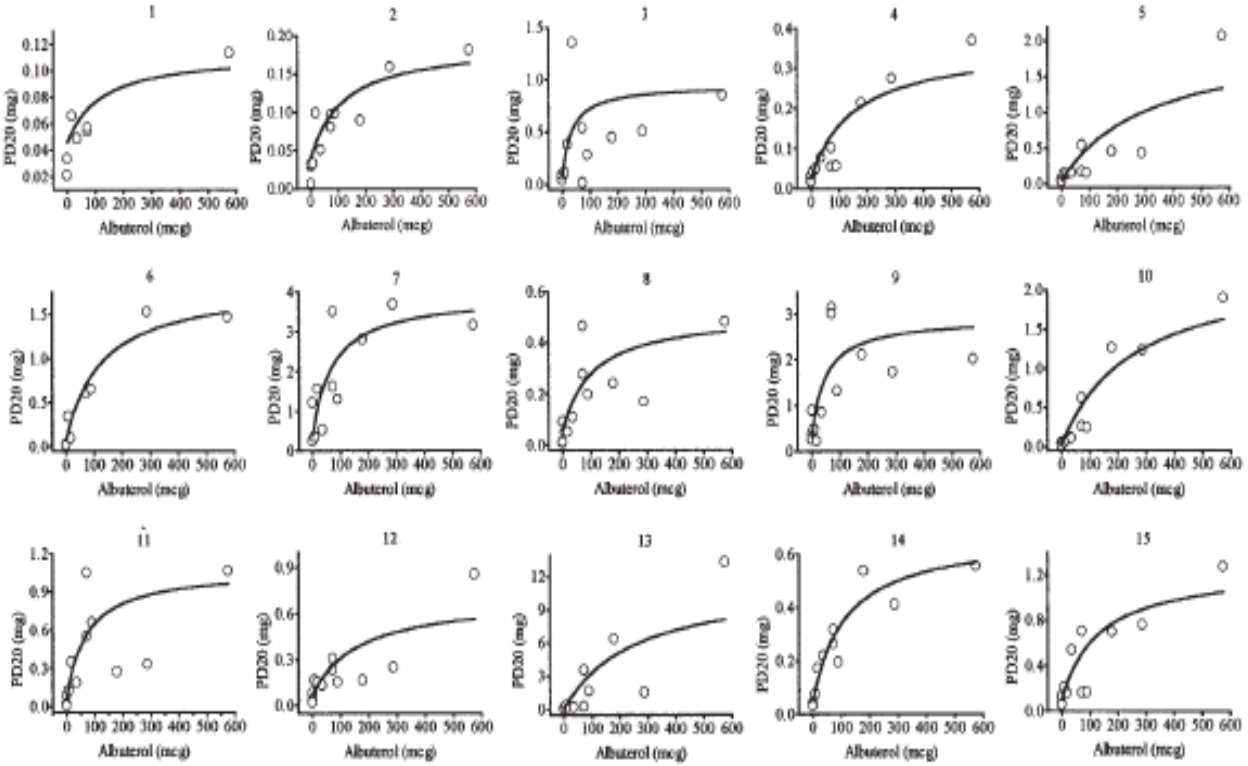


FIG 1. Posterior Bayesian fitting of PD_{20} as a function of dose for the 15 study subjects. Abscissa scaling is constant for all plots. Ordinate scaling varies with the observed maximal response of individual subjects. The plots reveal dose-response data with low variability (eg, subject 2) and high variability (eg, subject 13).

Estudios Clínicos

- Cuando no es posible utilizar farmacocinética
- No existe un indicador farmacodinámico
- Son métodos poco sensibles

- Antifúngicos Tópicos y Vaginales:
  - Cura clínica y micológica
  - Aproximadamente 100 pacientes en los tratamientos de prueba y referencia y 60 pacientes en el brazo placebo

Estudios Clínicos

- **Productos administrados oralmente que no se absorben:**
  - **Sucralfato:**
    - **Curación de úlceras confirmadas con endoscopía**
  - **Mebendazole:**
    - **Proporción de cura se basa en la ausencia de huevos de lombrices visibles en la excreta dos semanas después de administrada la dosis**
    - **Estudio farmacocinético de seguridad**

En algunas situaciones muy especiales, se acepta un estudio in vitro, no de disolución

Ej:

Antiácidos de acción local: se mide la capacidad de neutralizar un ácido

Colestiramina: se mide in vitro por la capacidad de la resina de unir ácidos biliares

Métodos para documentar BD y BE

- Estudios farmacocinéticos.
- Estudios farmacodinámicos.
- Estudios clínicos comparativos.
- Estudios in vitro.

Diseño experimental de estudios de BD y BE

Dra. María Nella Gai H
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Universidad de Chile
mgai@uchile.cl

Estudios de Bioequivalencia: Consideraciones Básicas del Diseño

Minimizar la variabilidad no atribuible a las formulaciones

Objetivo es comparar el comportamiento de dos productos

Producto de referencia

- **Lo establece la autoridad sanitaria correspondiente.**

Biodisponibilidad y Bioequivalencia

- Estudios farmacocinéticos*
- Estudios farmacodinámicos
- Estudios clínicos
- Estudios in vitro basados en la BCS (BE)

* Como la prioridad para estudios in vivo la tienen los estudios farmacocinéticos, las normas se basan en este tipo de estudios.

Estudio de BD o de BE

- **Los productos en estudio deben haber sido fabricados de acuerdo a normas GMP**
- **Buenas prácticas clínicas (GCP)**
- **Diseño experimental adecuado**
- **Buenas prácticas de laboratorio (GLP)**
- **Tratamiento farmacocinético y estadístico apropiado**

Buenas Prácticas Clínicas

- Es un estándar de calidad internacional ético y científico para el diseño, conducción, registro y reporte de investigaciones que involucran la participación de seres humanos.
- Su cumplimiento provee seguridad pública de que los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos participantes en el estudio han sido protegidos, con principios basados en la Declaración de Helsinki, y que los datos el ensayo clínico son creíbles.

Comité de Evaluación Ético-Científico (CEEC) o Comité de Ética

- **Existen protocolos para ser llenados por el investigador responsable, el que debe someterlos a la institución que encarga el estudio antes de enviarlo al Comité de Ética.**
- La realización de un estudio de biodisponibilidad o bioequivalencia debe ser autorizada por un CEEC independiente con calificación para evaluar ensayos clínicos en humanos.
- En todos los casos los Comités deben estar constituidos y funcionar en acuerdo con las normativas vigentes.

Protocolo para Comité de Ética

- **El protocolo debe contener los objetivos del estudio**
- **La calificación del personal a cargo**
- **Las condiciones del sitio de experimentación que avalen la seguridad para los voluntarios ¿interpretación de las normas: servicio clínico o no? ¿Cuántos comités de ética deben aprobar el estudio?**
- **Se debe adjuntar un proyecto de estudio (el que se concordó con el sponsor), donde esté todo el detalle científico que avala el experimento.**
- **Se debe adjuntar el modelo de consentimiento informado para que el comité dé su aprobación.**

Consentimiento informado

- **Debe estar redactado en lenguaje inteligible para el lector (recomendable nivel de escolaridad obligatoria del país)**
- **Debe contener:**
  - **Toda la información acerca del medicamento**
  - **Todas las molestias e inconvenientes que puede experimentar el sujeto**
  - **Número de muestras y volumen de sangre a extraer**
  - **Profesionales a cargo del estudio**
  - **Responsabilidades legales**
  - **Posibilidad de retirarse del estudio cuando quiera y sin explicar sus razones**
  - **Posibilidad de ser retirado del estudio**

6.2.4.2. Instalaciones de las Unidades Clínicas

- Las unidades clínicas deben disponer de los servicios necesarios y equipos auxiliares para cumplir con los propósitos del estudio en su fase clínica, tales como, un número apropiado de camas, comedor, baños, áreas de enfermería, áreas de toma de muestras, áreas de almacenamiento de muestras y un área de archivo.
- La unidad deberá disponer de áreas y servicios médicos adecuados, que permitan atender apropiadamente una situación de emergencia.

Diseño experimental propiamente tal

Tipos de diseño

- **Cruzado no replicado**

  E R

  R E

FF de liberación inmediata

- **Cruzado replicado**

  E R E R

  R E R E

Alta variabilidad intraindividual Productos de LC

Tipos de diseño

- **Cruzado replicado**

  E R E

  R E R

Alta variabilidad intraindividual Productos de LC

- **Requiere de > Nº de sujetos que el de 4x2 para alcanzar el mismo poder estadístico para probar BE**

- **Paralelo**

  E R

F t1/2 muy larga

Estudios in vivo: BE promedio.
Para productos orales de liberación inmediata

- * **Completamente cruzado**
- ✓ **Cada sujeto sirve como su propio control**
- ✓ **Disminuye la variabilidad intersujeto**
- ✓ **Permite disminuir número de sujetos en los estudios**

Ejemplo: 2x2, no replicado

	Período	
	I	***II***
Grupo		
1	***E***	***R***
2	***R***	***E***

R: referencia
E: producto en estudio

Sujeto	ABC (E)	ABC (R)	% diferencia
1	55	61	11
2	120	130	8,3
3	200	218	9

Estudios in vivo: BE individual

Estudios replicados: Se recomiendan para formas de liberación modificada y fármacos de alta variabilidad (CV> 30% para variabilidad intrasujeto)

Periodo	**I**	**II**	**III**	**IV**
Grupo 1	E	R	E	R
Grupo 2	R	E	R	E

Diseño Paralelo

- Los voluntarios se dividen en dos grupos y cada grupo recibe uno de los productos en estudio.
- ***Ventaja:*** permite abordar el problema de fármacos de vida media extremadamente larga
- ***Desventaja:*** se debe aumentar en forma considerable el número de sujetos

Condiciones experimentales

- Sujetos

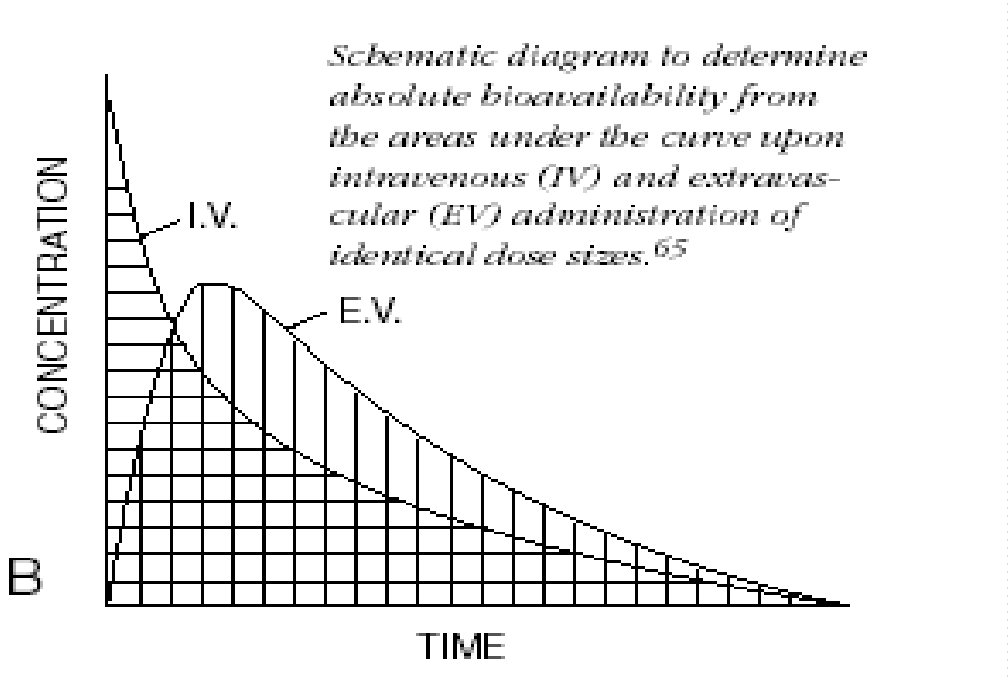
- Examen físico y síquico
- Hábitos alimenticios
- Laboratorio clínico
- Anamnesis

