

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE FARMACIA

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

BIOFARMACIA

(clave 1706)

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

AL ESTUDIANTE:

EN ESTA GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO DE LA ASIGNATURA BIOFARMACIA, CLAVE 1706, ENCONTRARÁS EJERCICIOS RESUELTOS QUE CORRESPONDEN A LOS CONTENIDOS TEMÁTICOS DEL PROGRAMA DE ESTUDIOS VIGENTE.

EN CADA SECCIÓN APARECERÁ UNA BREVE EXPOSICIÓN ACOMPAÑADA DE CONSEJOS PARA RESOLVER DIVERSOS EJERCICIOS. TAMBIÉN TE PROPONEMOS EJERCICIOS ADICIONALES PARA QUE PRACTIQUES.

ESTA GUÍA NO PRETENDE SUSTITUIR LOS CURSOS A LOS QUE PUEDES ASISTIR NI MUCHO MENOS LA LITERATURA MENCIONADA EN EL PROGRAMA DE LA ASIGNATURA, YA QUE AQUÍ NO SE PROFUNDIZA EN LOS CONCEPTOS, MODELOS O TEORÍAS QUE DEBES CONOCER Y ENTENDER.

ESTA GUÍA, EN CAMBIO, TE MUESTRA CUÁLES SON LOS TEMAS QUE SE CONSIDERAN FUNDAMENTALES, ILUSTRA COMO SE RESUELVEN LOS CASOS Y EJERCICIOS MÁS CARACTERÍSTICOS DE LA ASIGNATURA Y CONTIENE EXPLICACIONES BREVES QUE TE PERMITIRÁN SEGUIR LA SOLUCIÓN A EJERCICIOS NUMÉRICOS Y CONCEPTUALES, PERO TE RECOMENDAMOS QUE ACOMPAÑES ESTA GUÍA CON EL MATERIAL DE APOYO QUE TE SUGERIMOS EN LA INTRODUCCIÓN.

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

CONTENIDO

UNIDAD	TEMA	PÁGINA
1	INTRODUCCIÓN	3
2	DISOLUCIÓN	5
3	ABSORCIÓN	12
4	DISTRIBUCIÓN	21
5	METABOLISMO	24
6	ELIMINACIÓN	26
7	FARMACOCINÉTICA	30
8	BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA	45

UNIDAD 1. INTRODUCCIÓN. En esta Unidad se presentan algunos conceptos introductorios para comprender el carácter multidisciplinario de la Biofarmacia, así como entender la importancia de los mecanismos de Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Eliminación de los fármacos a partir de los medicamentos.

El material de apoyo para el resto de las unidades de la asignatura es el siguiente:

1. SHARGEL, L., WU-PONG, S. y YU, A.B.C. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics.

Appleton-Century-Crofts, 6a Edición (2012). McGraw-Hill.

2. DOMENECH BERROZPE, J., MARTÍNEZ LANA O, J. y PERAIRE GUITART, C. (Ed.). TRATADO

GENERAL DE BIOFARMACIA Y FARMACOCINÉTICA, VOL I y II, . Editorial Síntesis, Madrid.

3. ROWLAND, M. y TOZER, T.N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Concepts and

Applications. 4a Edición (2011). Lippincott William & Wilkins

4. JAMBHEKAR, S, BREEN, P. Basic Pharmacokinetics, 2a Edición (2012). Pharmaceutical Press.

5. RITSCHEL, W., KEARNS, G. Handbook of Basic Pharmacokinetics. Including Clinical

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

Applications. 7a Edición 2009. American Pharmaceutical Assotiation.

6. ANTONIO AGUILAR R., MANUEL CAAMAÑO S., FELIX R. MARTÍN M., MARÍA C. MONTEJO R.

Biofarmacia y Farmacocinética, ejercicios y problemas resueltos. Antonio 2008 Elsevier España

SL, Barcelona.

7. GIBALDI, M. (1991). Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. Lea & Febiger, Londres

8. DRESMAN, JENNIFER y KRAMER JOHANNES (2005). Pharmaceutical dissolution testing. USA,

9. NIAZI, S. Texbook of Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. (1979). Prentice-Hall

10. NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013 Que establece las pruebas y procedimientos

para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los

terceros autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad.

11. CHOW, S., LIU, J. Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies, 3a

Edición (2009). CRC Press, Taylor & Francis.

INTRODUCCIÓN AL SISTEMA LADME

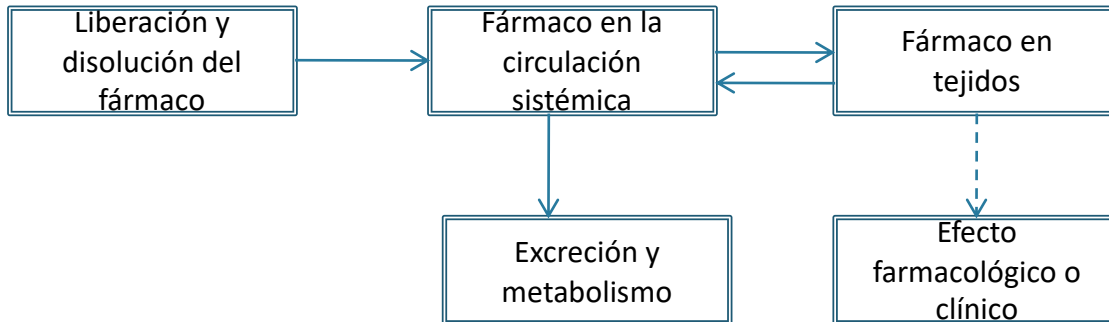
La biofarmacia estudia factores que tienen influencia en:

- la protección y estabilidad del fármaco dentro del producto
- La velocidad de liberación del fármaco del producto
- La velocidad de disolución del fármaco en el sitio de absorción
- La biodisponibilidad del fármaco en su sitio de acción

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

SISTEMA LADME:



UNIDAD 2. DISOLUCIÓN. En esta unidad se revisará el proceso de disolución y absorción de fármacos. Se presentarán los modelos de disolución más representativos del proceso de disolución, así como los aparatos utilizados para su estudio. Se revisa el efecto de la liberación del fármaco a partir de la forma farmacéutica en el proceso de absorción del mismo.

DISOLUCIÓN

El proceso de disolución:



Puede ser afectado por factores atribuibles al:

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

- Fármaco: Polimorfismo, grado de hidratación de la molécula, área superficial y estado químico del fármaco.
- Medicamento: Diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, tensoactivos recubrimiento.
- Proceso de fabricación: Método de granulación, fuerza de compresión, humedad.
- Equipo de disolución: Aparato 1 (canastillas), Aparato 2(paletas), Aparato 3 (Bio Dis o reciprocante), Aparato 4 (celda de flujo)
- Medio de disolución: agitación, temperatura, volumen, pH del medio, presencia de sales (composición), gases disueltos.

Sistema de Clasificación Biofarmacéutica:

- Categoría 1: Fármacos de Alta Solubilidad y Alta Permeabilidad
- Categoría 2: Fármacos de Baja Solubilidad y Alta Permeabilidad
- Categoría 3: Fármacos de Alta Solubilidad y Baja Permeabilidad
- Categoría 4: Fármacos de Baja Solubilidad y Baja Permeabilidad

■ La Solubilidad

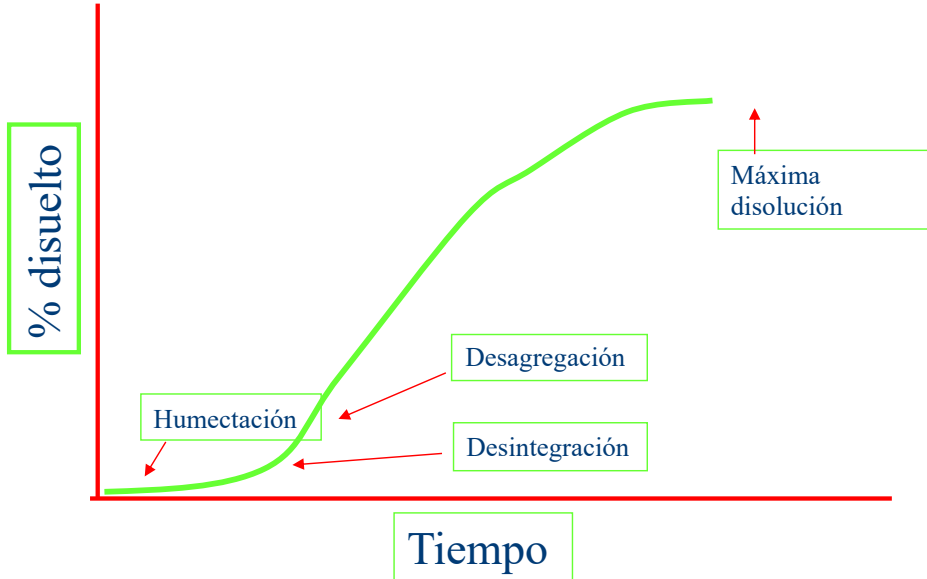
- Se determina disolviendo la dosis más alta del fármaco en 250 ml de una solución amortiguadora ajustada a un pH entre 1.0 y 8.0. Un fármaco es considerado altamente soluble cuando el volumen de la solución para disolver la dosis es menor o igual a 250 mL.
- Los fármacos altamente permeables son aquellos con una absorción mayor al 90 %, o bien, se determina por otras técnicas.

Evaluación de la liberación de fármacos de la forma farmacéutica.

- **Perfil de disolución**, se refiere a la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)



Modelos de disolución para interpretar los perfiles de disolución:

- Modelo de la capa de difusión

$$\frac{dm}{dt} = \frac{DA(C_s - C)}{l}$$

Bajo condiciones Sink ($C < 3 C_s$)

$$C = \frac{DAC_s}{lV}t = \frac{kAC_s}{V}t$$

- Modelo de la barrera interfacial
- Modelo de Dankwertz

La disolución es usada para:

- Control de calidad lote a lote
- Guía para nuevas formulaciones
- Asegurar la continua calidad y desempeño del producto después de realizar algunos cambios, como:
 - La formulación
 - El proceso de fabricación
 - El sitio de fabricación
 - El escalamiento en el proceso de fabricación

La comparación de perfiles de disolución entre diferentes formulaciones de un producto, se puede realizar con los siguientes alcances:

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

- Alcance Modelo Independiente
 - Factor de Diferencia
 - Factor de Similitud
 - Región de Confianza Multivariada
- Alcance Modelo Dependiente
 - Región de Confianza Multivariada

El recomendado en México por la NOM-177 es el Alcance Modelo Independiente, mediante el Factor de Similitud:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{0.5} \cdot 100 \right\}$$

Mediante el siguiente procedimiento:

1. Determinar el perfil de disolución de los productos de prueba y de referencia (12 unidades cada uno)
2. Usando los valores promedio de disolución a cada tiempo, calcular el factor de diferencia y el factor de similitud.
3. Para que los perfiles sean considerados similares, el valor de f_2 debe estar cercano a 100 (50-100)

RECOMENDACIONES:

- Las mediciones de disolución de los lotes de referencia y de prueba deben ser realizadas bajo las mismas condiciones. Los tiempo de muestreo de ambos perfiles deben ser los mismos.
- Calcular el valor de f_2 en cada uno de los medios de disolución, comparar los valores promedio desde el primer tiempo de muestreo hasta máximo un tiempo de muestreo después de que el medicamento de referencia ha alcanzado el 85% del fármaco disuelto con un mínimo de 3 puntos, si el valor de f_2 es mayor o igual a 50, en el medio o en los 3 medios de disolución, según aplique los perfiles de disolución son similares.
- Para usar los datos promedio, el coeficiente de variación en el primer tiempo de muestreo no debe ser mayor del 20 % y en el resto de los tiempos no debe ser mayor del 10 %.
- En el caso que tanto el medicamento de prueba como el medicamento de referencia se disuelvan 85% o más en 15 minutos o menos tiempo, en el medio

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

de disolución, no es necesario emplear el f_2 y los productos se clasifican como de muy rápida disolución.

EJEMPLOS DE CINÉTICA DE DISOLUCIÓN

1) A partir de los siguientes datos de disolución:

Tiempo (min) 5 10 15 20 25 30

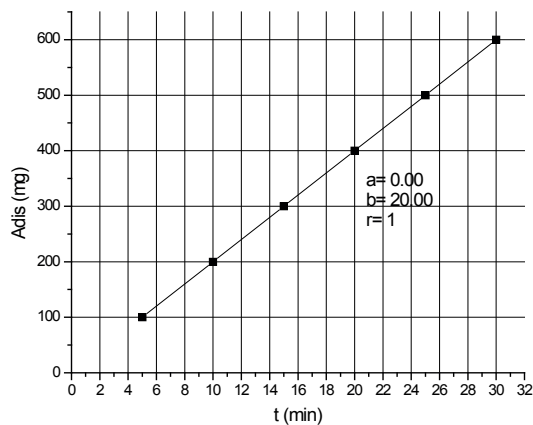
Cantidad disuelta (mg) 100.0 200.0 300.0 400.0 500.0 600.0

Determinar:

- El perfil de disolución del fármaco
- La cinética de disolución
- La constante de disolución

Respuestas:

a) Gráfica de la cantidad disuelta vs tiempo en papel milimétrico (perfil de disolución)



b) Dado que la gráfica de cantidad disuelta vs tiempo da una línea recta, ello indica que la cinética de disolución es de orden cero.

c) **2)** La constante de disolución se obtiene a partir de la pendiente de la línea, por lo que el valor de la constante de disolución de orden cero es: $k_0 = 20 \text{ mg/min}$

Calcule la velocidad de disolución de un fármaco hidrofóbico que posee las si-

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

güentes características fisicoquímicas:

Área superficial $2.00 \times 10^3 \text{ cm}^2$

Solubilidad a saturación 0.5 mg/mL (a temperatura ambiente)

Coefficiente de difusión $1.75 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$

Grosor de la capa de difusión $1.8 \text{ }\mu\text{m}$

Concentración del fármaco en el medio de disolución $1.10 \times 10^{-5} \text{ mg/mL}$

Respuesta:

Para calcular la velocidad de disolución se utiliza la ecuación de Noyes Whitney:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{D_i S (C_s - C_b)}{h}$$

Por lo que:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{1.75 \times 10^{-7} \frac{\text{cm}^2}{\text{s}} * 2.00 \times 10^3 \text{ cm}^2 * \left(0.5 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^3} - 1.10 \times 10^{-5} \frac{\text{mg}}{\text{cm}^3} \right)}{1.8 \mu\text{m} * \frac{1 \text{ cm}}{1 \times 10^4 \mu\text{m}}}$$

Así:

$$\frac{dM}{dt} = 0.972 \text{ mg/s}$$

Nótese que la concentración del fármaco en el medio de disolución (C_b) es mucho mayor que la solubilidad de saturación (C_s), por lo que el valor de C_b es despreciable.

En este caso la ecuación quedaría:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{D_i S C_s}{h}$$

$$\frac{dM}{dt} = \frac{1.75 \times 10^{-7} \frac{\text{cm}^2}{\text{s}} * 2.00 \times 10^3 \text{ cm}^2 * 0.5 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^3}}{1.8 \times 10^{-4} \text{ cm}}$$

$$\frac{dM}{dt} = 0.972 \text{ mg/s}$$

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

Dado que el valor es muy semejante al obtenido anteriormente, cuando la concentración en el medio es muy pequeña (condiciones sink), se puede suprimir el valor de C_b de la ecuación.

COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN

1) Se llevó a cabo un estudio de disolución de tabletas de metformina de 850 mg, en el cual se compararon 12 unidades del producto de referencia y 12 unidades del producto de prueba. Los resultados promedio del % disuelto obtenido de cada producto y su coeficiente de variación se muestran en la siguiente tabla:

Tiempo (min)	5	10	15	20	30	45
% disuelto producto de referencia	34.0 %CV=16	46.0 %CV=9.0	57.0 %CV=3.0	66.0 %CV=7.0	87.0 %CV=9.0	97.0 %CV=3.0
% disuelto producto de prueba	36.0 %CV=17.0	44.0 %CV=9.0	59.0 %CV=8.0	61.0 %CV=5.0	85.0 %CV=4.0	96.0 %CV=2.0

a) Indique si considerando el porcentaje del coeficiente de variación es factible el cálculo de f_2

b) Calcule el valor de f_2

Respuestas:

a) Sí es factible, ya que el coeficiente de variación en el primer tiempo de muestreo es menor al 20% y en los tiempos subsecuentes es menor al 10%

b) Empleando la fórmula de f_2 , considerando $n = 5$, debido a que al quinto tiempo de muestreo el producto de referencia tiene más del 85% disuelto.

$$f_2 = 50 \text{ Log} \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2 \right] \right\}^{-0.5} \times 100$$

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

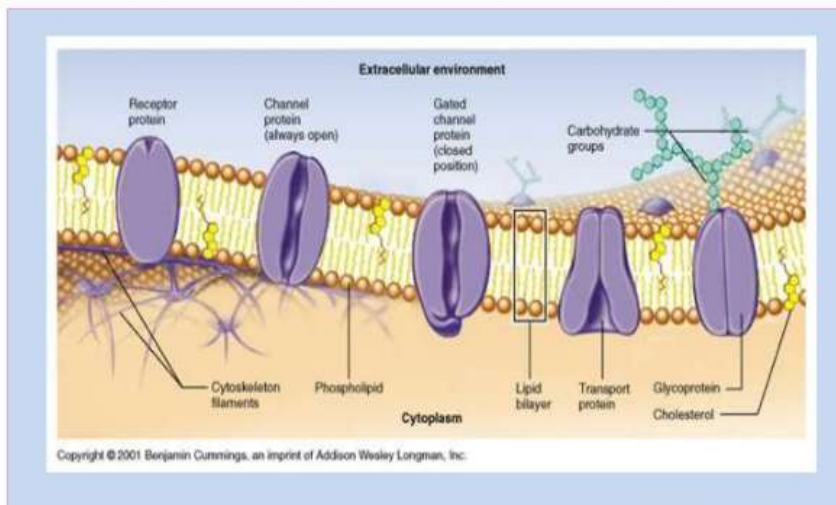
Rt	Pt	(Rt-Pt)	(Rt-Pt) ²
34.0	36.0	-2.0	4.0
46.0	44.0	2.0	4.0
57.0	59.0	-2.0	4.0
66.0	61.0	5.0	25.0
87.0	85.0	2.0	4.0
		Suma	41

$$f_2 = 50 \text{ Log}\{[1 + 1/5 * (41)]^{-0.5} \times 100\} = 66$$

UNIDAD 3. ABSORCIÓN DE FÁRMACOS

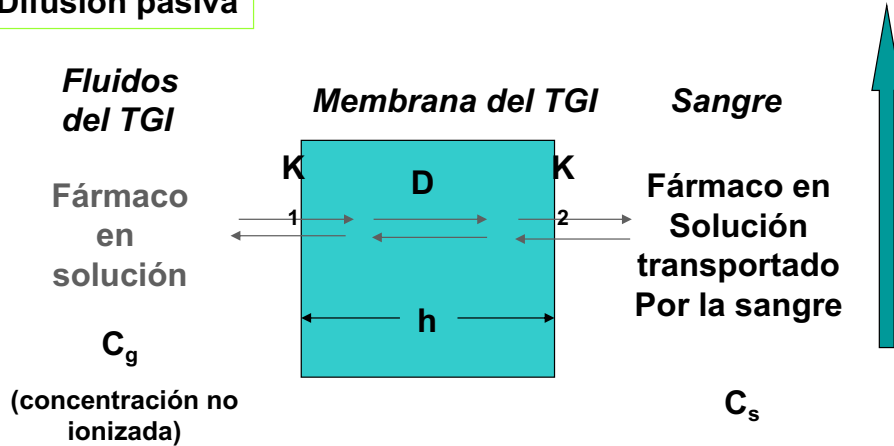
ES EL PROCESO DE TRANSPORTE DE FÁRMACOS DESDE EL SITIO DE ADMINISTRACIÓN HASTA LA CIRCULACIÓN SISTÉMICA A TRAVÉS DE MEMBRANAS BIOLÓGICAS

- Procesos de absorción
 1. Difusión a través de poros acuosos
 2. Difusión a través de lípidos
 3. Combinación de difusión y sistemas transportadores
 4. Pinocitosis



Mecanismos de transporte de fármacos en tracto gastrointestinal

Difusión pasiva



$$\frac{dm}{dt} = \frac{DA(K_1 C_g - K_2 C_s)}{h}$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{DAK_1 C_g}{h}$$

y

$$\frac{dm}{dt} = P C_g$$

donde, P = Constante de Permeabilidad

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

TIPOS Y PROPIEDADES DE TRANSPORTE

PROPIEDAD	PASIVO	FACILITADO	ACTIVO
A favor de un gradiente de concentración	si	si	no
Velocidad proporcional a la concentración del fármaco	si	si/no	si/no
Saturación	no	si	si
Igual conc. en el equilibrio	no	si	si
Especificidad estructural	no	si	si
Competencia por sitios de unión	no	si	si
Requiere energía metabólica	no	no	si

La absorción de un fármaco depende de:

- Liberación del fármaco de la forma farmacéutica
- Disolución o solubilidad del fármaco en condiciones fisiológicas (propiedades fisicoquímicas del fármaco)
- Permeabilidad del fármaco en el tracto gastrointestinal (condiciones fisiológicas del sitio de absorción)

Tracto Gastrointestinal: Sistema complicado en el que el fármaco se encuentra en diferentes condiciones de pH, enzimas, electrolitos, fluidez y superficies

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

CONDICIONES pH

Sitio	pH promedio (ayuno)
Estómago	1.2
Duodeno medio	4.9
Yeyuno	4.4 – 6.5
Ileon	6.7 – 8.0

TEORÍA DE pH PARTICIÓN

- ÁCIDOS:

$$pH = pK_a + \log\left(\frac{A^-}{HA}\right)$$

- BASES:

$$pH = pK_a + \log\left(\frac{B}{BH^+}\right)$$

Consecuencias de la ionización de fármacos:

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

	Weak acid	Weak base
Equation	$\log_{10} \frac{[AH]}{[A^-]} = pK_a - pH$	$\log_{10} \frac{[B]}{[BH^+]} = pH - pK_a$
$pK_a > pH$	$[AH] > [A^-]$ = ↑ absorption	$[B] < [BH^+]$ = ↓ absorption
$pK_a < pH$	$[AH] < [A^-]$ = ↓ absorption	$[B] > [BH^+]$ = ↑ absorption

La velocidad de absorción:

a) Depende del coeficiente de partición lípido /agua

b) Depende del pKa del fármaco

- Para que un fármaco ácido se absorba rápidamente deberá tener un pKa igual o mayor a 3
- Para que un fármaco básico se absorba rápidamente deberá tener un pKa igual o mayor a 7.8
- El principal sitio de absorción de fármacos es el intestino

Algunos factores que afectan la absorción:

- Variabilidad en el vaciamiento gástrico.
- Interacción del fármaco con contenido del TGI.
- Cambios metabólicos en el TGI
- Edad y variaciones individuales
- Estados de enfermedad
- Presencia de otros fármacos (interacciones entre fármacos)
- Motilidad y flujo sanguíneo
- Influencia de líquidos y alimentos

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

- Vaciamiento gástrico normal para líquidos y alimentos normales: 1 – 2 horas (ayuno 15 – 30 min)
 - El estómago previene al intestino de condiciones no fisiológicas (temperatura, consistencia de alimentos) lo cual retrasa el vaciamiento
 - Retraso en el vaciamiento gástrico estomacal puede retrasar la absorción pero también puede causar:
 - Degradación de compuestos inestables en medio ácido (penicilina, cefalosporinas)
 - Irritación de mucosa gástrica (aspirina)

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL VACIAMIENTO GÁSTRICO

AUMENTA	DISMINUYE
Agua	Grasas, carbohidratos, aminoácidos
PARTÍCULAS PEQUEÑAS (<1mm)	Partículas grandes
Soluciones alcalinas < 1%	Ácidos, soluciones alcalinas a conc. Mayor
Decúbito lado derecho	Decúbito lateral izquierdo
Estres Ansiedad	Depresión
Actividad física ligera	Ejercicio vigoroso

- Alimentos retardan el vaciamiento gástrico.
- Incrementan pH gástrico
- Incrementan secreciones gastrointestinales (bilis) aumentando solubilidad
- Alimentos calientes disminuyen el vaciamiento gástrico
- Recomendable tomar el fármaco 30 minutos antes o 2h después de la ingestión de los alimentos

INFLUENCIA DE LOS ALIMENTOS EN LA ABSORCIÓN

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

REDUCIDA	RETARDADA	AUMENTADA
Aspirina	Aspirina	Diazepam
Ampicilina	Acetaminofén	Dicumarol
Atenolol	Digoxina	Metoprolol
Captopril	Sulfadiazina	Griseofulvina
Etanol	Nitrofurantoina	Prazicuantel
Penicilinas	Acido valpróico	Clorotiazida

EJEMPLOS DE CASOS DE ABSORCIÓN DE FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS

) El naproxen es un ácido débil con $pK_a = 5.0$, mientras que el clordiazepóxido es una base débil con $pK_a = 4.6$.

a) ¿Qué porcentaje de especie ionizada y no ionizada existirá en el estómago a pH 1.2, para cada uno de los fármacos?

b) ¿Qué porcentaje de especie ionizada y no ionizada existirá en el plasma a pH 7.4 para cada uno de los fármacos?