- Líquido biológico
- Molécula a analizar
- Tipo de BD
- Modalidad de administración

- Dosis a administrar
- Horario de administración
- Alimentación
- Periodo de depuración

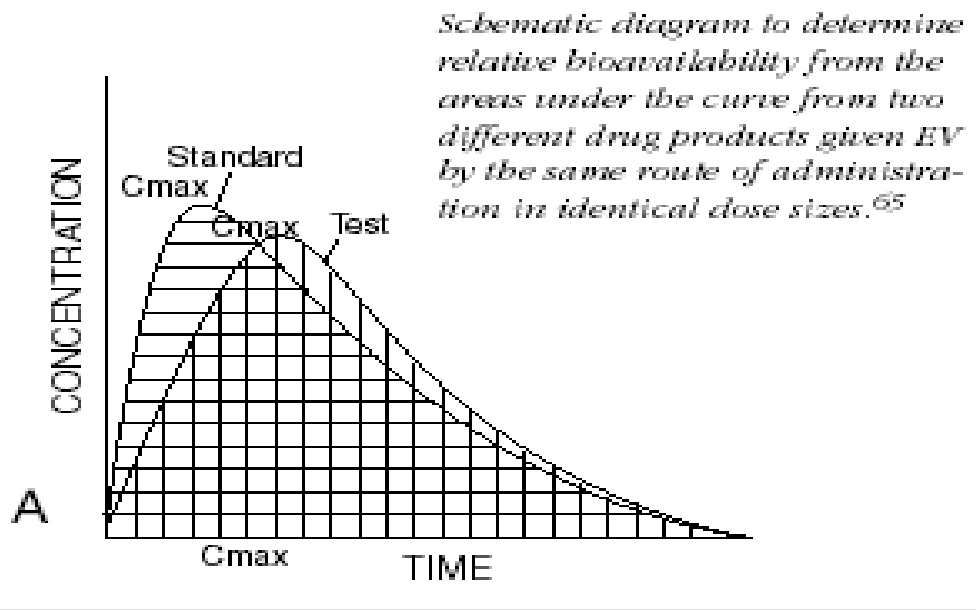
Condiciones experimentales Tipo de BD a determinar

- **Absoluta**
- **Referencia es la administración i.v.**
- **Valor máximo: 1 o 100%**



Condiciones experimentales Tipo de BD a determinar

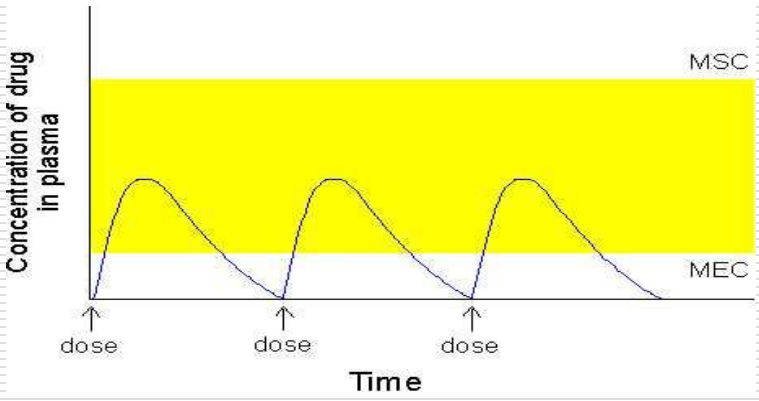
- **Relativa: puede ser BE**
- **Referencia es otra administración extravascular**
- **Valor: mayor, igual o menor que 1 o 100%**



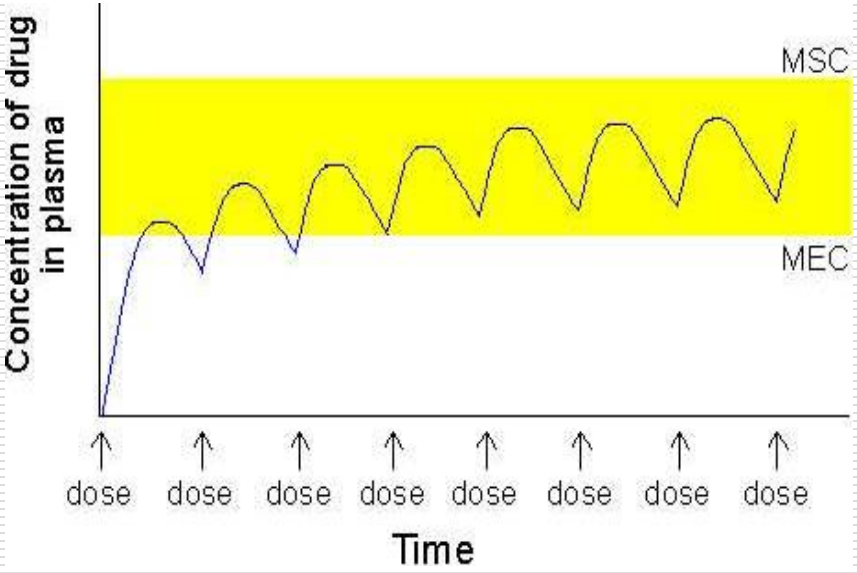
Schematic diagram to determine relative bioavailability from the areas under the curve from two different drug products given EV by the same route of administration in identical dose sizes.[65]

»Modalidad de administración (Condiciones experimentales)

Dosis única



Dosis múltiple

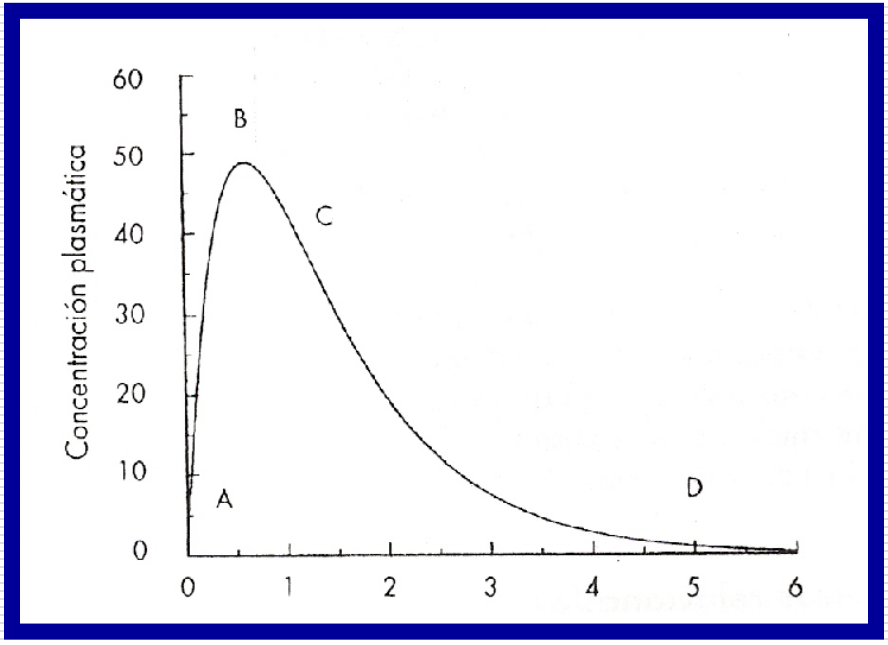


Condiciones experimentales

- **Tiempos de tomas de muestras: si es BE, los mismos. Si es BD pueden ser diferentes**

Condiciones experimentales

- **Número de muestras:**
  - ✓ **12 a 15, que permitan calcular en forma experimental a lo menos 80% de ABC**
  - ✓ **Parte ascendente de la curva: 4 a 5**
  - ✓ **Alrededor del máximo: 4 a 5**
  - ✓ **Parte descendente: 4 a 5**
  - ✓ **Ultimo punto: 1/5 a 1/10 de la Cmax (EMEA 1/20)**



Condiciones experimentales

- **Número de sujetos**

  Mientras mayor es la variabilidad farmacocinética intrasujeto, se requiere un mayor número de sujetos para probar, o no probar, BD y BE.

  Considerar posibilidad de deserción y aparición de sujetos "outliers" (papel de la farmacogenómica y el polimorfismo)

¿De qué depende el n?

- La varianza del error asociada al parámetro farmacocinético principal
- El nivel de significación deseado (5%)
- El poder estadístico deseado
- La desviación promedio del producto de referencia compatible con la BE, la seguridad y eficacia
- La necesidad de cumplir que el 90% del intervalo de confianza esté dentro de los límites de BE de 80-125% sobre los datos log transformados

Cálculo del número de voluntarios para un ensayo de Bioequivalencia:

$n \geq (15{,}68 \times CV^2) / \Delta^2$ donde:

CV : Coeficiente de variación intraindividual (expresado como tal o en términos porcentuales).
Δ : máxima diferencia tolerada (expresada como tal o en términos porcentuales).

(Marzo,A et al. Arzn.Forsch. (Drug.Res.)1995;45(I)2:109-15)

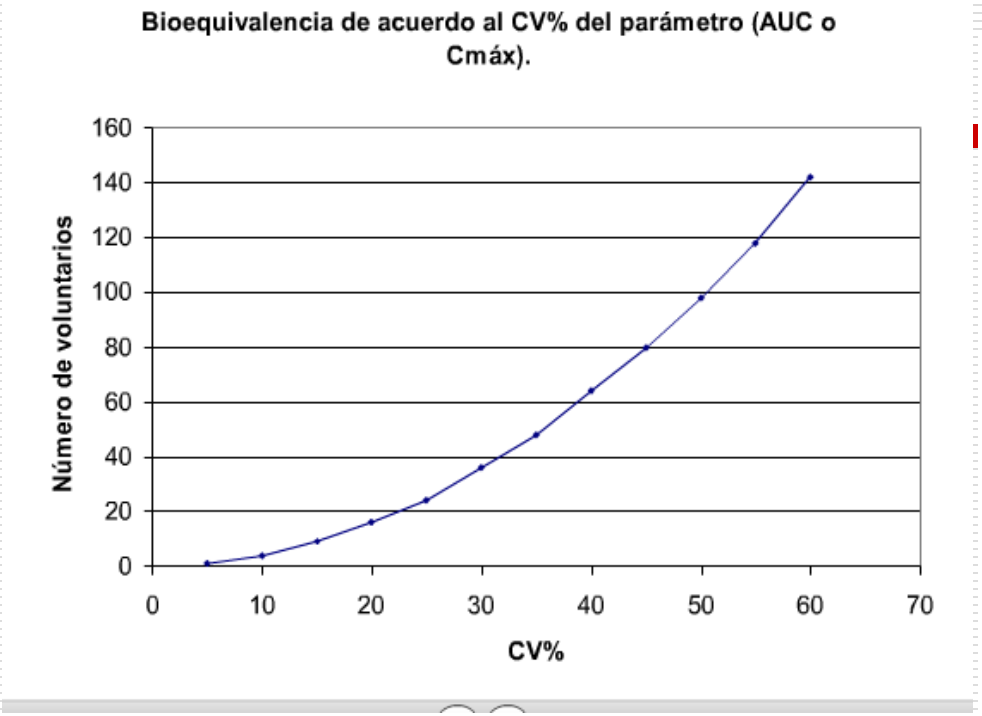
Cálculo del número de voluntarios para un ensayo de Bioequivalencia: Ejemplo

CV% = 35% (0,35)

$n \geq (15{,}68 \times 0{,}35^2) / 0.20^2 = 48$

15,68 es una constante que surge de la aproximación a la Distribución Z de los Errores alfa 0,05 = 1,96 y 1-Beta 0,80 = 0,84. Donde $(1{,}96 + 0{,}84)^2 \times 2 = 15{,}68$

¿De qué depende el n?