_ Respuestas

Caso naproxen:

Dado que el naproxen es ácido, la ecuación a emplear es:

$$pH_{(\text{ácidos})} = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

entonces:

$$pH_{(\text{ácidos})} = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$10^{(pH_{(\text{ácidos})} - pK_a)} = \frac{[A^-]}{[HA]} = \frac{[\text{ionizado}]}{[\text{no_ionizado}]}$$

Por lo que:

$$10^{(1.2 - 5.0)} = \frac{[A^-]}{[HA]} = \frac{[\text{ionizado}]}{[\text{no_ionizado}]}$$

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

$$\frac{1.58 \times 10^{-4}}{1} = \frac{[A^-]}{[HA]} = \frac{[ionizado]}{[no_ionizado]}$$

Para calcular el porcentaje de la especie ionizada y no ionizada a partir de esta relación:

$$[HA] + [A^-] = 1 + 1.58 \times 10^{-4}$$

Determinación del porcentaje de especie ionizada %[A-]:

$$\%[A^-] = \frac{1.58 \times 10^{-4}}{(1 + 1.58 \times 10^{-4})} * 100$$

redondeando a dos cifras decimales:

$$\%[A^-] = 0.02\%$$

De la misma manera para el cálculo del porcentaje de la especie no ionizada:

$$\%[HA] = \frac{1}{(1 + 1.58 \times 10^{-4})} * 100$$
$$\%[HA] = 99.98\%$$

Siguiendo el mismo razonamiento para el pH de 7.4:

Lo que da:

$$\frac{251.189}{1} = \frac{[A^-]}{[HA]} = \frac{[ionizado]}{[no_ionizado]}$$

redondeando a dos cifras decimales:

$$\%[A^-] = 99.60\%$$

$$\%[A^-] = 0.40\%$$

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

Esquemáticamente

Naproxen (ácido débil)

Estómago <i>pH</i> = 1.2	Plasma <i>pH</i> = 7.4
<i>HA</i> = 1 <i>A</i> ⁻ = 1.58 × 10 ⁻⁴	<i>HA</i> = 1 <i>A</i> ⁻ = 251
Total <i>A</i> ⁻ + <i>HA</i> = 1.0001	Total <i>A</i> ⁻ + <i>HA</i> = 252

Para el caso del clordiazepóxido, dado que es una base débil, la ecuación a utilizar es:

$$pH_{(bases)} = pKa + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

$$pH_{(bases)} = pKa + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

$$1.2 = 4.6 + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

$$10^{(1.2-4.6)} = \frac{[B]}{[BH^+]} = \frac{[no_ionizado]}{[ionizado]}$$

$$\frac{3.98 \times 10^{-4}}{1} = \frac{[B]}{[BH^+]} = \frac{[no_ionizado]}{[ionizado]}$$

Para calcular el porcentaje de la especie ionizada y no ionizada a partir de esta relación:

$$[BH^+] + [B] = 1 + 3.98 \times 10^{-4}$$

Determinación del porcentaje de especie no ionizada %*[B]*:

$$\%[B] = \frac{3.98 \times 10^{-4}}{(1 + 3.98 \times 10^{-4})} * 100$$

$$\%[B] = 0.04\%$$

De la misma manera para el cálculo del porcentaje de la especie ionizada:

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

$$\%[BH^+] = \frac{1}{(1 + 3.98 \times 10^{-4})} * 100$$

$$\%[BH^+] = 99.96\%$$

En plasma:

$$7.4 = 4.6 + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

$$\frac{630.957}{1} = \frac{[B]}{[BH^+]} = \frac{[no_ionizado]}{[ionizado]}$$

Por lo tanto:

$$\%[BH^+] = 99.84\%$$

$$\%[BH^+] = 0.16\%$$

Esquema

Clordiazepóxido

Estómago $pH = 1.2$ $B = 3.98 \times 10^{-4}$ $BH^+ = 1$ Total $B + BH^+ = 1.0001$	Plasma $pH = 7.4$ $B = 631$ $BH^+ = 1$ Total $B + BH^+ = 632$
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------

UNIDAD 4. DISTRIBUCIÓN DE FÁRMACOS

La Distribución es un proceso reversible de transferencia de fármacos en el organismo

Una vez que el fármaco alcanza la circulación sistémica, se distribuye en el cuerpo hacia los diferentes órganos y tejidos

Propiedades fisicoquímicas que influyen en la distribución de fármacos.

- Substancias lipofílicas, pasan fácilmente

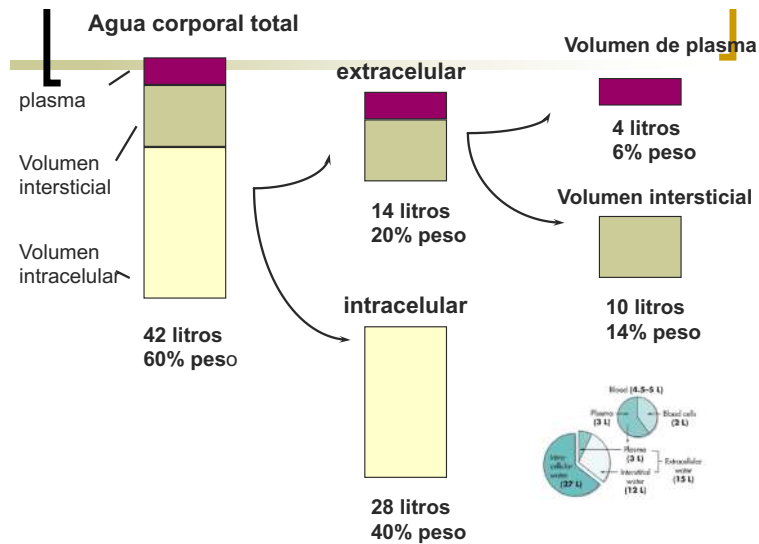
GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

- Hidrofílicas más lentamente
- pH y pKa influyen

La distribución de fármacos está relacionada con el flujo sanguíneo regional

- El fármaco llega más rápidamente a corazón, hígado y riñón, ya que el flujo sanguíneo es mayor.
- La liberación a músculo, vísceras, piel y tejido adiposo es más lenta (representa una fracción mayor de la masa corporal)

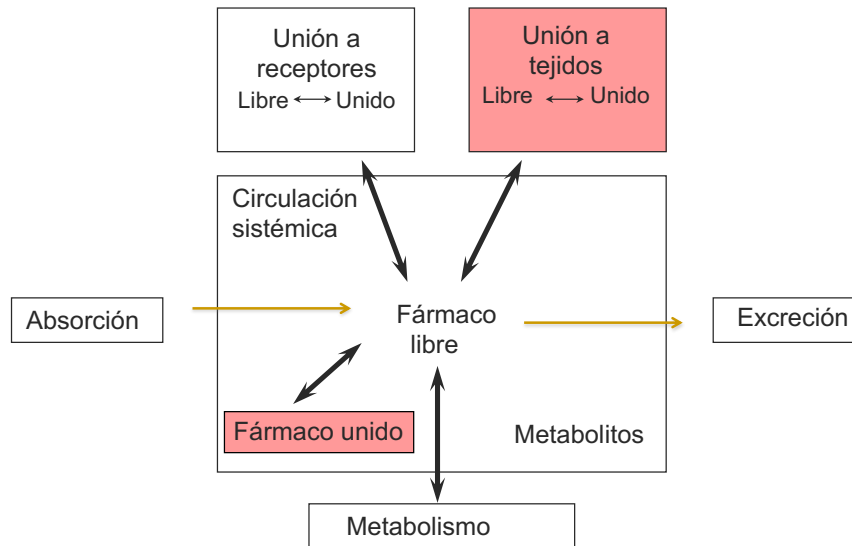


UNIÓN A PROTEÍNAS

La difusión pasiva de los fármacos a través de la membrana biológica está influenciada por la unión a proteínas. La unión se puede dar a proteínas plasmáticas o a proteínas no específicas de los tejidos además de la unión a receptores.

*****Sólo el fármaco libre puede difundir a través de la membrana**

Unión a proteínas



PROTEINAS PLASMATICAS

- La Albúmina une a fármacos ácidos
- La alfa1 glicoproteína ácida une a fármacos básicos
- La fracción unida de fármaco, está en función de su concentración, su afinidad por el sitio de unión y el número de sitios de unión. A concentración baja, la unión está en relación a K_d ; a concentración alta depende del número de sitios de unión.

Factores que modifican la concentración de fármaco unido:

- Factores fisiológicos
- Factores patológicos
- Interacciones entre medicamentos que se unen a la misma proteína

EJEMPLO RESUELTO DE DISTRIBUCIÓN DE FÁRMACOS

- 1) Después de la administración por vía intravenosa de 2 gramos de un fármaco, sus concentraciones en plasma, las cuales siguen una cinética de eliminación de primer orden, fueron:

0.09 mg/mL a las tres horas

0.06 mg/mL a las seis horas

- a) Calcule el volumen aparente de distribución

b) Indique en dónde se encuentra distribuido el fármaco en términos de agua corporal

Respuestas

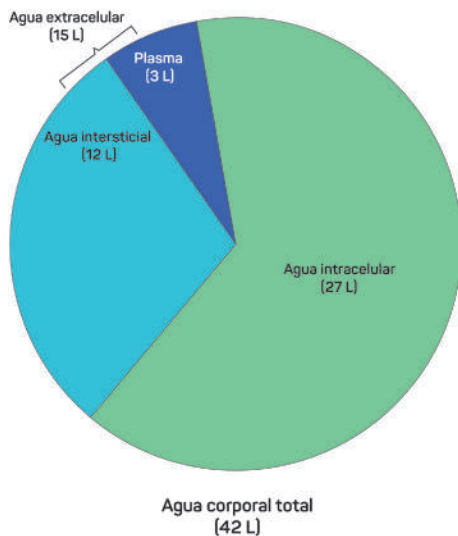
Para obtener el volumen de distribución:

$$Vd = \frac{D}{Cp^0}$$

a) Para obtener Cp^0 , es necesario calcular el ln de los datos plasmáticos y confrontarlos con el tiempo en una regresión lineal. El antilogaritmo de la ordenada al origen será la concentración plasmática al tiempo cero, por lo tanto:

$$Vd = \frac{2000 \text{ mg}}{0.12 \text{ mg/mL}} = 16666 \text{ mL} = 16.66 \text{ L}$$

b) En términos de agua corporal, el valor de Vd es aproximadamente igual al valor de agua extracelular.



UNIDAD 5. METABOLISMO

El metabolismo es un conjunto de biotransformaciones que sufre un fármaco.

Los Metabolitos pueden ser activos o inactivos. Algunos se eliminan más rápidamente del organismo que el fármaco del que provienen.