CV%	n
5	1
10	4
15	9
20	16
25	24
30	36
35	48
40	64
45	80
50	98
55	118
60	142

OMS: Working document QAS/04.093/Rev.4

- **6.11.3 "Highly variable drugs"**
- A "highly variable drug" has been defined as active pharmaceutical ingredient with a within-subject variability of ≥ 30% in terms of the ANOVA-CV (13). Moreover "highly variable drugs" are generally safe drugs with shallow dose-response curves.
- Proving the bioequivalence of drug products containing "highly variable drugs" is problematic because the higher the ANOVA-CV, the wider the 90% confidence interval. Thus large numbers of subjects must be enrolled in studies involving highly variable drugs to achieve adequate statistical power.

Metodología analítica (BPL). Validación: especial para líquidos biológicos.

Generalmente cromatográfica (HPLC, GC, con diferentes detectores). También puede ser con diferentes tipos de inmunoensayos, absorción atómica

Debe demostrar:

- Selectividad
- Sensibilidad
- Precisión, exactitud
- Recuperación
- Linealidad
- Estabilidad

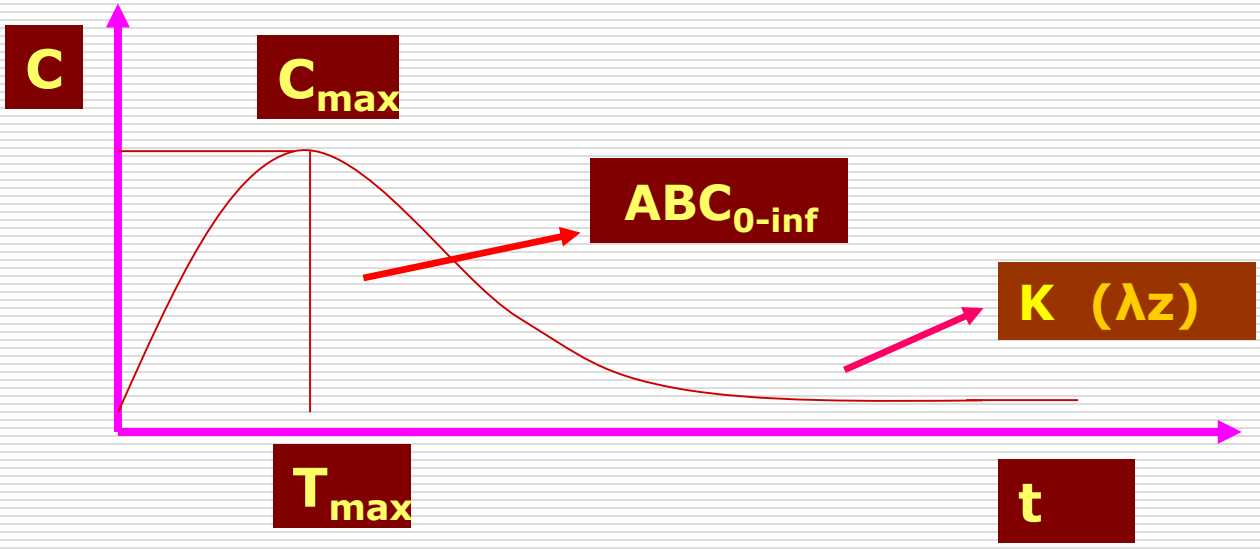
Parámetros farmacocinéticos

22/10/2014

Parámetros farmacocinéticos *básicos* que deben ser documentados

- ABC
- Cmax
- tmax
- Constante de velocidad de la fase final

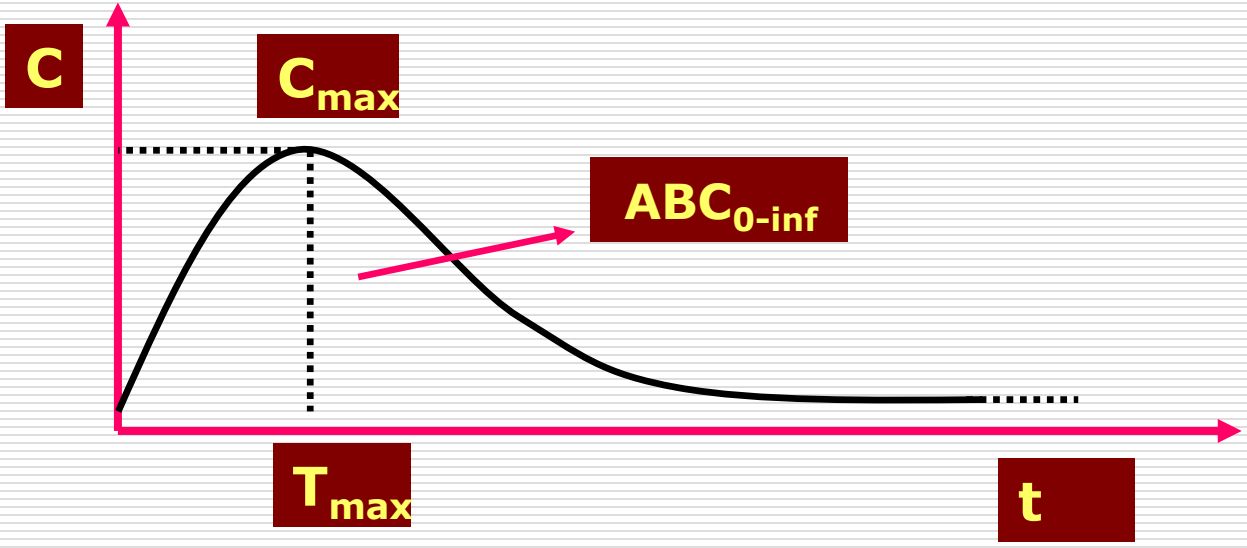
PARAMETROS FARMACOCINÉTICOS DE LA BIODISPONIBILIDAD



¿Por qué ABC se refiere a la cantidad absorbida (extensión de la absorción) y Cmax (relacionado a Tmax) a la velocidad del proceso?

¿Bajo qué condiciones esto es efectivamente así?

PARAMETROS FARMACOCINÉTICOS DE LA BIODISPONIBILIDAD



$$ABC_{extravascular} = \frac{F \cdot Dosis}{Cl}$$

Medida de cantidad absorbida

Cantidad absorbida: sangre

- **Como:** $$ABC_{extravascular} = \frac{F \cdot Dosis}{Cl}$$

$$F \cdot D = ABC \cdot K \cdot Vd$$

¿Que tiene que ocurrir para que la comparación de las ABC sea una medida de la cantidad absorbida?

$$F = \frac{ABC_E \cdot K_E \cdot Vd_E \cdot D_R}{ABC_R \cdot K_R \cdot Vd_R \cdot D_E}$$

$$F = \frac{ABC_E}{ABC_R}$$

E = ensayo R = referencia

¿Por qué documentar K o λz?

- **Para que ABC sea una medida directamente proporcional a F Dosis, es necesario demostrar igualdad de Cl**

$$Cl = K\,Vd$$

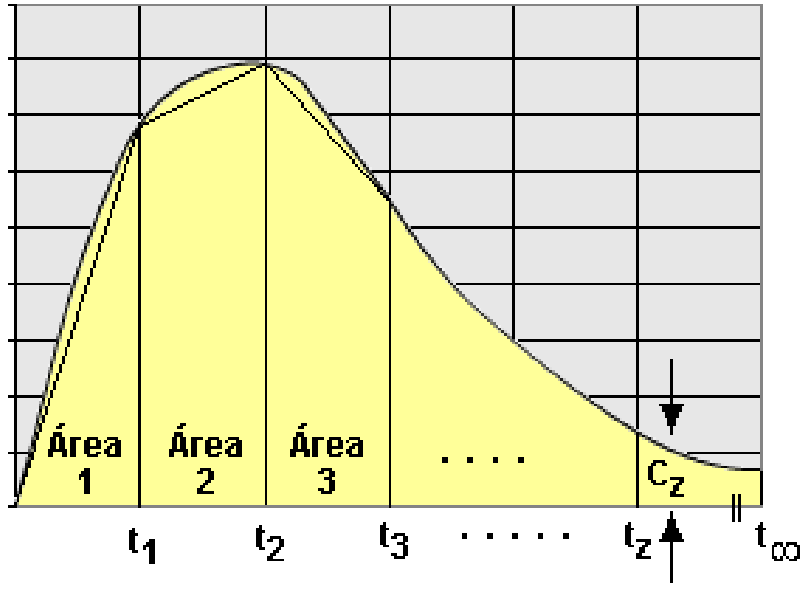
- **Es necesario para calcular el ABC que no se determinó con puntos experimentales**

Cálculo de ABC

Existen diferentes métodos, pero desde el punto de vista regulatorio se aceptan trapecios lineales y, en alguna ocasiones, trapecios logarítmicos

Cálculo Área bajo la Curva – Método de los Trapecios

$$\text{Área del Trapecio} = \frac{C_1 + C_2}{2}(t_2 - t_1)$$



$$\text{Área 1} = \frac{(C_1 + 0)}{2} \cdot (t_1 - 0)$$

$$\text{Área 2} = \frac{(C_1 + C_2)}{2} \cdot (t_2 - t_1)$$

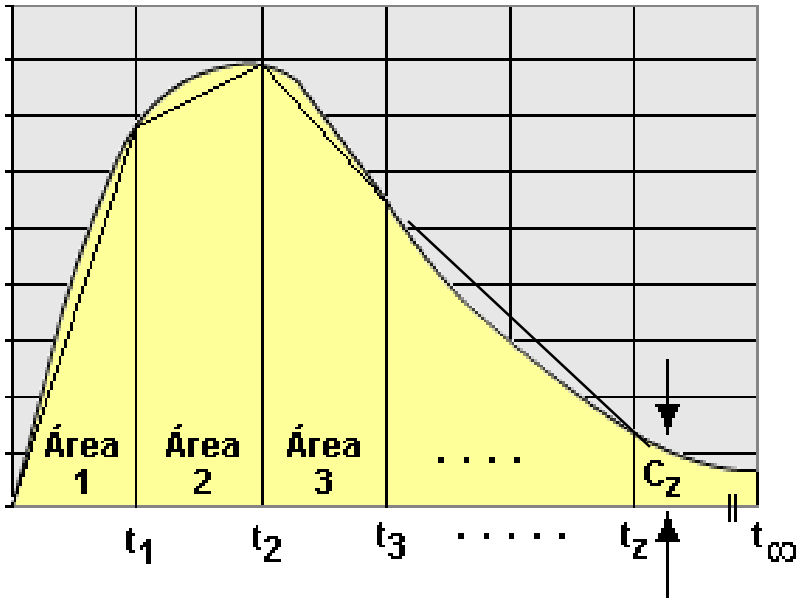
$$\text{Área 3} = \frac{(C_2 + C_3)}{2} \cdot (t_3 - t_2)$$

$$\text{Área z a } \infty = \frac{C_z}{k}$$

$$\text{Área total bajo la curva } (AUC|_0^\infty) = \text{Área 1} + \text{Área 2} + \text{Área 3} + \ldots + \frac{C_z}{k}$$

Cálculo Área bajo la Curva – Método de los Trapecios logarítmicos

$$\text{Área del Trapecio} = \frac{C_1 - C_2}{\ln (C_1/C_2)} (t_2 - t_1)$$



Área total bajo la curva $(AUC|_0^\infty) =$ Área 1 + Área 2 + Área 3 + ... $+ \frac{C_z}{k}$

Fundamentos para el cálculo por el sistema de área logarítmica

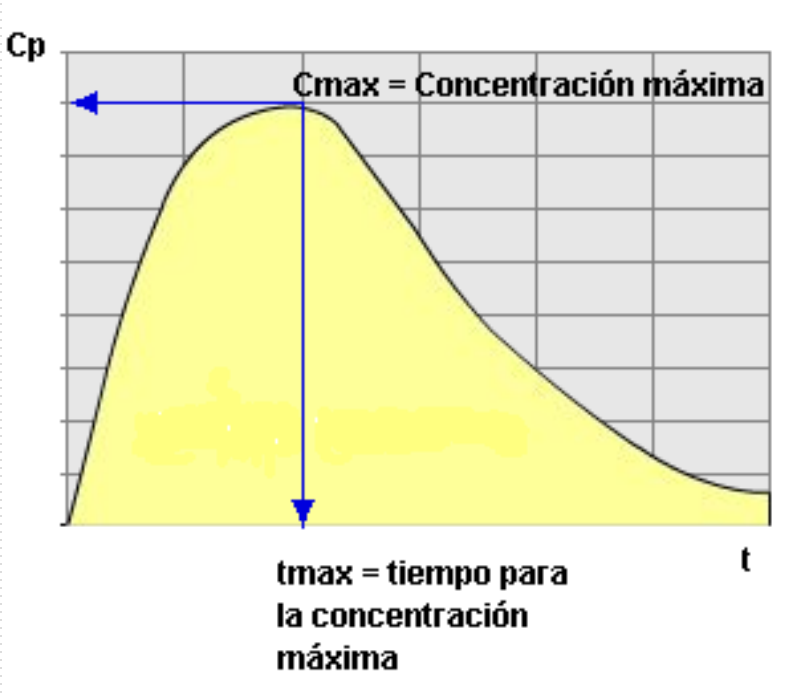
- Las funciones de ingreso y disposición son funciones exponenciales
- Se comete un error al unir ambas concentraciones que forman el trapecio por una línea recta
- Estos errores son por defecto cuando las Cpl van en aumento y por exceso cuando disminuyen
- El error es mayor a mayor intervalo entre ambas muestras
- Si la vida media de eliminación es corta, la curva es muy curva y el error es mayor que cuando la vida media es larga.