REACCIONES DE BIOTRANSFORMACIÓN

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

REACCIONES DE FASE I: Normalmente se forman compuestos más polares. **Mediadas por citocromo P450**

Reacciones de Fase 2: Conjugación.

En seres humanos se han identificado 14 familias del gen de citocromo P450

Las familias 1, 2 y 3 (CYP 1, CYP2 y CYP3) son las enzimas que intervienen en la mayor parte de las biotransformaciones de fármacos.

La inducción del Citocromo P450 se incrementa la velocidad de metabolismo debido a un incremento en la síntesis de proteínas. Normalmente muestran especificidad por una familia particular de citocromo P450.

En la inhiición del Citocromo P450 existen Interacciones fármaco – fármaco debido a una disminución en la velocidad de metabolismo. Las interacciones metabólicas dependen en gran medida del metabolismo de fase I. Los Medicamentos metabolizados por la misma enzima, interactuarán en forma competitiva por unirse a un sitio en ella, lo que disminuye la velocidad de metabolismo del fármaco menos afín.

EJEMPLO DE CASOS DE METABOLISMO DE FÁRMACOS

1) Se sabe que la eritromicina es un sustrato del citocromo: CYP3A4. Si el ketoconazol es un inhibidor de la misma enzima, ¿existirá interacción metabólica si se administran estos dos fármacos conjuntamente en dosis crónicas?

Respuesta:

Si existe una interacción, el ketoconazol, al ser inhibidor de la misma enzima CYP3A4, va a originar que la eritromicina no se metabolice y, por ende, la concentración plasmática del fármaco inalterado aumenta. Si se administra en forma de dosis múltiple cada 8 horas, podría presentarse alguna reacción adversa.

2) La ciclosporina es un sustrato de CYP3A4, el etanol es un inductor metabólico del CYP2E1. ¿Existe una interacción metabólica si se administran estos dos fármacos conjuntamente en dosis crónicas?

Respuesta:

No existe ninguna interacción metabólica, ya que la vía metabólica es diferente, pero no es recomendable tomar alcohol cuando se está llevando una terapia de algún antibiótico.

UNIDAD 6. ELIMINACIÓN DE FÁRMACOS

- Proceso irreversible por el cual el fármaco es removido por el organismo
 - Componentes: excreción y biotransformación
 - Excreción (remoción del fármaco inalterado)
 - Renal
 - bilis y heces
 - Otras vías (sudor, saliva, lágrimas)
 - Biotransformación
-
- LA DEPURACIÓN:
 - Describe el proceso de eliminación de un fármaco del organismo
 - Volumen de plasma que es “limpiado” de fármaco por un órgano en una unidad de tiempo (término en volumen ya que los fármacos se disuelven y distribuyen en los fluidos del cuerpo)
 - ✓ Depuración total: Volumen de plasma que es “limpiado” de fármaco por el organismo en una unidad de tiempo
 - Depuración renal: volumen de plasma que es “limpiado de fármaco” por el riñón en una unidad de tiempo.

La excreción renal de fármacos puede darse por los siguientes mecanismos:

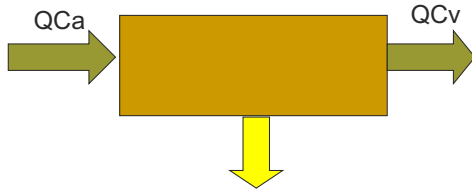
- Filtración glomerular
- Secreción tubular activa. Túbulo proximal
- Reabsorción pasiva. Túbulo distal

La Depuración renal de fármacos se relaciona con los mecanismo de eliminación, de la siguiente manera:

- $Cl_r = 130 \text{ ml/min}$ **FILTRACIÓN GLOMERULAR**
- $Cl_r \text{ MAYOR A } 130 \text{ ml/min}$ **SECRECIÓN TUBULAR**
- $Cl_r \text{ MENOR A } 130 \text{ ml/min}$ **REABSORCIÓN TUBULAR**

El concepto Fisiológico de la depuración es el siguiente:

■ CONCEPTO FISIOLÓGICO



■ $E = \frac{(C_a - C_v) Q}{C_a}$

✓ E = Cociente de extracción

- Fármacos con alto cociente de extracción hepático, la depuración depende del flujo sanguíneo
- Fármacos con bajo cociente de extracción hepático, la depuración depende de la unión a proteínas (si se unen extensamente)

EJEMPLOS DE SOLUCIÓN A CASOS DE ELIMINACIÓN DE FÁRMACOS

c) Un fármaco se elimina por las siguientes vías, cuyos valores de las constantes son:

Metabolismo $k_m = 0.020 \text{ h}^{-1}$

Excreción renal $k_{ex} = 0.025 \text{ h}^{-1}$

Excreción biliar $k_b = 0.015 \text{ h}^{-1}$

- a) ¿Cuál es la vida media de eliminación?
- b) ¿Cuál sería la vida media si la secreción biliar estuviera totalmente bloqueada?
- c) Si las enzimas metabólicas se indujeran de manera que la velocidad del metabolismo se aumentara al doble, ¿cuál sería la vida media de eliminación?

Respuestas:

d) ¿Cuál es la vida media de eliminación?

La constante de eliminación total se calcula:

$k_e = k_m + k_{ex} + k_b$

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

Por lo tanto,

$$ke = 0.20 h^{-1} + 0.025 h^{-1} + 0.015 h^{-1}$$

$$ke = 0.060 h^{-1}$$

Vida Media de eliminación para un proceso de primer orden es igual a:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{Ke} \quad t_{1/2} = \frac{0.693}{0.060 h^{-1}} = 11.55 h$$

e) ¿Cuál sería la vida media si la secreción biliar estuviera totalmente bloqueada?

La constante de eliminación total con secreción biliar bloqueada se calcula:

$$ke = km + kex$$

Por lo tanto,

$$ke = 0.020 h^{-1} + 0.025 h^{-1}$$

$$ke = 0.045 h^{-1}$$

La vida media de eliminación ahora se calcula con un valor diferente para ke:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{0.045 h^{-1}} = 15.40$$

f) Si las enzimas metabólicas se indujeran de manera que la velocidad del metabolismo se aumentara al doble, ¿cuál sería la vida media de eliminación?

La constante de eliminación total para una velocidad de metabolismo aumentada al doble se calcula:

$$ke = (km)(2) + kex + kb$$

$$ke = (0.020 h^{-1})(2)0.025h^{-1} + 0.015 h^{-1}$$

$$ke = 0.080 h^{-1}$$

La vida media de eliminación ahora se calcula con este valor de ke:

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{0.080 \text{ h}^{-1}} = 8.64 \text{ h}$$

- g) Se administró una dosis oral de 250 mg de un antibiótico a un sujeto de 32 años,

con un peso de 78 kg y un valor de depuración de creatinina de 122 mL/min. De la literatura, se conoce que el fármaco tiene un volumen de distribución del 21% del peso corporal, una vida media de 2 h y la excreción urinaria del fármaco inalterado es del 70%. Con base en los datos anteriores, calcular:

- a) La depuración total del fármaco
- b) La depuración renal
- c) ¿Cuál es el probable mecanismo para la depuración renal?

Respuestas:

- h) depuración total del fármaco

La depuración total de un fármaco se calcula con la siguiente fórmula:

$$Cl = keVd$$

Si se conoce que la Vida Media de eliminación es de 2 h, por lo que:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{ke}$$
$$ke = \frac{0.693}{2 \text{ h}} = 0.346 \text{ h}^{-1}$$

Si el peso corporal del sujeto es de 78 kg y el Volumen de distribución (Vd) es el 21% de su peso corporal (p/v), el valor de Vd será:

$$Vd = 78(0.21)$$

$$Vd = 16.38 \text{ L}$$

La depuración total del fármaco es entonces:

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

$$Cl = (0.346 \text{ h}^{-1})(16.38 \text{ L})$$

$$Cl = 5.66 \frac{\text{L}}{\text{h}} * \frac{1000 \text{ mL}}{1 \text{ L}} * \frac{1 \text{ h}}{60 \text{ min}} = 94.33 \text{ mL/min}$$

i) La depuración renal (Clex)

Debido a que el fármaco se excreta en un 70% por vía renal en forma inalterada, la depuración renal se calcula de la siguiente manera:

$$Clex = Cl(0.70)$$

$$Clex = (94.333 \text{ mL/min})(0.70) = 66.03 \text{ mL/min}$$

O de otra forma,

$$kex = ke (0.70)$$

$$kex = (0.346 \text{ h}^{-1})(0.70)$$

$$kex = 0.2422 \text{ h}^{-1}$$

y,

$$Clex = kex * Vd$$

$$Clex = (0.2422 \text{ h}^{-1})(16.38 \text{ L})$$

$$Clex = 3.96 \frac{\text{L}}{\text{h}} * \frac{1000 \text{ mL}}{1 \text{ L}} * \frac{1 \text{ h}}{60 \text{ min}} = 66.03 \text{ mL/min}$$

j) ¿Cuál es el probable mecanismo para la depuración renal?

Reabsorción tubular, ya que el valor de la depuración renal es menor a 120 mL/min

UNIDAD 7. FARMACOCINÉTICA

La Farmacocinética estudia el curso temporal de las concentraciones de fármaco y/o metabolitos en fluidos, tejidos y excreciones biológicas y se encarga de elaborar modelos para explicar los datos

MODELOS FARMACOCINÉTICOS:

- *Modelo estadístico*

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

- *Modelo fisiológico*
- *Farmacocinética poblacional*
- *Modelo compartimental*

MODELO ABIERTO DE UN COMPARTIMIENTO ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA (MAUC IV)

- *Compartimiento: fracción de material biológico en el que el fármaco se supone uniformemente distribuido y en el que presenta las mismas propiedades cinéticas.*
- *Un compartimiento tiende a agrupar zonas orgánicas afines, pero en realidad se trata de un concepto meramente cinético cuya entidad no es necesariamente fisiológica (abarca zonas con constantes cinéticas semejantes)*

SUPUESTOS BÁSICOS:

- *Toda la dosis llega inmediatamente a la circulación*
- *El fármaco se equilibra rápidamente en los compartimientos del organismo*
- *El fármaco se distribuye homogéneamente en el organismo en un volumen V_d*
- *El fármaco se elimina mediante un proceso de primer orden y una constante k_e*

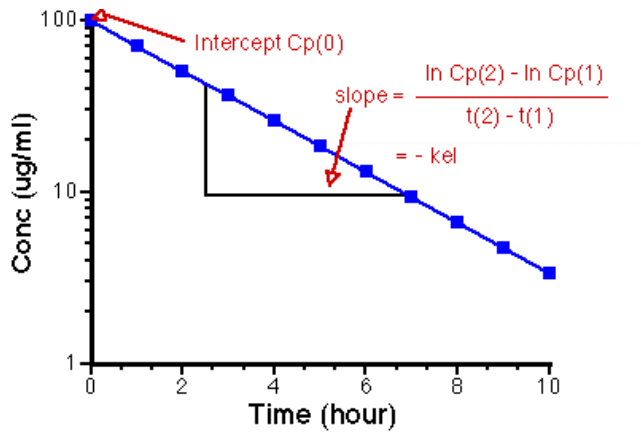
ECUACION QUE DESCRIBE AL MODELO:

- $C_p = C_p^0 e^{-k_e t}$
- $\ln C_p = \ln C_p^0 - k_e t$

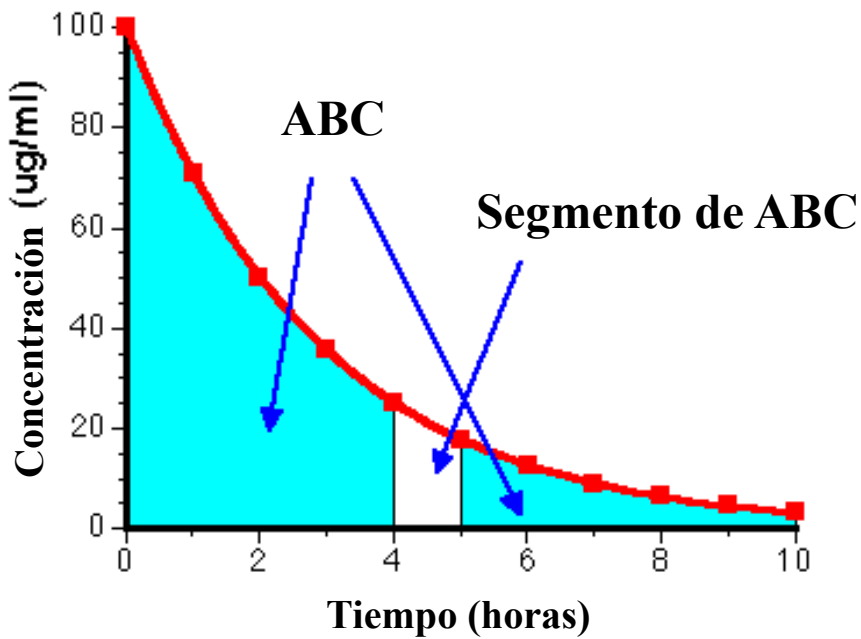
GRAFICA QUE DESCRIBE AL MODELO

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)



ÁREA BAJO LA CURVA DE Cp VS TIEMPO (ABC)

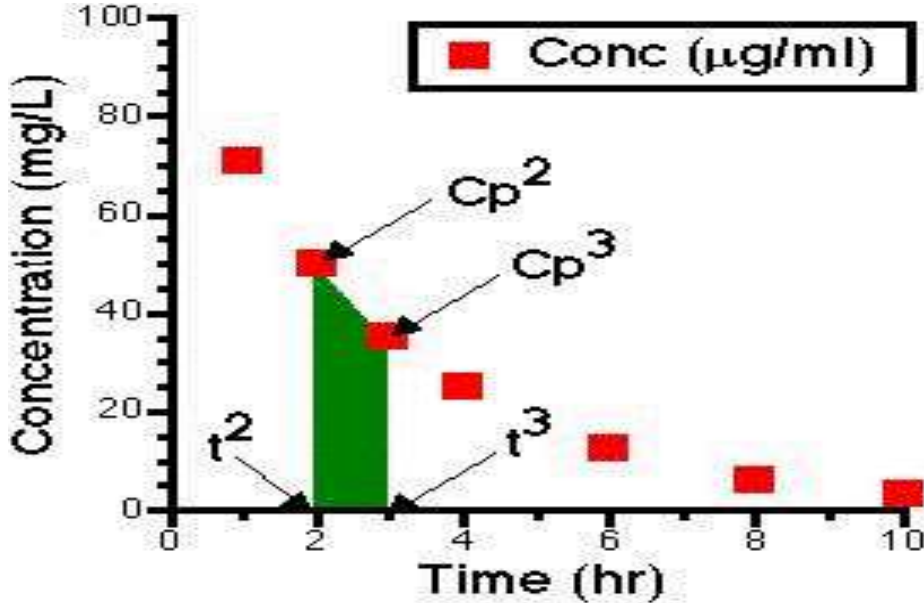


CALCULO DE ABC (REGLA DE LOS TRAPEZOIDES)

$$ABC_{2-3} = \frac{Cp_2 + Cp_3}{2} * (t_3 - t_2)$$

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)



- $ABC_0^T = \sum ABC$
- $ABC_0^\infty = ABC_0^t + ABC_t^\infty$
- $ABC_0^\infty = ABC_0^t + C_{pt}/k_e$
- DONDE: C_{pt} = ÚLTIMO DATO EXPERIMENTAL DE CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA
- k_e = CONSTANTE DE ELIMINACIÓN
- OTRO METODO PARA ADMINISTRACIÓN IV:
- $ABC_0^\infty = D / k_e V_d$

EJEMPLOS DE SOLUCIÓN DE CASOS DE MAUC IV

1) Una dosis intravenosa de 1 g de carbenicilina proporcionó los siguientes datos de concentración en plasma:

Tiempo (h)	0.5	1	1.5	2	2.5	3
C_p ($\mu\text{g/mL}$)	49.0	33.6	23.0	15.8	10.8	7.4

a) Proponga la ecuación que describe la concentración de la carbenicilina en plasma con respecto al tiempo y determine los valores de las constantes en la ecuación.

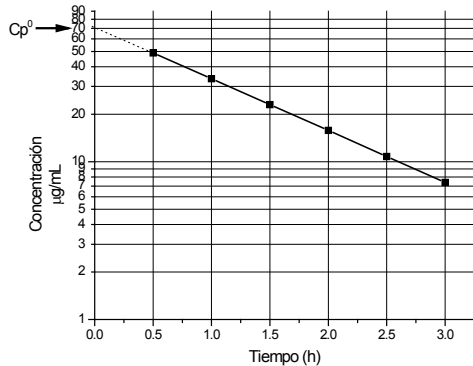
b) ¿Considera usted que el tiempo de muestreo fue el adecuado?

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

Respuestas:

- a) Al graficar directamente los datos en papel semilogarítmico, encontramos lo siguiente:



La ecuación que describe la concentración de la carbenicilina en plasma con respecto al tiempo corresponde al modelo abierto de un compartimento, administración intravenosa cuya ecuación es la siguiente:

$$\ln C_p = \ln C_p^0 - k_e t$$

Al extrapolar la línea obtenida hacia el eje de las abscisas, se obtiene directamente el valor de la concentración plasmática cero (C_p^0), el cual es de 70 µg/mL. La constante de eliminación (k_e) se puede calcular gráficamente seleccionando dos puntos de la recta (generalmente el punto superior y el inferior), determinando su diferencia logarítmica y dividiendo dicho valor entre la diferencia de los tiempos respectivos:

$$m = \frac{\ln C_{p_2} - \ln C_{p_1}}{t_2 - t_1} = \frac{\ln(49) - \ln(7.4)}{0.5 - 3} = -0.756$$

Es decir, $k_e = 0.756 \text{ h}^{-1}$

También es posible calcular los parámetros C_p^0 y k_e realizando una regresión lineal del $\ln C_p$ vs t .

Del valor de la pendiente negativa se obtiene la constante de eliminación: $k_e = 0.756 \text{ h}^{-1}$ y del valor de la ordenada al origen de la relación de $\ln C_p$ vs tiempo se obtiene la concentración a tiempo cero:

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

$$\ln Cp^{\circ} = 4.270$$

$$Cp^{\circ} = e^{(4.270)}$$

$$Cp^{\circ} = 71.52 \mu\text{g/mL}$$

Sustituyendo el valor de las constantes en la ecuación se obtiene:

$$Cp = 71.52 e^{-(0.756)(t)}$$

b) ¿Considera usted que el tiempo de muestreo fue el adecuado?

El valor de vida media para este fármaco se calcula con la ecuación:

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

Sustituyendo el valor de ke :

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{0.756 \text{ h}^{-1}}$$

$$t_{1/2} = 0.92 \text{ h}$$

Dado que para caracterizar el modelo, se requiere tomar muestras durante 4 vidas medias, el tiempo de muestreo adecuado sería $0.92 \text{ h} * 4 = 3.68 \text{ h}$

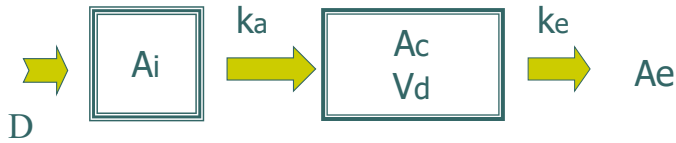
Por tanto, el tiempo de muestreo no fue adecuado.

MODELO ABIERTO DE UN COMPARTIMIENTO CON ADMINISTRACIÓN EXTRAVASCULAR (MAUC EV)

SUPUESTOS BÁSICOS:

- Todo el fármaco se encuentra en el sitio de absorción.
- El fármaco se absorbe mediante un proceso de primer orden y una constante k_a
- El fármaco se distribuye homogéneamente en el cuerpo en un volumen V_d .
- El fármaco se elimina mediante un proceso de primer orden, con una constante k_e .
- El proceso de absorción es más rápido que el proceso de eliminación.

MAUC EV:



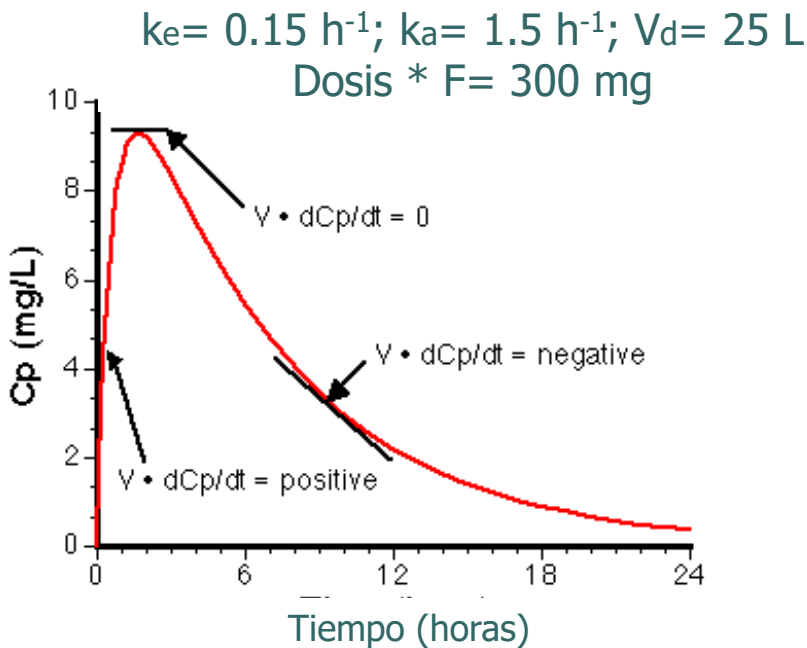
Ecuación de velocidad:

$$\frac{dA_c}{dt} = k_a A_i - k_e A_c$$

Ecuación que describe el modelo:

$$C_p = \frac{k_a F D}{V_d (k_a - k_e)} \cdot (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$

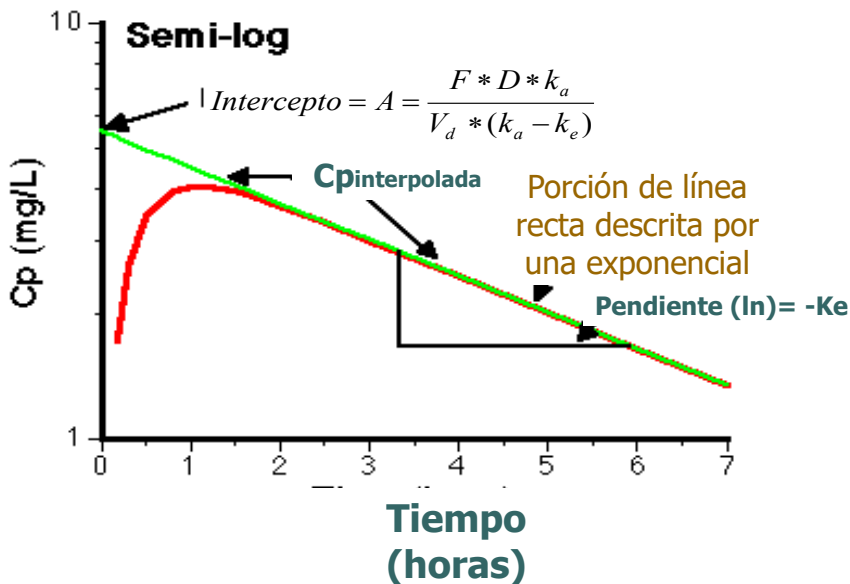
GRÁFICA DE CONCENTRACIÓN VS TIEMPO ADMINISTRACIÓN ORAL



PARAMETROS A CALCULAR DIRECTAMENTE DE LA GRÁFICA

- Concentración plasmática máxima (indicador de la velocidad de absorción y la cantidad absorbida)
- $t_{m\acute{a}x}$: (Indicador de la velocidad de absorción)
- k_e : de la pendiente de la recta de la fase terminal
- Vida media de eliminación: $t_{1/2} = 0.693/k_e$
- Área bajo la curva (cantidad absorbida)
- V_d : NO Se puede determinar: $i = \frac{kaFD}{Vd(ka - ke)}$