Problemas en la aplicación del método logarítmico

- No se puede aplicar desde el tiempo 0,0
- No es aplicable cuando existen 2 concentraciones consecutivas iguales

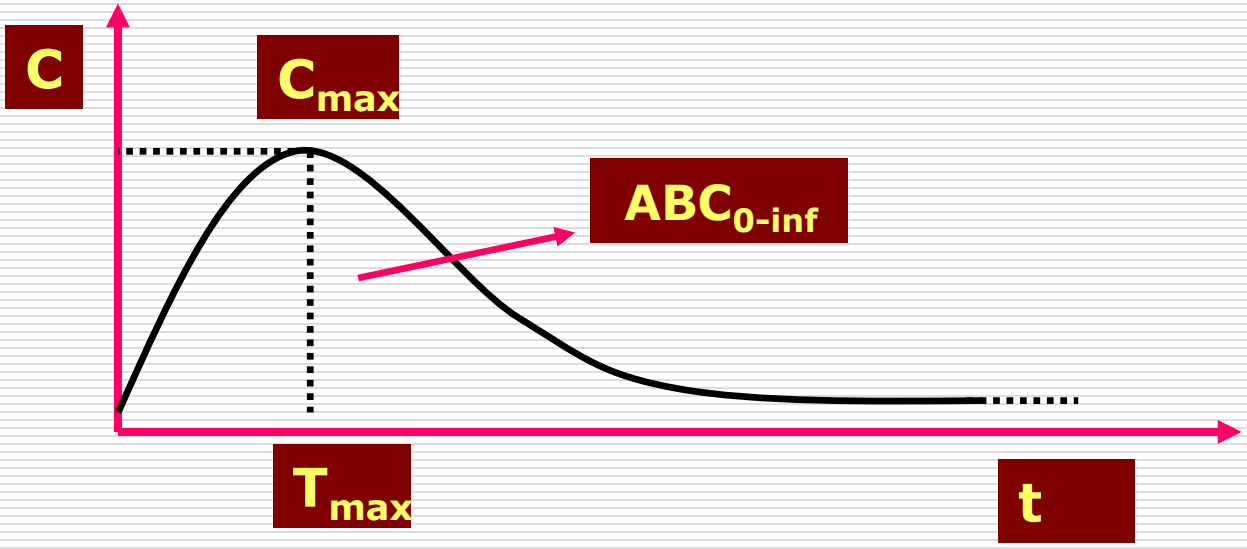
$$\text{Área del Trapecio} = \frac{C_1 - C_2}{\ln (C_1/C_2)} (t_2 - t_1)$$

Aplicación del método logarítmico



- Se aplica el método lineal hasta Cmax, donde los intervalos de toma de muestra son más cortos y, por lo tanto, el error es menor
- Desde la Cmax en adelante se aplica el método logarítmico

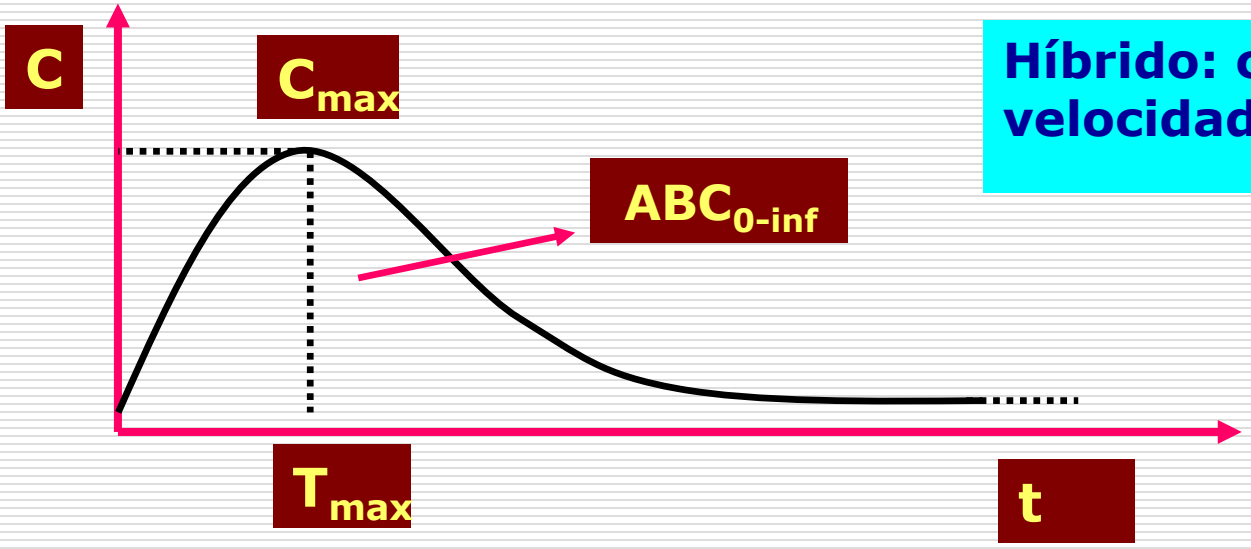
PARAMETROS FARMACOCINÉTICOS DE LA BIODISPONIBILIDAD



$$t\max = \frac{\ln \frac{ka}{K}}{ka - K}$$

Sólo velocidad

PARAMETROS FARMACOCINÉTICOS DE LA BIODISPONIBILIDAD



Híbrido: cantidad y velocidad

$$C\max = \frac{F \cdot D}{Vd} \cdot e^{-K \cdot t\max}$$

Parámetros a informar después de un estudio de BE en dosis múltiple

- $ABC_{0-\tau}$: área bajo la curva de un intervalo de dosis en el estado estacionario, donde τ es el intervalo de dosis (medida de la exposición total).
- $C_{máx}$: concentración plasmática máxima, obtenida directamente desde los datos, sin interpolación, después de la administración de la última dosis.
- $t_{máx}$: tiempo para alcanzar el pico de concentración máxima, obtenido directamente desde los datos, sin interpolación, después de la administración de la última dosis.

Parámetros a informar después de un estudio de BE en dosis múltiple

- C_{min}: concentración de fármaco al final de cada intervalo de dosis durante el estado estacionario y concentración mínima absoluta (si difiere de C_{min}.), después de la administración de la última dosis.

- **Cav**: concentración de fármaco promedio en el estado estacionario, donde:

$$\mathbf{Cav = ABC_{0\text{-}\tau} / \tau}$$

- **GF:** grado de fluctuación en el estado estacionario, donde:

GF=100% *(Cmax-Cmin)/Cav.

Muestras de excreción urinaria

$$Xu = F \cdot D \cdot fu$$

$$F \cdot D = \frac{Xu}{fu}$$

$$F = \frac{Xu_E \cdot fu_R \cdot D_R}{Xu_R \cdot fu_E \cdot D_E}$$

$$F = \frac{Xu_E}{Xu_R}$$

Desventajas de Cmax

- Poco sensible a los cambios en la velocidad (ka).
- No es una medida pura de la velocidad de absorción.
- Sensibilidad disminuye con vida media larga.
- Pobremente definida cuando existen múltiples máximos o un perfil aplanado.

Si tiene tantas desventajas ¿por qué siempre se mide Cmáx?

¿Por qué Cmax?

- Porque es una medida de la velocidad de absorción
- No necesita de modelaje para su determinación
- **Es una medida importante para la eficacia y seguridad en el uso del medicamento**

OTRAS MEDIDAS DE VELOCIDAD DE ABSORCIÓN

- Ka
- TMR
- TMA
- Perfil de absorción
- Exposición temprana

- **Si los parámetros farmacocinéticos fundamentales que dan cuenta de la <u>cantidad</u> absorbida: tradicionalmente ABC y Cmax**
- **Parámetros farmacocinéticos que den cuenta de la <u>velocidad</u> de absorción: tradicionalmente Cmax y tmax**
- **Reemplazados por concepto de <u>Exposición</u>**

¿Por qué el tmax se informa pero muchas veces no se utiliza para tomar decisiones?

- Tiene una distribución no normal
- Se analiza para un intervalo de confianza al 90% con algún método no paramétrico
- Sólo se analiza cuando es particularmente importante el inicio de la acción o hay preocupación por algún efecto adverso
- En su reemplazo analizar exposición temprana

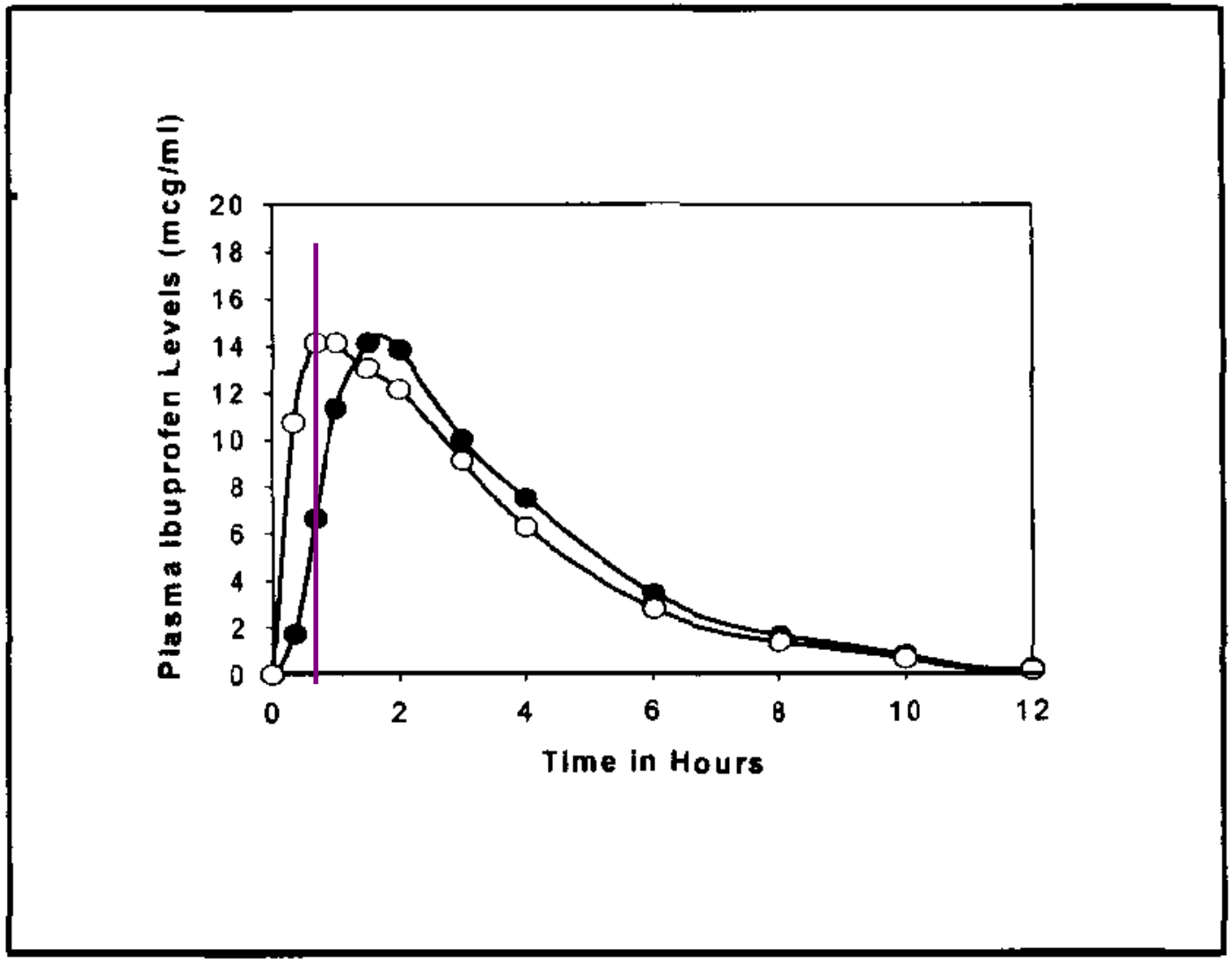
EXPOSICIÓN

Las medidas de exposición pueden ser semejantes a las que se han usado habitualmente, pero el concepto de exposición redirige el pensamiento para enfocarlo al análisis de la forma de la curva de concentración plasmática versus tiempo.

-Tozer T, Bois F, Hauck W, Chen M, Williams R. Absorption rate vs exposure: which is more useful for Bioequivalence testing? Pharm. Res. 13(3): 453-456, 1996

EXPOSICIÓN

- **El objetivo de una prueba de BE es asegurar que la exposición interna al fármaco es suficientemente similar en ambas formulaciones.**
- **Exposición sistémica tiene 3 características:**
- ✓ **Exposición total: ABC**
- ✓ **Exposición máxima: Cmax**
- ✓ **Exposición temprana: fracción de ABC generada hasta el máximo del producto de referencia.**


Plasma Ibuprofen Levels (mcg/ml)
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0
2
4
6
8
10
12
Time in Hours

Exposición temprana

Importante cuando:

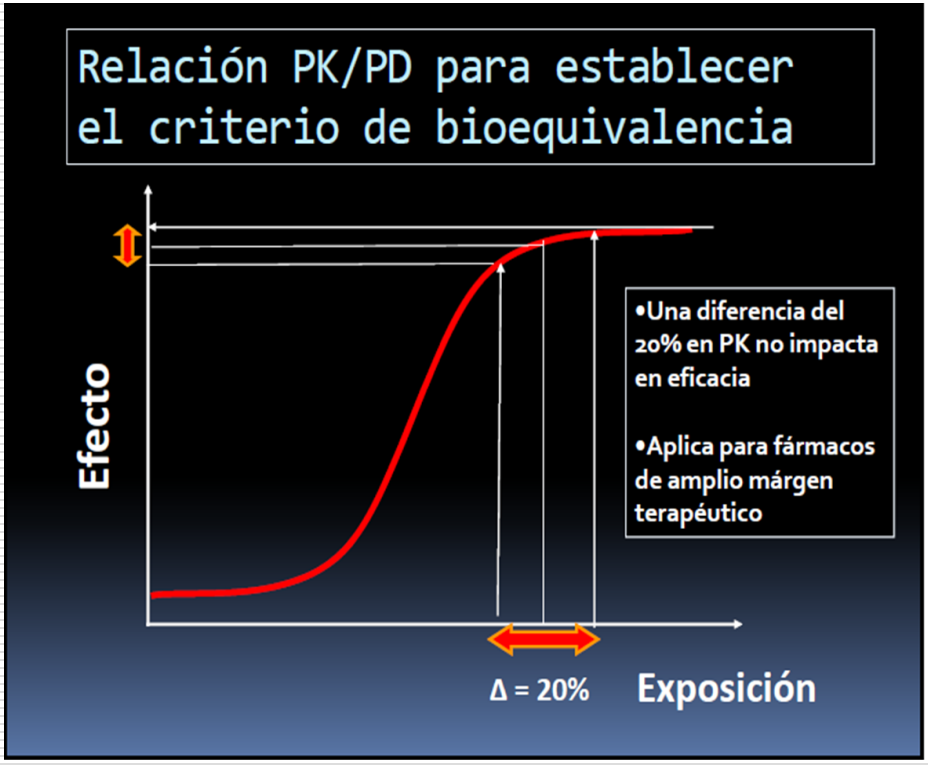
- **Se requiere de un ingreso rápido (analgésicos)**
- **Se requiere de un ingreso lento (efectos antihipertensivos)**
- **Se mide el ABC hasta el tiempo máximo**
- **Si se trata de un estudio de BE se mide el ABC de ambas formulaciones hasta el tmax del producto de referencia**

¿Qué se espera encontrar?

Si son BE: que las curvas de concentración en sangre (plasma) del producto de referencia y el que se compara con él sean esencialmente las mismas (métodos estadísticos), o sea, que tengan la misma BD (misma cantidad absorbida y misma velocidad de absorción)

Análisis estadístico

- **El intervalo de confianza al 90% de los parámetros farmacocinéticos (ABC y Cmax) log transformados debe estar dentro del intervalo de bioequivalencia de 80-125%.**



Gentileza Dra. Helgi Jung

Situaciones especiales

EMEA Agosto 2010. Fármacos de estrecho margen terapéutico. Criterio para Cmax

- **4.1.9 Narrow therapeutic index drugs**
- **In specific cases of products with a narrow therapeutic index, the acceptance interval for AUC should be tightened to 90.00-111.11%.**
- **Where Cmax is of particular importance for safety, efficacy or drug level monitoring the 90.00-111.11% acceptance interval should also be applied for this parameter.**
- **It is not possible to define a set of criteria to categorise drugs as narrow therapeutic index drugs (NTIDs) and it must be decided case by case if an active substance is an NTID based on clinical considerations.**

EMEA Agosto 2010. Productos de alta variabilidad. Criterio para Cmax

CV (%) intrasujeto	Límite inferior	Límite superior
30	80,00	125,00
35	77,23	129,48
40	74,62	134,02
45	72,15	138,59
50 o más	69,84	143,09

Ejemplos: atorvastatin, esomeprazole, pantoprazole, clarithromycin, paroxetine (CR), risedronate, metaxalone, itraconazole, balsalazide, acitretin, verapamil, atovaquone, disulfiram, erythromycin, sulfasalazine, clorpromazina, lamiduvina , nadolol

Situaciones especiales

- Fármacos de vida media muy larga
- Se acepta la obtención de muestras hasta las 72 horas (áreas truncadas)
- Fundamento: tiempo de tránsito gastrointestinal que asegura que la absorción ha finalizado

Situaciones especiales

- **Productos de liberación controlada (modificada)**
- **Requieren de:**
  - **Un estudio en dosis simple**
  - **Un estudio en dosis múltiple**
  - **Un estudio de influencia de alimentos**

Influencia de alimentos

Alteración producida	Consecuencia
Retraso vaciamiento gástrico	Retraso proceso de absorción, cambio velocidad de disolución, inestabilidad de fármacos lábiles en medio ácido
Estímulo de secreción pancreática y biliar	Cambios en la disolución. Alteraciones de sistemas de LC
Cambios pH GI	Cambios en la disolución
Aumento flujo sanguíneo esplácnico	Cambios en la absorción difusional
Interacción fisico-química con la forma farmacéutica	Aumento o disminución de la BD
Interacciones con los sistemas de eliminación presistémica	Aumento o disminución de la BD

Interacciones productos de liberación controlada - alimentos

- **Dose dumping o liberación abrupta**
- **Informado por primera vez para un producto de LC de Teofilina para administración una vez al día**

Measurements of serum concentrations during all portions of the study are included in the appendix.

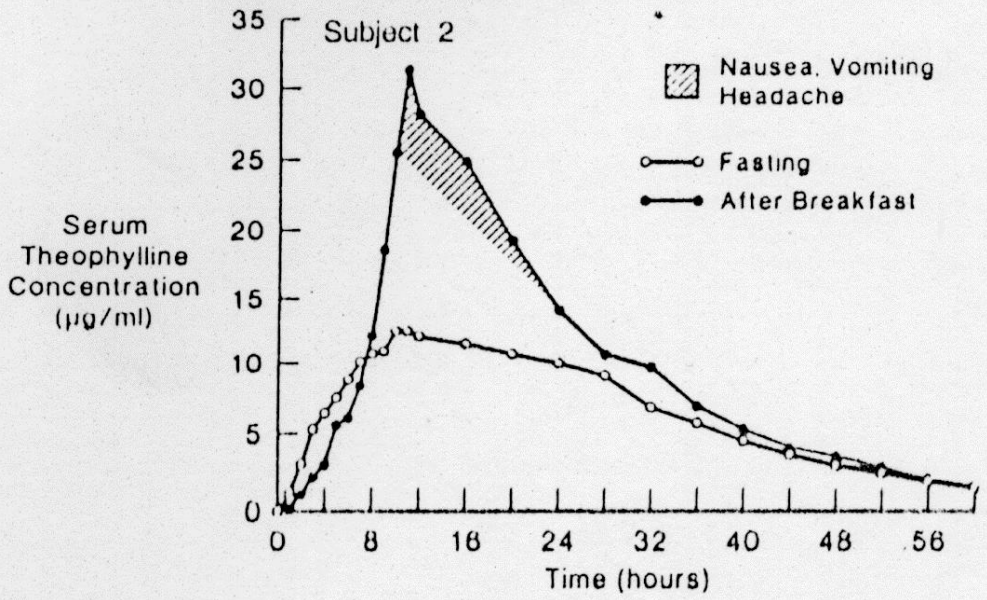


FIGURE 1. Serum concentration of theophylline after single 1,500-mg dose of Theo-24 in subject 2 taken fasting and after breakfast. *Shaded area* indicates period during which this patient experienced nausea, repeated vomiting, or severe throbbing headache. Serum concentrations for all subjects are included in the appendix, and doses are given in Table 1.

Situaciones especiales

- **Medición de metabolitos**
- **BD: medir fármaco y metabolito activo**
- **En los estudios de BE se prefiere medir la molécula original, salvo que ocurra alguna situación como:**
  - **Problemas de sensibilidad analítica**
  - **La permanencia de la molécula original es muy corta**
  - **La molécula original es inestable en la matriz biológica**

Fundamento

- El perfil de Cpl del fármaco es más sensible a los cambios en el desempeño de la formulación que el metabolito
- Metabolito refleja además su formación, distribución y eliminación