GRÁFICA SEMILOG DE C_p VS TIEMPO (MAUC ORAL)



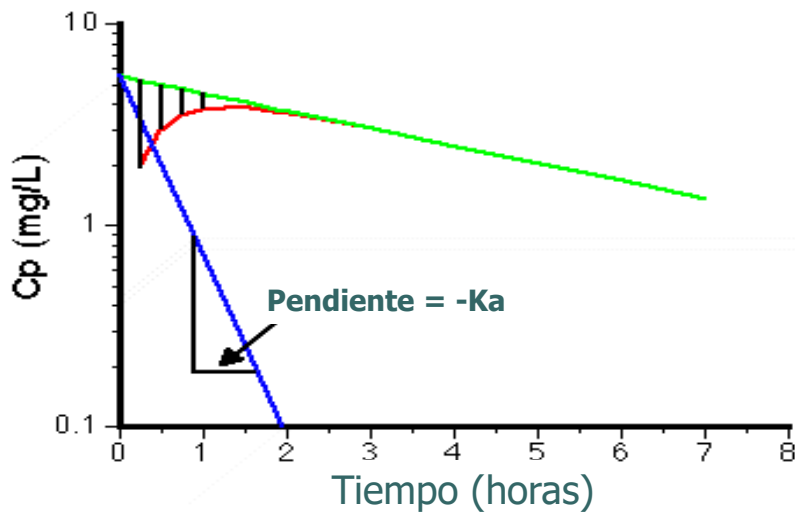
DETERMINACIÓN DE k_a :

- Para ello se utiliza el método de los residuos:
 1. Extrapolar la línea de la fase terminal
 2. Restar los valores extrapolados de la fase terminal de los valores reales (fase de absorción)
 3. Graficar los valores resultantes de la resta vs tiempo.

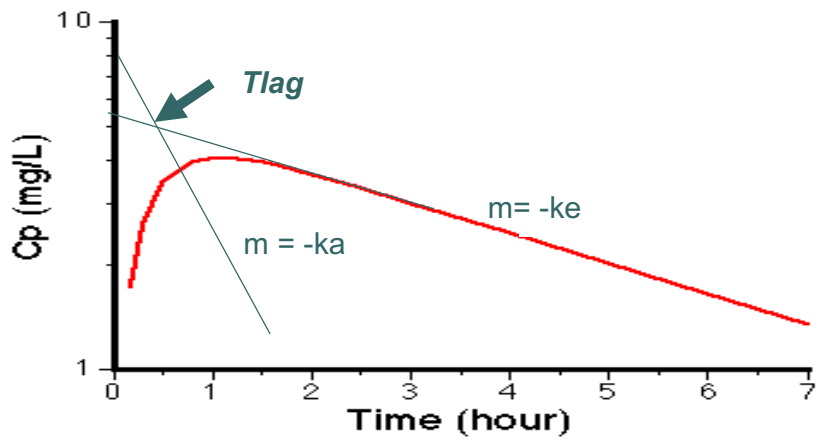
GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

GRÁFICA SEMILOG DE C_p VS TIEMPO MOSTRANDO LA LINEA RESIDUAL



CASOS ESPECIALES: k_a y k_e no interceptan

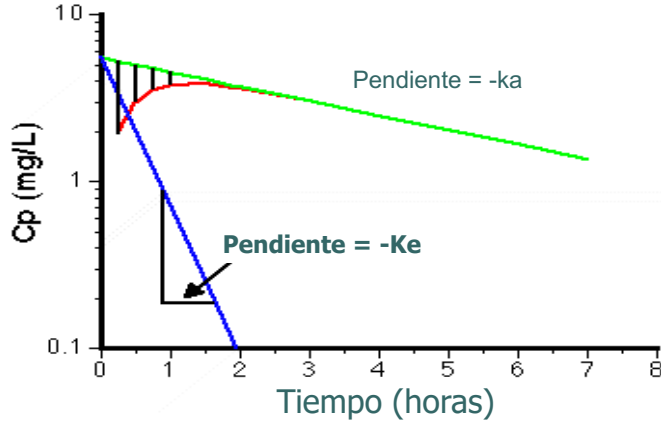


Tlag = tiempo de retardo

CASOS ESPECIALES: LA VELOCIDAD DE ELIMINACIÓN ES MÁS RÁPIDA QUE LA VELOCIDAD DE ABSORCIÓN

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)



MODELO FLIP-FLOP

EJEMPLOS DE SOLUCIÓN DE CASOS EN EL MAUC EV

- 1) Después de la administración oral de una dosis de 500 mg de un fármaco antibiótico se obtuvieron los siguientes resultados

t (h)	0.25	0.5	0.75	1.0	1.25	1.5	2.0	3.0	5.0
C _p (mg/L)	9.3	12.7	13.2	12.4	11.1	9.7	7.1	3.6	0.9

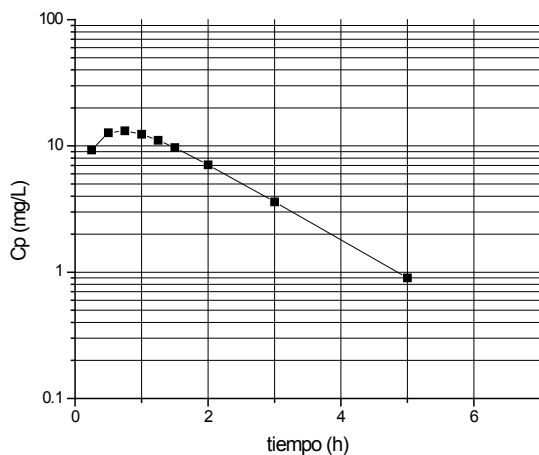
- Calcular la vida media de eliminación y la vida media de absorción
- Determinar el tiempo de latencia (t_{lag})
- Si la concentración mínima inhibitoria es de 5 mg/L, estime el tiempo de duración del efecto con la dosis administrada
- Determinar C_{máx} y t_{máx}
- Asumiendo que la fracción absorbida es 0.6, calcule la depuración total

Respuestas:

Graficando los datos de concentración plasmática vs tiempo en papel semilogarítmico, se obtiene la siguiente curva:

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)



La constante de eliminación se calcula a partir de la porción final de la recta semilogarítmica con pendiente negativa. Observando la gráfica y los datos, se puede deducir que a partir de la primera hora del muestreo, se aprecia la fase de eliminación. Por lo tanto:

$$m = \frac{\ln C_{p_2} - \ln C_{p_1}}{t_2 - t_1} = \frac{\ln(12.4) - \ln(0.9)}{1.0 - 5.0} = 0.655, \text{ es decir, } k_e = 0.655 \text{ h}^{-1}$$

También es factible calcular k_e realizando la regresión lineal de $\ln C_p$ vs t . Utilizando los datos a partir de la primera hora de muestreo, se obtiene que la ordenada al origen es de 3.244 mg/L, la pendiente es igual a -0.664 h^{-1} y el coeficiente de correlación es de 0.992. Como se observa, los valores obtenidos por los dos métodos son muy parecidos.

t(h)	Cp (mg/L)	Ln Cp
0.25	9.31	
0.50	12.70	
0.75	13.20	
1.00	12.40	2.518
1.25	11.10	2.407
1.50	9.70	2.272
2.00	7.10	1.96
3.00	3.60	1.281
5.00	0.90	-0.105

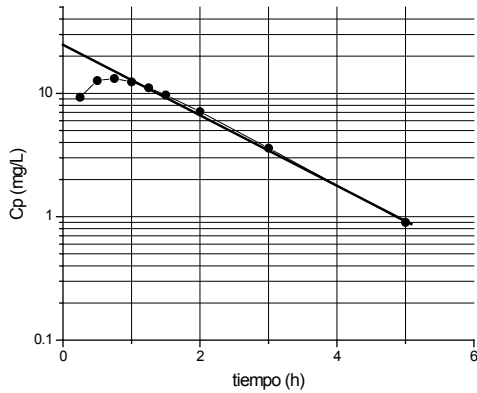
$$k_e = 0.664 \text{ h}^{-1}, \text{ entonces } t_{1/2} = 1.04 \text{ h}$$

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

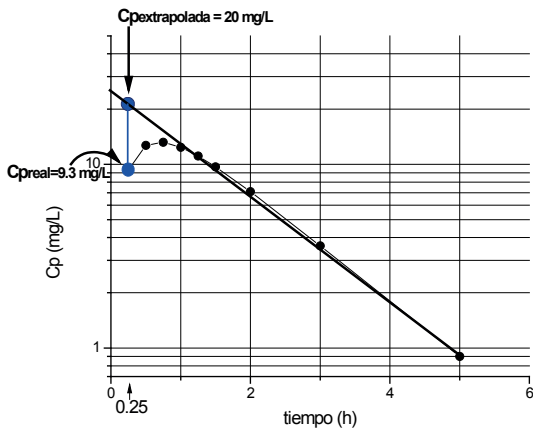
Biofarmacia (clave 1706)

La constante de absorción se determina utilizando el método de residuales. Para ello se deben seguir los siguientes pasos:

I. A partir de la gráfica en papel semilogarítmico de C_p vs t , extrapolar la fase de eliminación al eje de las abscisas:



II. Para cada tiempo, se tendrá la concentración plasmática indicada en el problema (C_{preal}) y otro valor de C_p correspondiente a la extrapolación sobre la línea recta trazada previamente ($C_{pextrapolada}$):



Entonces, para cada C_{preal} , se obtendrá su $C_{pextrapolada}$:

$t(h)$	$C_{pextrapolada}$ (mg/L)	C_{preal} (mg/L)
0.25	21.0	9.3
0.5	18.0	12.7
0.75	15.0	13.2

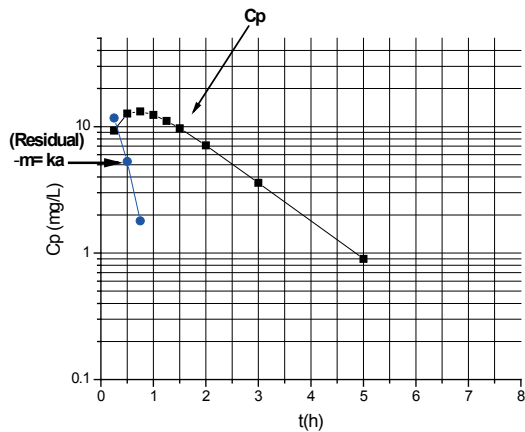
GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

III. Determinar el residual de concentraciones para cada tiempo ($R = C_{p\text{extrapolada}} - C_{p\text{real}}$) y realizar la regresión lineal del $\ln R$ vs t :

t(h)	$C_{p\text{extrapolada}}$ (mg/L)	$C_{p\text{real}}$ (mg/L)	R (mg/L)
0.25	21.0	9.3	21.0-9.3 = 11.7
0.5	18.0	12.7	18.0-12.7= 5.3
0.75	15.0	13.2	15.0-13.2= 1.8

Los datos de la regresión lineal semilogarítmica son intercepto: 3.44 mg/L, pendiente: -3.743 h^{-1} y el coeficiente de correlación: 0.996, Por lo tanto, como $-m = k_a$, $k_a = 3.743 \text{ h}^{-1}$. La siguiente gráfica semilogarítmica muestra la gráfica de la C_p vs t y del residual vs t .