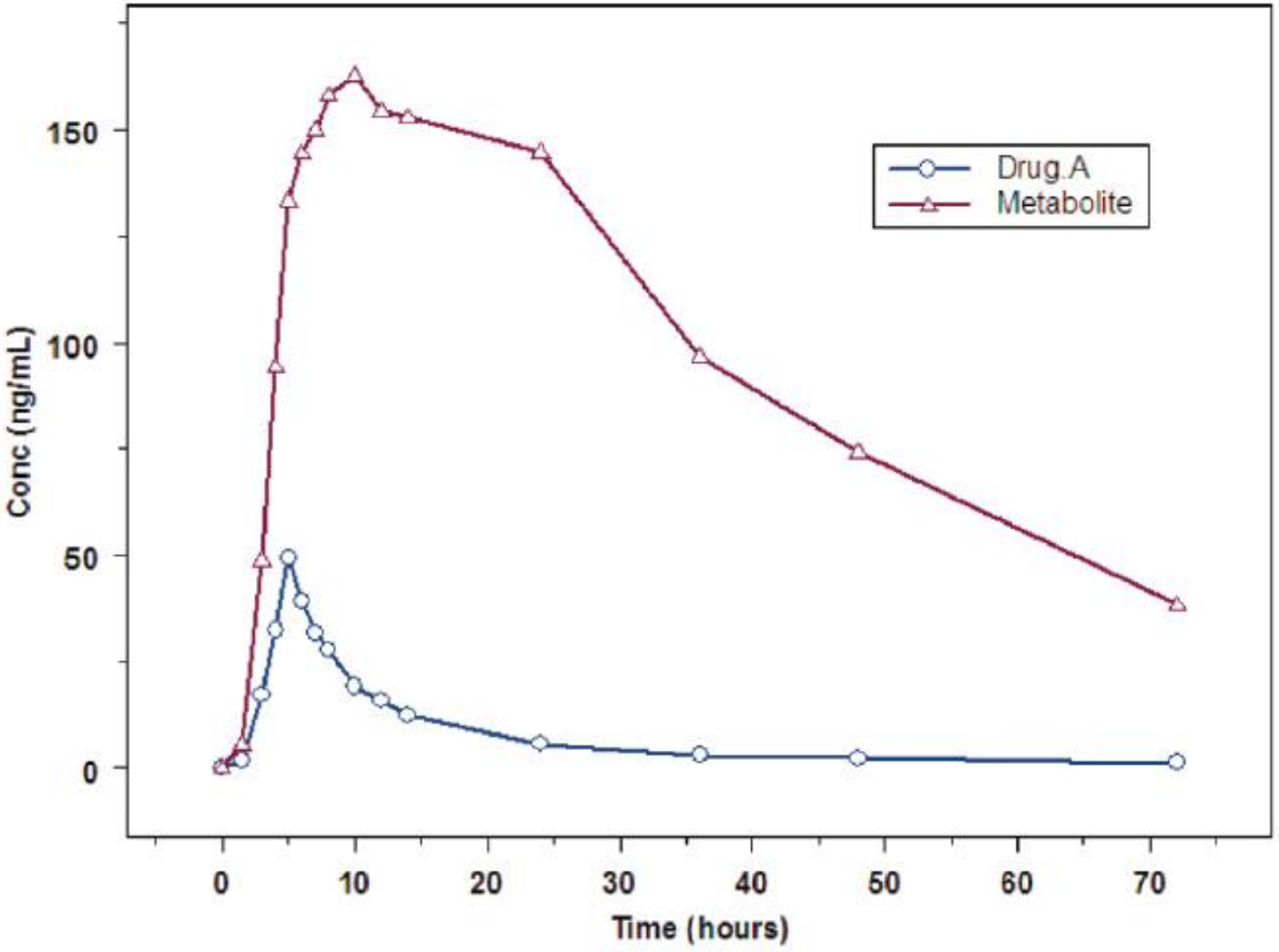


FIGURE 8.3. Plasma concentrations over time for parent drug and major metabolite, for a drug (Drug A) with extensive presystemic metabolism

Profármacos

- **La pregunta clave es ¿Dónde se produce la transformación de profármaco a fármaco?**
  - **Antes de llegar a la circulación general: su farmacocinética está regida por su velocidad de formación y su velocidad de absorción**
  - **Después de llegar a la circulación: es el profármaco el que tiene que demostrar sus características de absorción.**

Situaciones especiales
Enantiómeros versus racematos

Si se cumplen todas las condiciones siguientes, medir el enantiómero

- **Tienen diferentes características farmacodinámicas**
- **Tienen diferentes características farmacocinéticas**
- **Eficacia y seguridad residen en el enantiómero en menor proporción**
- **Al menos uno de los enantiómeros presenta absorción no lineal**

Situaciones especiales

- **Fármacos con cinética no lineal**
- **El control de la dosificación de los productos farmacéuticos en estudio no debe ser diferente en más de un 3% sobre el valor declarado**
- **Una diferencia mayor a ésta no significa necesariamente que las diferencias en el ABC se deban a diferencias en la BD**

Situaciones especiales

- Fármacos con riesgos severos de reacciones adversas
- Ejemplo: clozapina

1. Steady-State Study in Patients Receiving a Stable Dose of Clozapine

The study would be conducted in patients who are receiving a stable daily dose of clozapine administered in equally divided doses at 12-hour intervals. Patients who are receiving multiples of 100 mg every 12 hours would be eligible to participate in the study of the 100 mg strength by continuing their established maintenance dose. According to the randomization schedule, an equal number of patients would receive either the generic formulation (Treatment A) or the reference formulation (Treatment B) in the same dose as administered prior to the study every 12 hours for 10 days.

Patients would then be switched to the other product for a second period of 10 days. No washout period is necessary between the two treatment periods. After the study is completed, patients could be continued on their current dose of clozapine using an approved clozapine product as prescribed by their clinicians.

Situaciones especiales

- **Sustancias endógenas**
- **Ejemplo: levotiroxina, KCl, melatonina**
- **Posibilidades:**
  - **Hacer la curva basal para restarla**
  - **Dar una dosis muy alta (implica baja toxicidad) que haga que la contribución endógena se minimice**

12/11/2014

Sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS). Reemplazo de los estudios de bioequivalencia "in vivo" por estudios "in vitro

CIVIV

Dra. María Nella Gai H

Universidad de Chile

mgai@uchile.cl



Bioexención es la prerrogativa de la autoridad regulatoria para eximir de la presentación de un estudio *in vivo* para el establecimiento de la equivalencia terapéutica, la cual puede demostrarse mediante estudios *in vitro*

¿Qué metodologías sirven de sustento para reemplazar un estudio in vivo por uno de disolución?

- Bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS)
- Correlación in vivo – in vitro (CIVIV o IVIVC)

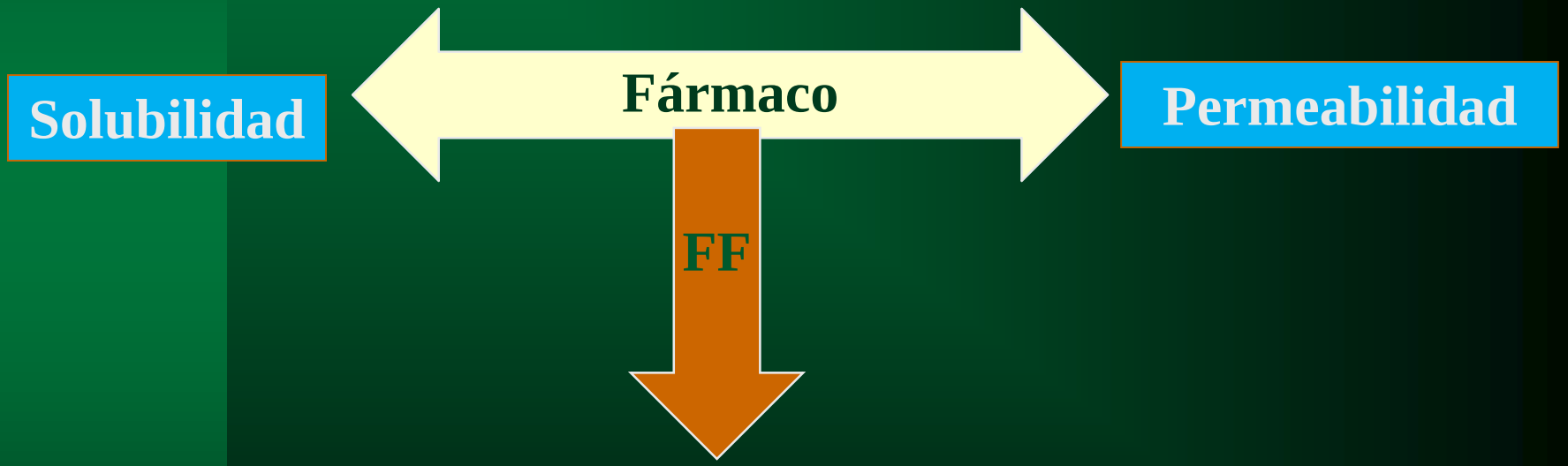
Sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS)

- **Corresponde a un marco científico para clasificar p.a. basado en su solubilidad en medio acuoso y su permeabilidad intestinal.**
- **Cuando se combina con la disolución del p.a. en la forma farmacéutica toma en cuenta los 3 principales factores que gobiernan la BD de las f.f. orales de liberación inmediata: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal**

- Amidon G, Lennernäs H, Shah V, Crison J. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm.Res. 12(3): 413-420,1995

Aporte del BCS

Separar los factores que influyen en la absorción y asignar límites



Le dio un enfoque más fisiológico a los ensayos de disolución de la forma farmacéutica

Sistema de Clasificación Biofarmacéutica BCS

Clase	Solubili-dad	Permea-bilidad	Factor limitante absorción
1	Alta	Alta	Vaciamiento gástrico
2	Baja	Alta	Disolución in vivo
3	Alta	Baja	Permeabilidad/vacia-miento gástrico
4	Baja	Baja	Disolución in vivo/ Permeabilidad

Adicionalmente las f.f.de acción inmediata se clasifican en de rápida o lenta disolución

Solubilidad

- **Antes se definía en términos absolutos:**
- **“El fármaco tiene una baja solubilidad en agua, por ej. menor de 5 mg por ml”**
- **No tenía relación alguna con la dosis administrada**
- **Dosis varían desde ug hasta cerca de 1 gramo**

Alta solubilidad

FDA

Dosis más alta administrada oralmente soluble en 250 ml o menos de medios acuosos en un rango de pH 1-7,5 a 37ºC

Tampones de la USP u otros apropiados

NCh

Solubilidad: dosis más alta es soluble en 250 ml o menos de medios acuosos en un rango de pH 1-6,8 (parte media del yeyuno) a 37ºC

Método para establecer solubilidad

- Shaking flask o equipos especialmente diseñados que permiten medir solubilidad en equilibrio y pKa
- 37 ºC, máxima dosis en 250 mL de líquido
- Rango de pH fisiológico (revisar previamente los pH)
- Triplicado
- Informar si hay degradación del fármaco (metodología analítica indicativa de estabilidad)



Dosis/Solubilidad

Griseofulvina

- Dosis: 500 mg
- Solubilidad: 0,015 mg/ml
- Volumen necesario para disolver la dosis = 33,3 L
- D/S= 500/0,015 = 33333
- DS>250 poco soluble

Digoxina

- Dosis: 0,5 mg
- Solubilidad: 0,024 mg/ml
- Volumen necesario para disolver la dosis = 20,83 ml
- D/S= 0,5/0,024 = 20,83
- DS<250 muy soluble

Ambos p.a califican como escasamente solubles según su solubilidad absoluta

Dose number

$$D_0 = \frac{M_0}{C_s * V_0}$$

M_0 es la dosis administrada
V_0 es el volumen de medio con que se administra el product (250 mL), C_s es la solubilidad a saturación

Dose number

$$D_0 = \frac{M_0}{C_s * V_0}$$

Griseofulvina	Digoxina
♦ $D_0 = \frac{500}{0{,}015 * 250_0}$	♦ $D_0 = \frac{0{,}5}{0{,}024 * 250}$
$D_0 = 133{,}3$	$D_0 = 0{,}0333$
$D_0 > 1 poco\ soluble$	$D_0 < 1\ muy\ soluble$

2 fármacos con solubilidades absolutas muy semejantes, tienen distinta clasificación según BCS, de acuerdo a la dosis que se administra