También se puede calcular el valor de los residuales utilizando la ecuación de la recta obtenida a partir de la fase de eliminación:

$$\ln C_p = -0.664 \text{ h}^{-1}(t) + 3.244$$

$$\text{Para } t = 0.25 \text{ h}$$

$$\ln C_p = -0.664 \text{ h}^{-1}(0.25 \text{ h}) + 3.244$$

$$\ln C_p = 3.078$$

$$C_p \text{ extrap} = 21.71 \text{ mg/L}$$

Siguiendo el mismo procedimiento para los siguientes tiempos:

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

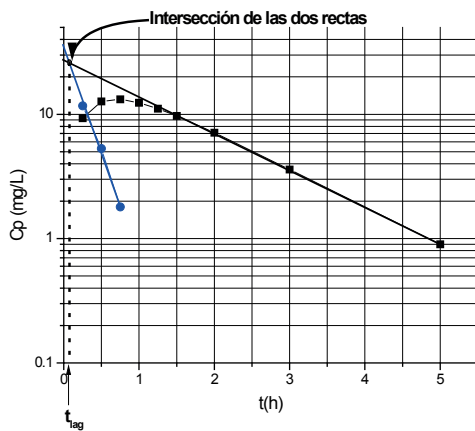
Biofarmacia (clave 1706)

Tiempo (h)	Cp (mg/L)	Cp extrapolado (mg/L)	Residual (mg/L)	ln residual
0.25	9.3	21.72	12.42	2.519
0.5	12.7	18.39	5.69	1.740
0.75	13.2	15.58	2.38	0.868

Realizando la regresión lineal ln residual vs t el valor de: $a = 3.360$, $b = -3.302$ y $r = -0.9995$.

Por lo que el valor de $k_a = 3.302 \text{ h}^{-1}$ y $t_{1/2a} = \ln 2 / k_a = 0.21 \text{ h}$. Como se observa, los valores de k_a calculados por los dos métodos son semejantes.

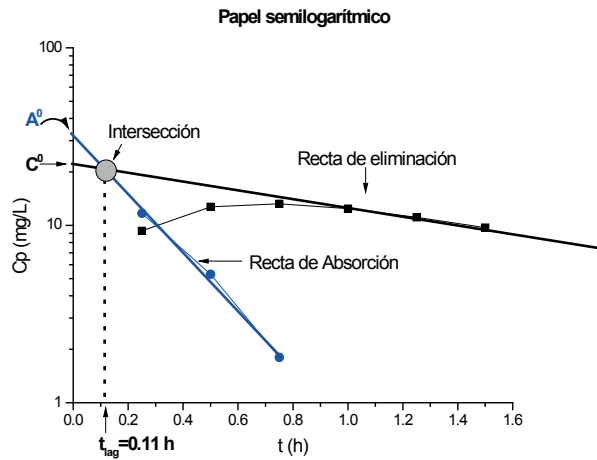
- b) Después de la administración extravascular (como la oral), es probable que el fármaco se absorba de forma inmediata, debido a un retardo en el vaciamiento gástrico o en la motilidad intestinal, entre otros factores fisiológicos. Dicho tiempo de retardo se denomina t_{lag} . Para calcular este parámetro empleando el método gráfico, se deben extrapolar las líneas de eliminación y absorción hasta el eje de la Cp. El punto de intersección de las dos rectas determinará el tiempo de retardo o latencia:



Realizando un acercamiento de la región del cálculo gráfico de t_{lag} , obtenemos lo siguiente:

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)



Por lo tanto, de manera gráfica, el valor de $t_{lag} = 0.11h = 6.6 \text{ min}$.

c) Al observar los datos, se puede deducir que el tiempo de duración del efecto se encuentra entre las 2 y 2.5 horas.

d) $C_{m\acute{a}x}$ y $t_{m\acute{a}x}$ se obtienen directamente de la gráfica de concentración contra tiempo;

por lo tanto, los valores son 13.2 mg/L y 0.75 h respectivamente.

e) La depuración se puede calcular a partir de la siguiente ecuación:

$$ABC_{0-\infty} = \frac{FD}{Cl}, \text{ por lo que } Cl = \frac{FD}{ABC_{0-\infty}}$$

Determinación del $ABC_{0-\infty}$

$$ABC_{0-\infty} = ABC_{0-t} + ABC_{t-\infty}$$

El ABC_{0-t} se calcula por el método de los trapecoides.

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

t (h)	Cp (mg/L)	ABC (mgh/L)
0	0	0
0.25	9.30	1.162
0.5	12.7	2.750
0.75	13.2	3.237
1	12.4	3.200
1.25	11.1	2.937
1.5	9.70	2.600
2	7.10	4.200
3	3.60	5.350
5	0.90	4.500
	Suma ABC_{0-t}	29.937

$$ABC_t = Cp^n / ke$$

$$\text{Entonces: } ABC_{0-} = (29.937 + 1.355) \\ mgh/L = 31.29 \text{ mgh/L}$$

De esta forma, **Cl = 9.58 L/h**

UNIDAD 8. BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA DE MEDICAMENTOS

Un equivalente farmacéutico es la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y que cumple con especificaciones farmacopeicas u otros estándares internacionales. Los aditivos pueden ser diferentes que los del medicamento de referencia.

Una alternativa farmacéutica corresponde a los productos que se administran por la misma vía, contienen la misma dosis molar del fármaco(s) o sustancia(s) activa(s) que pueden diferir en la forma farmacéutica (tabletas o cápsulas), en la forma química del fármaco o sustancia activa (diferentes sales, diferentes ésteres) o en ambas y que cumplen con las especificaciones de la FEUM.

Medicamento de referencia se le denomina al medicamento indicado por la Secretaría como tal, que cuenta con el registro de dicha dependencia, que se encuentra disponible comercialmente y es seleccionado conforme a los criterios establecidos en las Normas.

Un producto genérico es el Producto cuya patente ha vencido y que se comercializa con un nombre genérico o con una marca.

La biodisponibilidad es la medida de la cantidad relativa de fármaco que llega a la circulación general y la velocidad a lo cual esto ocurre.

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

La biodisponibilidad absoluta es la comparación de una administración intravenosa vs una administración extravascular. Se realiza para determinar el efecto de primer paso.

La biodisponibilidad comparativa se refiere a la relación entre biodisponibilidades de dos formas farmacéuticas administradas por vía extravascular. Determina el efecto de las diferencias de la formulación en la absorción del fármaco. Útiles para seleccionar la forma farmacéutica o la formulación más adecuada.

La Bioequivalencia se refiere a la relación entre dos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuando al ser administrados bajo condiciones similares producen biodisponibilidades semejantes.

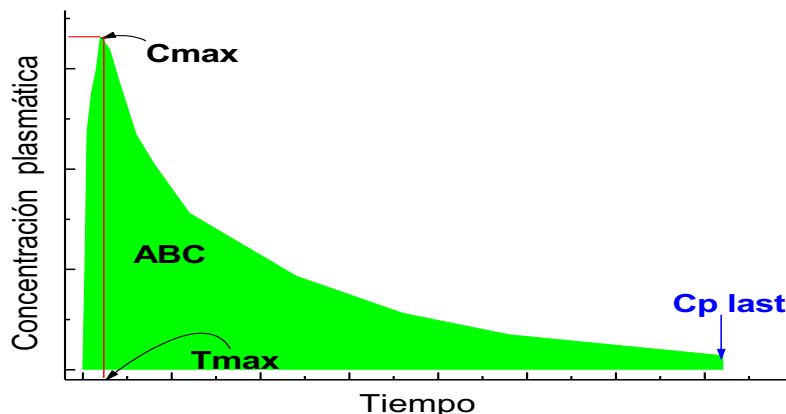
Se denominan **Productos bioequivalentes**, a los equivalentes farmacéuticos en los cuales no se observa diferencia significativa en la velocidad y cantidad absorbida del fármaco, cuando son administrados ya sea en dosis única o dosis múltiple bajo condiciones experimentales similares.

La Biodisponibilidad relativa se determina de la siguiente manera, usando el ABC, el C_{max} y T_{max} :

$$F \text{ relativa} = \frac{ABC \text{ prueba}}{ABC \text{ referencia}} \times \frac{DOSIS \text{ referencia}}{DOSIS \text{ prueba}}$$

$C_{máx}$, $T_{máx}$

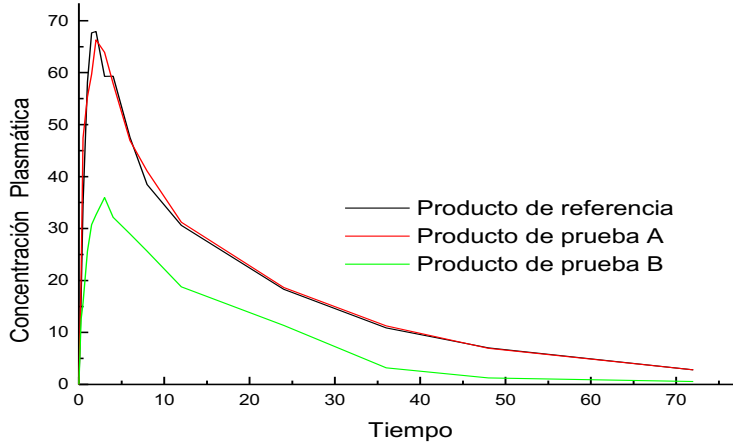
Los parámetros farmacocinéticos se obtienen de los datos de Concentración plasmática vs tiempo.



GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

Los perfiles farmacocinéticos de los productos genéricos se comparan contra un producto de referencia.



Estudios de Bioequivalencia:

- Comparación del producto genérico con el producto innovador
- Mayoría de los casos dosis única, diseño cruzado, dos periodos
- Mínimo 24 voluntarios
- Parámetros: C_{max} , t_{max} , ABC

MUESTREO EN ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

- Sangre: no mas de 475 ml de sangre en un periodo de un mes
- Muestras sanguíneas: 4 vidas medias. 3-4 fase de absorción 2-3 cercano a C_{max} y 5-6 fase de eliminación
- Número mínimo de muestras 11

CASOS EN LOS QUE LA FARMACODINAMIA ES MAS APROPIADA QUE LA FARMACOCINÉTICA

- Fármacos con vida media corta (menor a 2 horas)
- Fármacos con múltiples metabolitos activos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

- Criterio de bioequivalencia

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

- El producto de prueba no es significativamente menor al producto de referencia.
- El producto de referencia no es significativamente menor al producto de prueba
- Diferencia significativa del 20% (nivel de significancia $\alpha = 0.05$)
- **T/R = 80/100 = 80%**
- R/T = 80%
- Dado que los datos están expresados en T/R = 100/80 = 125%
- Los productos serán bioequivalentes si los parámetros: Cmax y ABC, caen en el intervalo de confianza de 80 - 120% para datos crudos o 80 - 125% (log transformados) del producto de referencia.

CALCULO DEL INTERVALO DE CONFIANZA

- Determinar los valores individuales de AUC, C_{máx}
- Transformar en log natural
- Determinar el ANOVA con datos transformados
- Calcular la varianza residual
- Calcular el cuadrado medio para log AUC prueba y referencia
- Calcular el intervalo de confianza
- Paquetes: WIN NON LIN, SAS, R

EJEMPLOS DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

1) Se administró por vía intravenosa una dosis de 75 mg de un fármaco antiinflamatorio, encontrándose que el área bajo la curva (ABC) fue 107.93 mg.h/L. Al administrar la misma dosis por vía oral en solución, el ABC fue 99.30 mg.h/L, mientras que al administrar una dosis de 250 mg en tableta, el área bajo la curva fue de 313.90 mg.h/L.

- a) Calcular la biodisponibilidad relativa de la tableta respecto a la solución
- b) Calcular la biodisponibilidad absoluta del fármaco al ser administrado en solución

Respuestas

- a) Cálculo de la biodisponibilidad relativa de la tableta respecto a la cápsula

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

$$F_{real} = \frac{ABC_{tableta(0-\infty)}}{ABC_{solución(0-\infty)}} * \frac{D_{solución}}{D_{tableta}}$$

$$F_{rel} = \frac{313.90 \text{ mg. h/L}}{99.30 \text{ mg. h/L}} \times \frac{75 \text{ mg}}{250 \text{ mg}}$$

$$F_{rel} = 0.95$$

b) Cálculo de la biodisponibilidad absoluta del fármaco

$$F_{rel} = \frac{ABC_{solución(0-\infty)}}{ABC_{iv(0-\infty)}} * \frac{D_{iv}}{D_{solución}}$$

$$F_{abs} = \frac{99.30 \text{ mg. h/L}}{107.93} \times \frac{250 \text{ mg}}{250 \text{ mg}}$$

$$F_{abs} = 0.92$$

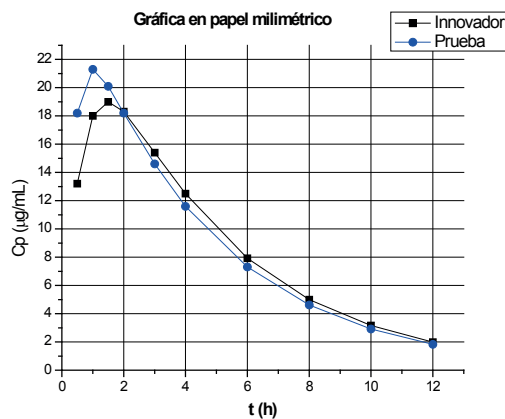
2) Se administraron 2 productos comerciales conteniendo 500 mg de un analgésico. Los niveles plasmáticos fueron los siguientes

Tiempo (h)	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12
Cp Innovador (µg/mL)	13.2	18	19	18.3	15.4	12.5	7.92	5	3.16	1.99
Cp Prueba (µg/mL)	18.2	21.3	20.1	18.2	14.6	11.6	7.31	4.61	2.91	1.83

- Elaborar el gráfico de concentración plasmática vs tiempo.
- Calcular la constante de eliminación de ambos productos.
- Calcular la biodisponibilidad relativa del producto de prueba con relación al producto de referencia.

Respuestas:

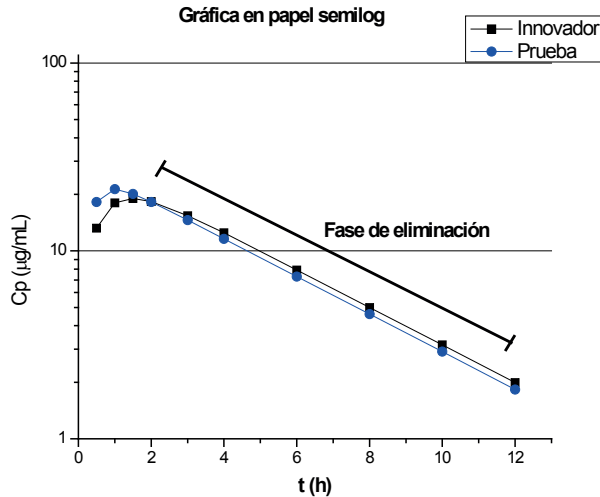
a) Graficando los datos en papel milimétrico se obtiene:



GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

b) Con el fin de determinar la k_e para ambos productos, es necesario determinar la pendiente semilogarítmica a partir de la porción final de la curva que corresponde a la fase de eliminación:



Como podemos observar, se puede considerar lineal la porción desde el tiempo $t = 2$ h. Calculando la pendiente de las dos curvas se obtiene:

Para el producto innovador

$$m = \frac{\ln C_{p2} - \ln C_{p1}}{t_2 - t_1} = \frac{\ln(18.3) - \ln(1.99)}{(2 - 12)h}$$

$$m = 0.222 \text{ h}^{-1}$$

Como la $-m = k_e$:

$$k_{e_{\text{innovador}}} = 0.222 \text{ h}^{-1}$$

Para el producto de prueba:

$$m = \frac{\ln C_{p2} - \ln C_{p1}}{t_2 - t_1} = \frac{\ln(18.2) - \ln(1.83)}{(2 - 12)h}$$

$$m = -0.229 \text{ h}^{-1}$$

Como la $-m = k_e$:

$$k_{e_{\text{prueba}}} = 0.229 \text{ h}^{-1}$$

También es correcto calcular la k_e utilizando la regresión lineal del $\ln C_p$ vs t de la fase de eliminación:

Para el innovador:

$\ln C_p$ vs tiempo a partir de $t = 2$ h

$$a = 3.398$$

$$b = -0.225$$

$$r = 0.999$$

De esta manera, $k_{e_{\text{innovador}}} = 0.225 \text{ h}^{-1}$

Para el producto de prueba:

$\ln C_p$ vs tiempo a partir de $t = 2$ h

$$a = 3.368$$

$$b = -0.230$$

$$r = 0.999$$

De esta manera, $k_{e_{\text{prueba}}} = 0.230 \text{ h}^{-1}$

c) Cálculo de la biodisponibilidad relativa

$$F_{\text{rel}} = \frac{ABC_{\text{prueba}(0-\infty)}}{ABC_{\text{referencia}(0-\infty)}}$$

Con el fin de calcular la biodisponibilidad relativa, es necesario conocer el área bajo la

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

curva de cero a infinito de los dos productos.

$$ABC_{(0-\infty)} = ABC_{0-t} + ABC_{t-\infty}$$

Área bajo la curva del producto innovador:

$$ABC_{(0-\infty)} = ABC_{0-t} + ABC_{t-\infty}$$

$$ABC_{(0-t)} = 107.125 \text{ mgh/mL}$$

$$ABC_{(t-\infty)} = \frac{Cp^u}{ke} = \frac{1.99 \text{ mg/L}}{0.222 \text{ h}^{-1}} = 8.96 \text{ mgh/L}$$

$$ABC_{innovador(0-\infty)} = 116.08 \text{ mgh/mL}$$

Área bajo la curva del producto de prueba:

$$ABC_{(0-\infty)} = ABC_{0-t} + ABC_{t-\infty}$$

$$ABC_{(0-t)} = 106.94 \text{ mgh/mL}$$

$$ABC_{(t-\infty)} = \frac{Cp^u}{ke} = \frac{1.83 \text{ mg/L}}{0.229 \text{ h}^{-1}} = 7.99 \text{ mgh/L}$$

$$ABC_{prueba(0-\infty)} = 114.93 \text{ mgh/mL}$$

Por lo tanto, la biodisponibilidad relativa es:

$$F_{rel} = \frac{114.93 \text{ mgh/mL}}{116.08 \text{ mgh/mL}}$$

$$F_{rel} = 0.99$$

Se realizó un estudio para establecer la bioequivalencia entre una formulación genérica de un medicamento para el tratamiento de depresión y ansiedad respecto al medicamento de referencia indicado por la autoridad sanitaria. El diseño del estudio fue abierto, cruzado, aleatorizado de dos tratamientos, dos períodos, dos secuencias, dosis única en 26 voluntarios sanos bajo condiciones de ayuno. El análisis de datos de este estudio generó el siguiente análisis de varianza:

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

Parámetro farmacocinético	Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio del error residual	F calculada	Valor p
Ln (C _{máx})	Secuencia	1	0.5777	0.5777	1.76	0.1988
	Sujeto (secuencia)	24	7.2416	0.3292	3.88	0.0012
	Tratamiento	1	0.0084	0.0084	0.10	0.7566
	Periodo	1	0.1033	0.1033	1.22	0.2820
	Error residual	24	1.6478	0.0749	----	----
Ln (ABC _{0-t})	Secuencia	1	0.9078	0.9078	2.04	0.1668
	Sujeto (secuencia)	24	9.7667	0.4439	10.52	0.0000
	Tratamiento	1	0.0050	0.0050	0.12	0.7327
	Periodo	1	0.2177	0.2177	5.16	0.0332
	Error residual	24	0.9281	0.0422	----	----
Ln (ABC _{0-∞})	Secuencia	1	0.7829	0.7829	1.98	0.1737
	Sujeto (secuencia)	24	8.7154	0.3962	9.34	0.0000
	Tratamiento	1	0.0031	0.0031	0.07	0.7907
	Periodo	1	0.2161	0.2161	5.09	0.0343
	Error residual	24	0.9335	0.0424	----	----

A partir de la información proporcionada determine:

- Coefficiente de variación intrasujeto para cada uno de los parámetros
- Coefficiente de variación intersujeto para cada uno de los parámetros
- Coefficiente de variación total para cada uno de los parámetros
- Con base en el coeficiente de variación intrasujeto, indique la clasificación que le corresponde a este medicamento.

Respuestas:

a) Determinación del coeficiente de variación intrasujeto.

Sustituir el valor del cuadrado medio del error residual en la siguiente ecuación:

$CV_{intra} = 100 \times \sqrt{e^{CM_{er}} - 1}$	donde: CV_{intra} = coeficiente de variación intrasujeto CM_{er} = media de cuadrados del error residual
--------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

De acuerdo con el análisis de varianza descrito anteriormente, el valor de la media de cuadrados del error residual de C_{máx}, ABC_{0-t} y ABC_{0-∞} son de 0.0849, 0.0422 y 0.0424, respectivamente. Al sustituir estos valores en la ecuación para cada parámetro, se obtienen los siguientes resultados:

Parámetro	CM _{er}	Cálculo	CV _{intra}
C _{máx}	0.0749	$CV_{intra} = 100 \times \sqrt{e^{0.0749} - 1}$	27.9
ABC _{0-t}	0.0422	$CV_{intra} = 100 \times \sqrt{e^{0.0422} - 1}$	20.8
ABC _{0-∞}	0.0424	$CV_{intra} = 100 \times \sqrt{e^{0.0424} - 1}$	20.8

b) Determinación del coeficiente de variación intersujeto.

GUÍA PARA EL EXAMEN EXTRAORDINARIO

Biofarmacia (clave 1706)

Sustituir los valores del cuadrado medio del error residual y el cuadrado medio del sujeto anidado en la secuencia en la siguiente ecuación:

$CV_{inter} = 100 \times \sqrt{e^{\frac{CM_{er} - CM_{Suj(sec)}}{2}} - 1}$	donde: CV_{inter} = coeficiente de variación intersujeto CM_{er} = media de cuadrado del error residual $CM_{Suj(sec)}$ = media de cuadrados del sujeto anidado en la secuencia
----------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Considerando los resultados del análisis de varianza, al sustituir los valores del cuadrado medio del error residual y del cuadrado medio del sujeto anidado en la ecuación anterior, se obtienen los siguientes resultados:

Parámetro	CM_{er}	$CM_{Suj(sec)}$	Cálculo	CV_{inter}
$C_{m\acute{a}x}$	0.0749	0.3292	$CV_{inter} = 100 \times \sqrt{e^{\frac{0.3292 - 0.0749}{2}} - 1}$	36.8
ABC_{0-t}	0.0422	0.4439	$CV_{inter} = 100 \times \sqrt{e^{\frac{0.4439 - 0.0422}{2}} - 1}$	47.2
$ABC_{0-\infty}$	0.0424	0.3962	$CV_{inter} = 100 \times \sqrt{e^{\frac{0.3962 - 0.0424}{2}} - 1}$	44.0

c) Determinación del coeficiente de variación total.

Sustituir los valores del cuadrado medio del error residual y el cuadrado medio del sujeto anidado en la secuencia en la siguiente ecuación:

$CV_{total} = 100 \times \sqrt{e^{\frac{CM_{er} + CM_{Suj(sec)}}{2}} - 1}$	donde: CV_{inter} = coeficiente de variación intersujeto CM_{er} = media de cuadrado del error residual $CM_{Suj(sec)}$ = media de cuadrados del sujeto anidado en la secuencia
----------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Con base en los resultados del análisis de varianza, al sustituir los valores del cuadrado medio del error residual y del cuadrado medio del sujeto anidado en la ecuación anterior, se obtienen los siguientes resultados.

Parámetro	CM_{er}	$CM_{Suj(sec)}$	Cálculo	CV_{total}
$C_{m\acute{a}x}$	0.0749	0.3292	$CV_{total} = 100 \times \sqrt{e^{\frac{0.3292 + 0.0749}{2}} - 1}$	47.3
ABC_{0-t}	0.0422	0.4439	$CV_{total} = 100 \times \sqrt{e^{\frac{0.4439 + 0.0422}{2}} - 1}$	52.5
$ABC_{0-\infty}$	0.0424	0.3962	$CV_{total} = 100 \times \sqrt{e^{\frac{0.3962 + 0.0424}{2}} - 1}$	49.5

d) La NOM-177-SSA1-2018 clasifica como fármacos de alta variabilidad a aquellos que cuentan con un valor de coeficiente de variación intrasujeto superior al 30% para alguno de los 2 parámetros farmacocinéticos de $C_{m\acute{a}x}$ o ABC. De acuerdo con nuestros resultados, ninguno de los parámetros excede el valor del 30% para el CV_{intra} .