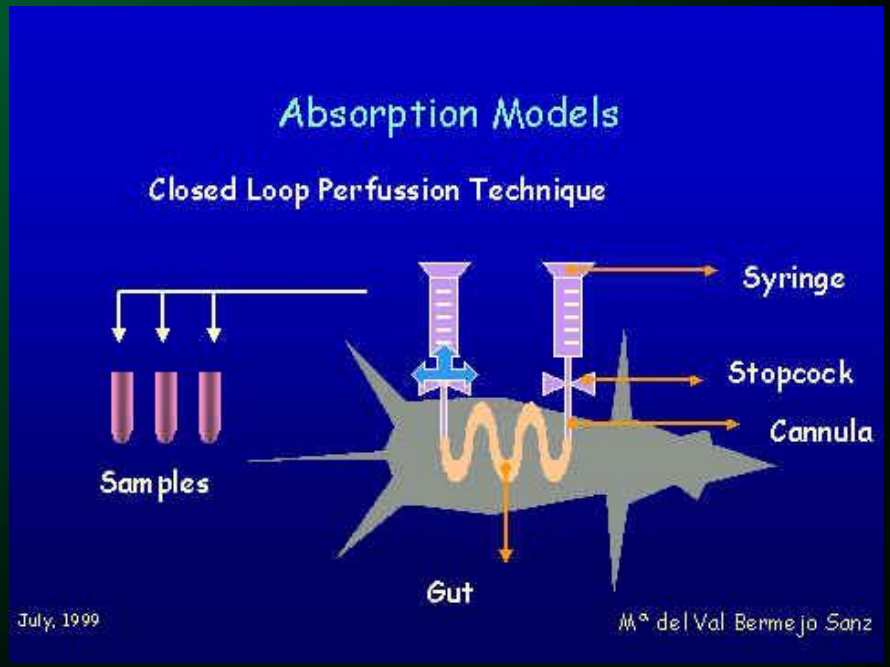
Alta permeabilidad

El principio activo es *altamente permeable* cuando se establece que la fracción absorbida de la dosis administrada en seres humanos es del 90% o más, basándose en una determinación de balance de masa o en la comparación con una dosis de referencia intravenosa

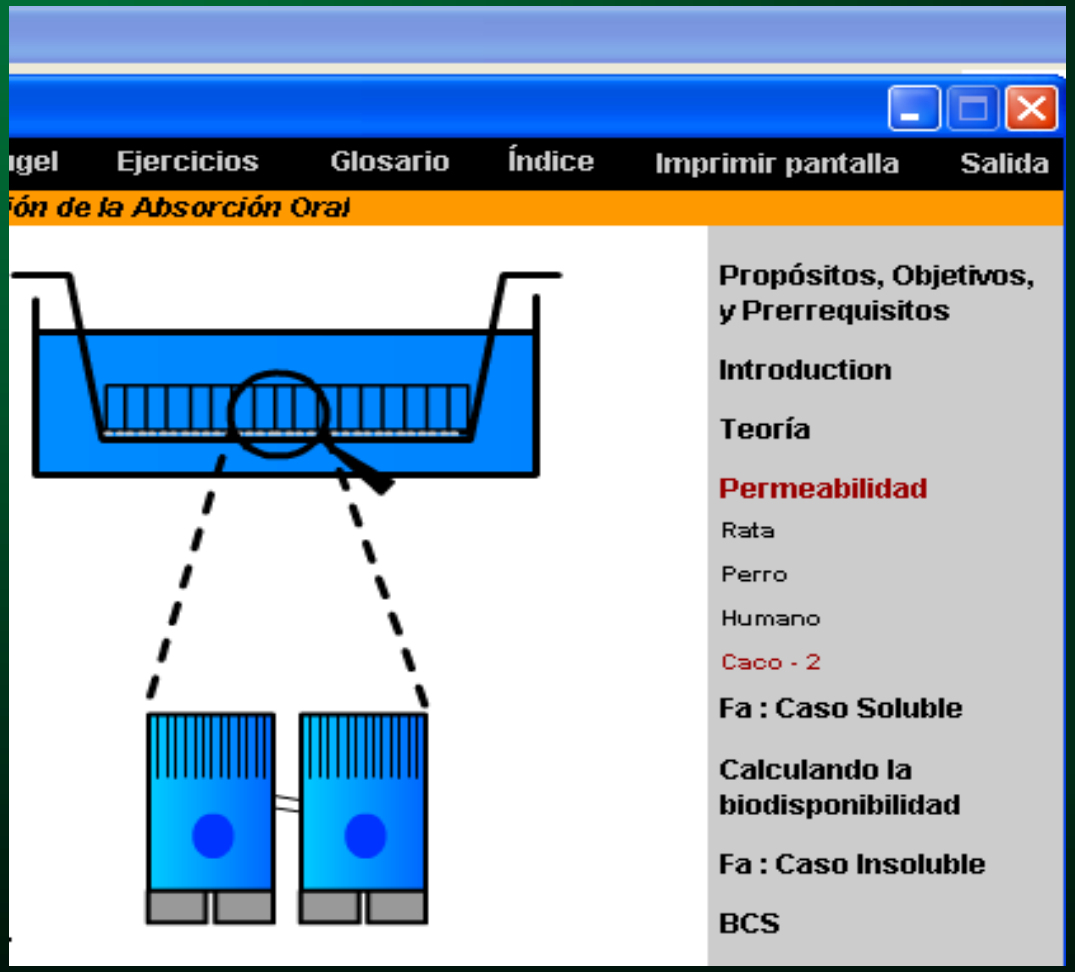
Un fármaco que tiene una baja BD absoluta no necesariamente es poco permeable

Estudios en modelos humanos y animales





Estudios en modelos celulares
Gold standard: Caco 2



FDA

Drug	Permeability Class
Antipyrine	High (Potential IS candidate)
Caffeine	High
Carbamazepine	High
Fluvastatin	High
Ketoprofen	High
Metoprolol	High (Potential IS candidate)
Naproxen	High
Propranolol	High
Theophylline	High
Verapamil	High (Potential ES candidate)
Amoxicillin	Low
Atenolol	Low
Furosemide	Low
Hydrochlorthiazide	Low
Mannitol	Low (Potential IS candidate)
α-Methyldopa	Low
Polyethylene glycol (400)	Low
Polyethylene glycol (1000)	Low
Polyethylene glycol (4000)	Low (Zero permeability marker)
Ranitidine	Low



Rápida velocidad de disolución

Rápida disolución

No menos del 85% de la dosis declarada se disuelve en 30 minutos en Ap 2 USP, 75 rpm o Ap 1, 100 rpm en 900 mL o menos de:

HCl pH 1,2

Tampón acetato pH 4,5

Tampón fosfato pH 6,8

Muy rápida disolución

No menos del 85% de la dosis declarada se disuelve en 15 minutos en Ap 2 USP, 75 rpm o Ap 1, 100 rpm en 900 mL o menos de:

HCl pH 1,2

Tampón acetato pH 4,5

Tampón fosfato pH 6,8

¿Cómo se comparan los perfiles de disolución?

¿Por qué la selección de los 3 medios de disolución?

Si son de rápida velocidad de disolución: a través de f2 en los 3 pH

Si son de muy rápida velocidad de disolución en los 3 pH: no es necesario aplicar f2

Fundamentos para una bioexención

¿Quiénes?

Fármacos de clase 1 según BCS, cuya forma farmacéutica presente una rápida velocidad de disolución (FDA) y que no presenten estrecho margen terapéutico

OMS e ISP presentan otras alternativas: aceptan fármacos de clase 3, siempre que la forma farmacéutica sea de muy rápida velocidad de disolución

Se disuelve rápidamente en el tracto GI

Se comporta como una solución

Los excipientes dejan de tener importancia, en el entendido que no se han utilizado excipientes que alteren la absorción

El p.a. no está sujeto a precipitación en el tracto GI debido a sus características de disolución en un amplio rango de pH

Las soluciones acuosas que tienen este comportamiento no requieren la realización de un estudio in vivo para demostrar BE

Su alta permeabilidad asegura el ingreso de p.a. al organismo en su paso por el intestino delgado

La disolución rápida del producto farmacéutico asegura que el fármaco estará disponible un tiempo lo suficientemente largo como para que ocurra el proceso de absorción

Para una bioexención de un estudio de BE

Hay que documentar:

- **Que se trata de un fármaco de Clase 1 o 3**
- **Que no es de estrecho margen terapéutico**
- **Que el producto farmacéutico en estudio es de rápida disolución y tiene un comportamiento frente a la disolución similar al de referencia (f2)**
- **Excipientes: si hay alguno(s) en la formulación fuera de los proporciones tradicionalmente usadas, justificar.**

¿Sirve para estos efectos el ensayo de disolución que aparece en las farmacopeas oficiales como uno de los controles que debe cumplir la formulación?

Eximición de un estudio in vivo de BD basado en la BCS: EXCEPCIONES

- Fármacos de estrecho margen terapéutico (litio, fenitoína, teofilina, digoxina, warfarina)
- Productos para ser absorbidos en la cavidad oral: comprimidos sublinguales.
- La OMS sugiere incluir un criterio de seguridad de acuerdo a la realidad local. Ej: amoxicilina utilizada para tratar infecciones menores o para tratar enfermedades que ponen en riesgo la vida del paciente

¿Qué pasa si el producto de referencia no es de rápida o muy rápida velocidad de disolución?

Recordar siempre que para cualquier estudio de ET (in vivo o in vitro) los productos deben ser fabricados según normas GMP.

Correlación in vivo-in vitro CIVIV

- **Modelo matemático predictivo que relaciona la velocidad de disolución in vitro y la velocidad de entrada in vivo (en el organismo).**
- **Se pretende que la disolución in vitro sea capaz de describir la absorción (entrada)**
- **La CIVIV brinda la posibilidad de *predecir en forma precisa y exacta las características de biodisponibilidad para un producto a partir de sus perfiles de disolución.***

PROCESOS NO CONTEMPLADOS EN LA PRUEBA DE DISOLUCION

- Pérdida de principio activo por degradación o complejación en el tracto gastrointestinal
- Pinocitosis de partículas no disueltas
- Pérdida por eliminación presistémica (efecto de primer paso)
- Ventanas de absorción

Categorías de correlaciones IVIV

La correlación se divide en tres niveles :

- *Nivel A*
- *Nivel B*
- *Nivel C*

NIVELES DE CORRELACIONES

- **Correlación de nivel A.**
- **Relación punto a punto entre la disolución in vitro y la velocidad de entrada in vivo del fármaco desde la forma farmacéutica .**
- **Demuestra una relación 1/1 entre disolución in vitro e in vivo. Las curvas de disolución in vivo e in vitro pueden superponerse y las ecuaciones matemáticas que describen a una describen las otras.**
- **Es la única que sirve para una bioexención**

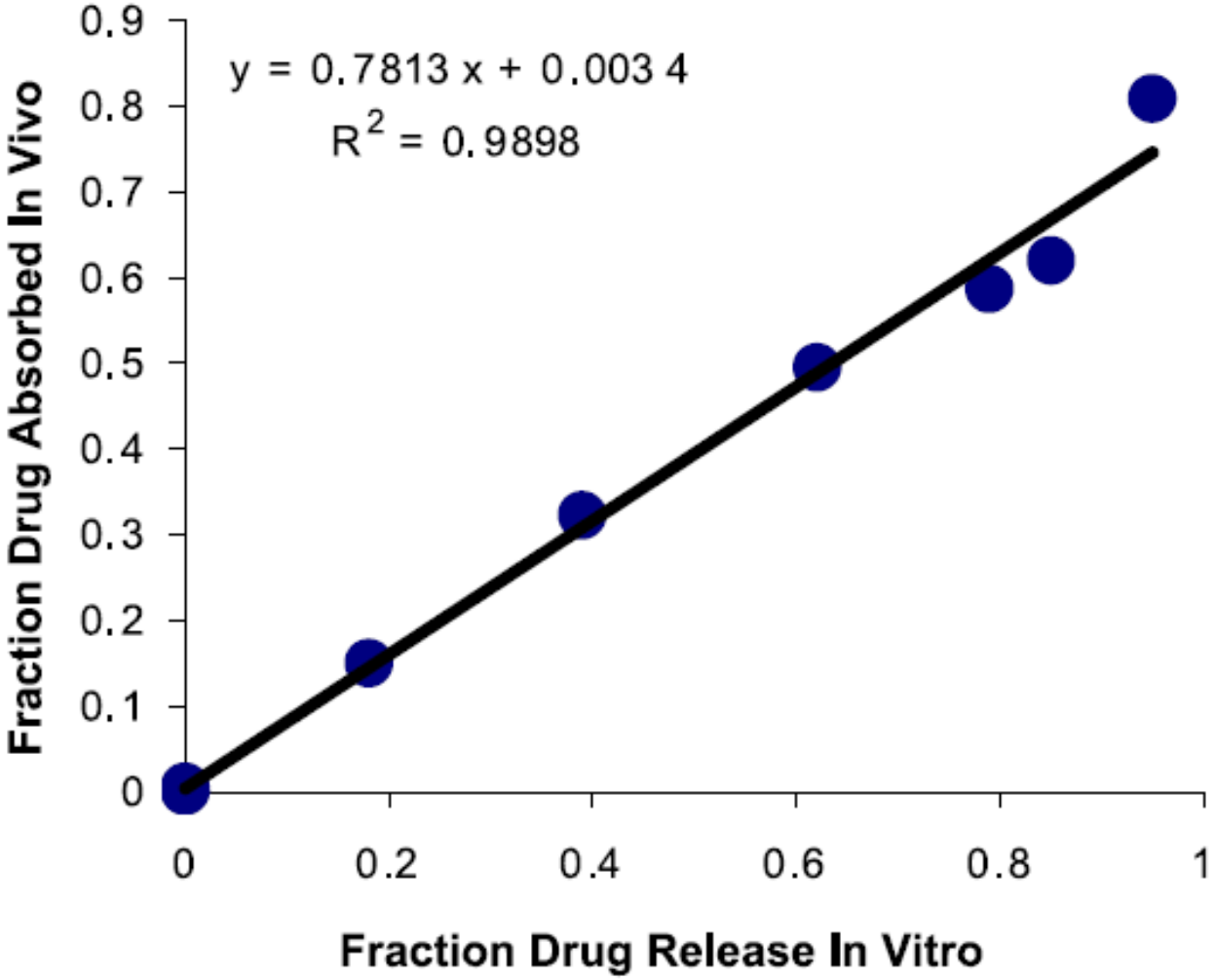


Fig. 9. Deconvolution of in vivo bioavailability profile of osmotic tablets as cumulative in vivo input (A) and correlation of fraction drug absorbed in vivo and fraction drug release in vitro for the osmotic tablet (B).

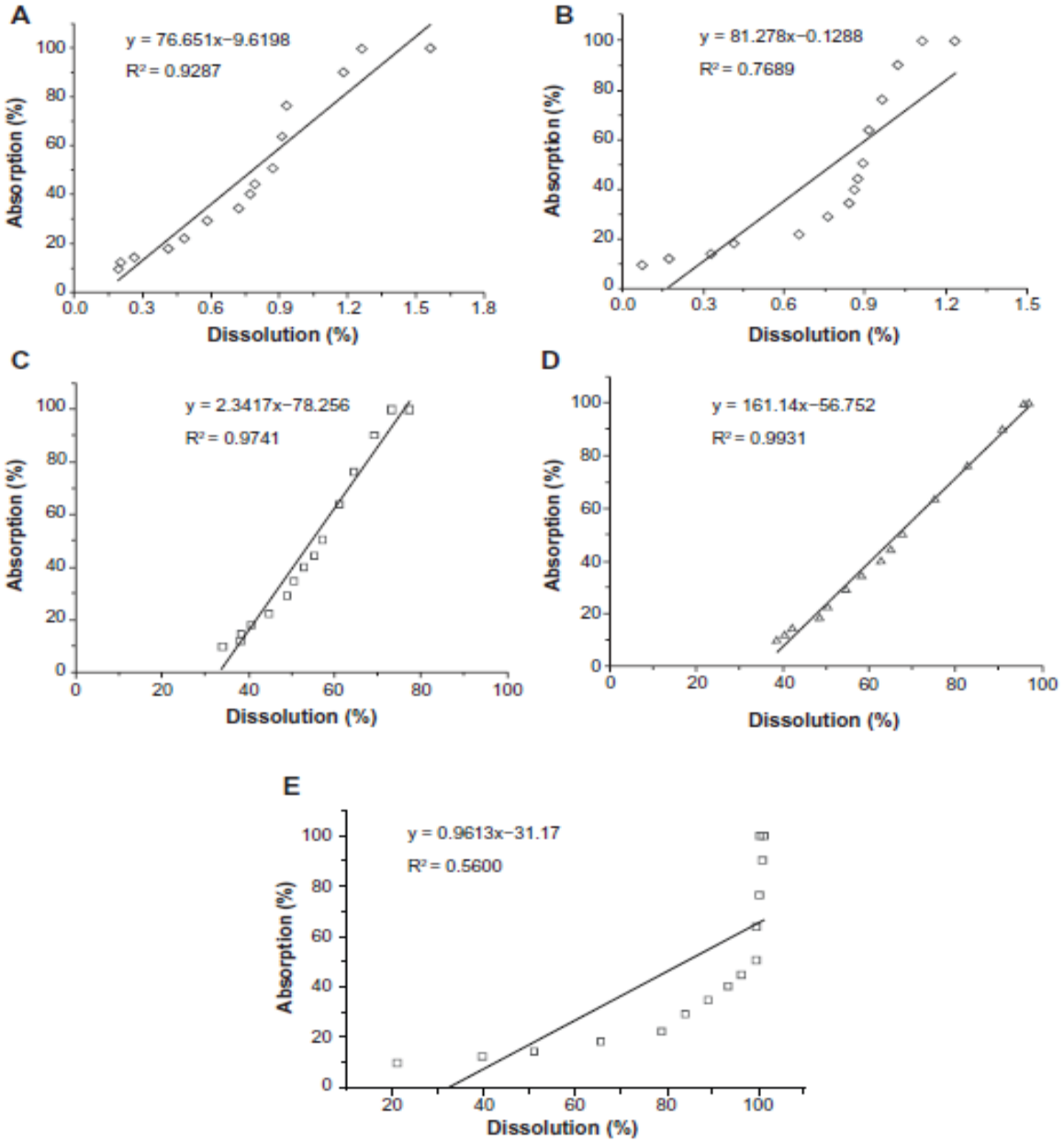


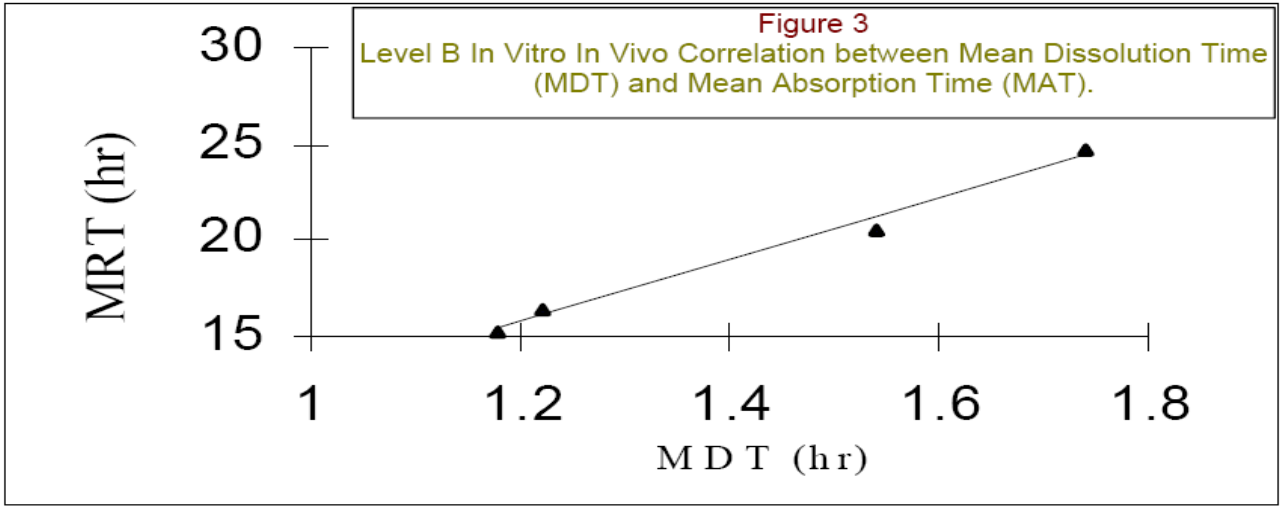
Figure 5 Correlations between in vitro dissolution fractions and in vivo absorption fractions. (**A**) IVIVC of silybin meglumine-loaded HMSNs in artificial gastric juice; (**B**) IVIVC of silybin meglumine-loaded HMSNs in artificial intestinal juice; (**C**) IVIVC of silybin meglumine-loaded HMSNs in 0.06 M Na_2CO_3 solution; (**D**) IVIVC of silybin meglumine-loaded HMSNs in 0.08 M Na_2CO_3 solution; and (**E**) IVIVC of silybin meglumine-loaded HMSNs in 0.1 M Na_2CO_3 solution.
Abbreviations: HMSNs, hollow-type mesoporous silica nanoparticles; IVIVC, in vitro–in vivo correlations.

¿Toda CIVIV debe ser lineal ?

- Por tratarse de un modelo matemático, no es necesario que sea lineal
- Sí es importante que se trate de un modelo definido
- Sí es importante que sea el mismo para todas las formulaciones

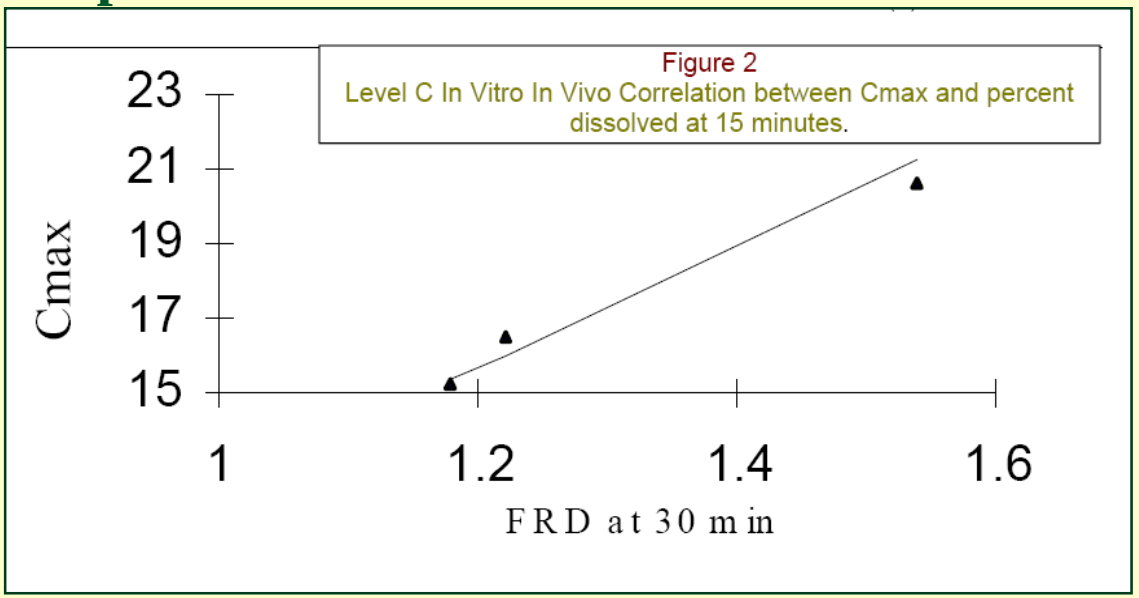
Correlaciones de nivel B

- Se obtienen sobre la base de los momentos estadísticos: se compara el tiempo medio de disolución in vitro ya sea con el tiempo medio de residencia o con el tiempo medio de disolución in vivo.
- Los datos que conducen a una correlación tipo A inducen también a una tipo B, pero no lo contrario.



Correlaciones de nivel C

- **Son relaciones o asociaciones entre un parámetro de disolución y uno farmacocinético. No refleja el perfil de la curva de las Cpl.**



- **Sólo se utiliza para control de calidad.**
- **Sus resultados no se pueden emplear para justificar una modificación de la formulación ni para establecer los límites del control de calidad.**
- **Generalmente se utilizan en las etapas de desarrollo**

Validez de CIVIV

- Tipo específico de forma farmacéutica (comprimidos, cápsulas de gelatina, etc)
- Mecanismo particular de liberación (matricial, osmótica,etc)
- Con los mismos excipientes principales
- La CIVIV es verdadera y predictiva sólo si las modificaciones de la forma farmacéutica están dentro de ciertos límites, consistentes con el mecanismo de liberación y los excipientes involucrados